

Parvovirüs B19 İnfeksiyonu-Yeni Gelişmeler

PARVOVIRUS B19 INFECTION: NEW ADVANCES

Süreyya SAVAŞAN*, Öner ÖZDEMİR", Özlem Durmaz SÜOĞLU**, Gündüz GEDİKOĞLU

* Uzm.Dr.İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji/Onkoloji 8D,

** Dr.İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağ. ve Has. ABD,

*** Prof.Dr.Bizim Lösemili Çocuklar Vakfı, İSTANBUL

1981 yılında aplastik kriz geçirmekte olan ve orak hücreli anemisi olan hastalarda parvovirüs B19'a (PV B19) karşı özgül Ig M sınıfından antikorların saptanmasıyla, parvovirüsler ile insanlar arasındaki etkileşim gündeme gelmiştir (1). Üç yıl sonra Ohio'da 6 ay süren bir aplastik kriz epidemisi sırasında %86 vakada PV B19 enfeksiyonunun serolojik olarak gösterilmesi bu ilişkiyi desteklemiştir (2). Nitekim zaman içerisinde PV B19, kronik hemolitik anemilerin, kompense hemolitik süreçlerin, immün sistemi baskılanmış kişilerin ve çeşitli "unstable" hematopoietik durumlarda (demir eksikliği, akut kan kaybı sonrasında tablo gibi) görülen aplastik kriz ve farklı tiplerdeki hipoproliferatif anemilerin etkeni olarak ortaya çıkarılmıştır. İnsanlarla PV B19'un etkileşimi hematopoetik doku ile sınırlı kalmamış ve bu ajanın eritema enfeksiyozumun (beşinci hastalık) sebebi olduğu, poliartralji sendromu ve fetal kayıplara yol açabileceği gösterilmiştir (3-5). Hatta son zamanlarda PV B19 ile birçok sistemi ilgilendiren, farklı hastalıklar arasında yakın ilişkiler de tanımlanmaya başlamıştır (6).

Hepatit B araştırması yapılırken üzeri B19 ile işaretlenmiş bir örnekte parvovirüs benzeri partiküller tespit edilmiş olduğu için, bu virüs PV B19 adı ile bilinmektedir. PV B19 ısıya dayanıklı 5.5 kilobaz uzunluğunda, tek zincirli DNA ihtiva eden, 28 nm büyüklüğünde, küçük ve kılıfsız bir virüstür. Replikasyonda yardımcı diğer bir virüse ihtiyaç duymayan ve şu ana kadar bilinen, insanlarda patojen olan tek parvovirüs ailesi elemanıdır. Hücreye girişinde eritrosit P antijenini (globozit) reseptör olarak kullandığı ve bu antijeni taşımayan kişilerin eritroid hücrelerini infekte edemediği gösterilmiştir (7,8). Özellikle eritroid elemanlara tropizmi söz konusudur. Bununla birlikte diğer hücrelere de girip farklı tipte enfeksiyonlara da (sitopatik, prodüktif, persistan) sebep olduğu yolunda deliller vardır. Zaten P anti-

jeninin eritroid hücreler dışında bazı hücrelerde de (megakaryosit, trombosit, endotel gibi) bulunduğu gösterilmiştir (9). Bu bilgilerle uyumlu olacak şekilde, Py B19 in vitro olarak eritropoietin varlığında sadece bir megakaryoblastik hücre serisinde uzun süreli yaşatılabimiştir (10). Hücrede çoğalabilmek için özellikle S fazı hücre faktörlerine ihtiyaç duymaktadır. Nitekim izole edilen bir faktörün hem sitopatik etkide hem de viral replikasyonda rol üstlendiği gösterilmiştir (10). Sitopatik etkiyi gösterirken apoptozis (programlanmış hücre ölü-mü)'e de sebep olabildiği yolunda deliller elde edilmiştir (11).

Parvovirüs enfeksiyonları her mevsimde, bütün yaş gruplarında, epidemiler veya sporadik vakalar halinde ve dünyanın her tarafından görülebilmektedir. Ataklara en sık okullarda, kış ve erken bahar aylarında rastlanmaktadır. Bazı yerleşim yerlerinde 5 yıl aralarla görülen epidemileri bildirilmiştir. En sık hava yoluyla bulaşan virüsün temas yoluyla, anneden fetusa vertikal olarak ve çeşitli kan ürünleriyle de geçebileceği gösterilmiştir. Bu nedenle birçok kan ürününün hazırlanışında "ısı muamele", viral inaktivasyon yöntemi olarak protokole eklenmektedir. PV B19 ile temas halinde hassas kişilerin %35-50 si enfeksiyona yakalanmaktadır. Asemptomatik enfeksiyon oranı %20-30 civarındadır. Özellikle immün yetmezlik durumlarında reaktivasyon ve reinfeksiyon görülebilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar 5 yaşın altındaki çocukların %2-15, 5-19 yaşındakilerin % 15-60, erişkinlerin %30-60 oranında PV B19 seropozitivitesinin varlığını göstermiştir (5).

Deneysel olarak, gönüllü kişilere intranasal olarak virüs ihtiva eden plazma verilmiş ve bir hafta sonra seronegatif kişilerde viremi gösterilmiştir (5,12). Buna karşın seropozitif kişilerde viremi saptanamamıştır. Viremi döneminde ateş, halsizlik, miyalji, baş ağrısı gözlenmiş ve virüsün solunum yollarından atıldığı belirlenmiştir. Bu dönemde retikülositopeni, hafif nötropeni, hemoglobin değerinde ve trombosit sayısında hafif düşmeler dikkati çekmiştir. Kemik iliği incelemesinde makronormoblastik matürasyon ve sonrasında eritroid öncül hücrelerde azalma ve büyük vaküollü proeritroblastlar gözlenmiştir. İnfeksiyonun 15. gününde kaşıntı

Geliş Tarihi: 10.11.1994

Yazışma Adresi: Özlem Durmaz SÜOĞLU
Tepegöz Sokak Tamış Çıkmazı
53/12 81060 Göztepe İSTANBUL

ve ciltte makülopapüler döküntü, 18. gününden itibaren diz ve ayak bileği eklemlerinde ağrı ve sertlik, el parmaklarında şişlik meydana gelmiş ve bütün semptomlar 4. haftada ortadan kaybolarak retikülosit sayısı normale dönmüştür. Viremi 3-16. günlerde, özgül IgM antikor cevabı 9. günde başlayarak 3-6 aya kadar, özgül IgG antikor cevabı 11. günde başlayarak kalıcı olarak görülmektedir Dikkat edildiğinde hastalığın viremi dönemine karşılık gelen bir gripal infeksiyon tablosu, bir de immün cevabın gelişmesiyle ortaya çıkan, döküntü ve artraljinin belirgin olduğu, immün komplekslerin bulunduğu ikinci dönemi göze çarpmaktadır.

Virüse karşı gelişen immün cevapta hümmoral komponent ön planda yer alır. Progenitör hücre kültürü sistemlerinde PV B19'a karşı özgül antikor bulunduran serumların PV B19'un eritropoetik koloni teşekkülü üzerine olan inhibitör etkilerini kısmen veya tamamen ortadan kaldırdığı gözlenmiştir (13). Klinik uygulamalardan alınan sonuçlar da hümmoral immün cevabın önemini desteklemektedir. İmmün yetmezliklerinden dolayı PV B19'a karşı yeterli kantitatif veya kalitatif cevap geliştiremeyen ve kronik PV B19 infeksiyonu nedeniyle kemik iliği supresyonuna uğrayan hastalarda gamaglobülin tedavisi ile dramatik cevaplar alınmıştır. Yapılan çalışmalarla da, incelenen bütün gamaglobülin preparatlarının PV B19'u nötralize eden antikorlar bulundurduğu gösterilmiştir (5). Virüsü nötralizasyonda majör (58 kd, VP-2) ve minör (83 kd, PV-1) kapsid proteinine karşı gelişen antikor cevabının önemli rolü vardır.

Özellikle uzun dönem direncini minör kapsid proteinine karşı gelişen antikorlar sağlamaktadır.

Çok farklı sebeplerle PV B19'a karşı kantitatif veya kalitatif immün cevap yetersizliği gelişebilmektedir. Bu hastalarda persistan veya kronik PV B19 infeksiyonları meydana gelmiş ve hastalık belirtileri ağırlaşmış veya kronik nitelik kazanmıştır (14,15). Böyle durumlarda hastalığın teşhisi daha güçtür ve özellikle arzetmektedir. Hümmoral immün cevabın kantite ve kalitesindeki bozukluklar teşhiste seroiojik testlerin yeterli olamayacağına işaret etmekte ve virüsü veya çeşitli ait birimlerini tespit etmenin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu amaçla virüs antijeni, RNA ve DNA'sı çeşitli moleküler biyoloji yöntemleri ile araştırılmaktadır. Özellikle viral yükün düşük olduğu durumlarda "polymerase chain reaction" (PCR) in PV B19 DNA'sının saptanmasında çok katkısı olmuştur (16). Son yıllarda, farklı dokularda hücre düzeyinde virüsü araştırmak patolojiler ile virüs arasındaki bağlantıyı açıklamada çok yararlı olmaktadır. Bu konuda in situ PCR metodu büyük ilerlemeler sağlayacak bir yöntem olarak düşünülmektedir.

Bu makalemizle bir çok klinik tablonun etyopatogeneğinde suçlanmaya başlanılan ve yerli kaynaklarımızda klasik bilgilerin pek dışına çıkılmadığı, son zamanlardaki yeniliklere ait yerli literatür verisine rastlamadığımız "PV B19 infeksiyonu - Yeni gelişmeler" konusunda bilgi birikimimizi aktarmayı amaçladık.

PV B19 HEMATOPOİETİK DOKU ETKİLEŞİMİ

Virüsün hematopoietik dokuyu etkileyerek sebep olduğu klinik tabloları, genel anlamda üç grupta toplamak mümkündür:

1. Sessiz tablo,
2. Aplastik kriz,
3. Kronik kemik iliği yetersizliği.

PV B19 infeksiyonu ile gelişecek tablonun belirlenmesinde kişiye ait bazı özelliklerin etkisi vardır. Bunlar arasında kişinin kronik bir hemolitik anemiye, kompense bir hematolojik soruna (ki birçoğu aplastik kriz sonrasında tanı almaktadır), "unstable" bir hematolojik soruna (demir eksikliği, akut kan kaybı sonrasındaki tablo gibi) veya "unstable" bir immünolojik soruna sahip olması sayılabilir.

PV B19 ile aplastik kriz arasındaki bağlantının anlaşılmasında ilk örnekleri hemolitik anemiler teşkil etmiştir. Oral hücreli anemi, hederiter sferositoz, eliptositoz, otoimmün hemolitik anemi, orak hücre-talassemi sendromu, pirüvat kinaz yetersizliği bulunan hastalarda transfüzyona gerek duyulan aplastik krizler tanımlanmıştır. PV B19'un en belirgin hedef hücre topluluğunu "Burst Forming Unit-Erythroid" (BFU-E)'den başlayarak pronormoblasta kadar-etkinliği artarak- uzanan eritroid hücreler meydana getirmektedir. Diğer hematopoetik elemanları da, örneğin megakaryositleri infekte edebilmesine karşın bu hücrelerde çoğalabildiği yolunda in vivo deliller henüz yoktur. Ancak birçok aplastik kriz vakasında geçici nötropeni ve trombositopeniler saptanmıştır. Bunun ötesinde hemofagositik sendrom, kronik nötropeni, saf eritrositer anemi ile PV B19 infeksiyonu ilişkilerde tanımlanmıştır (17-20).

Kanser kemoterapisi görmekte olan hastalarda da PV B19 infeksiyonları bildirilmiştir (21-23). Kemoterapi dönemleri sonrasında rejenere olan kemik iliği dokusundaki artmış eritroid hücre popülasyonu ile PV B19'a uygun bir hedef teşkil etmekte olan bu hastalar, aynı zamanda, hem hastalıkları hem de gördükleri tedavi neticesinde ortaya çıkan immün yetersizlikler ile de virüsün geliştireceği hastalık tablosu açısından dikkat çekicidir. Sonuç olarak PV B19 infeksiyonunun sebep olacağı tabloda viral yük, kişinin immünolojik ve hematolojik durumunun etkili olacağı muhakkaktır. Ayrıca PV B19'un onkolojik süreçlere de çeşitli boyutlarda katkıda bulunması tartışmaya açılabılır (24,25).

Virüse karşı etkili bir cevabın gelişemediği birçok konjenital ve akkiz immün yetmezlik vakasında aplastik krizler veya kronik kemik iliği yetersizliği tabloları tanımlanmıştır. Virüse karşı titre edilebilen immün bir cevap geliştirilmesine karşın, bu antikorların virüsü nötralize edememeleri sebebiyle ortaya çıkan immün yetersizlik dikkat çekici bir durumdur (15). . Yine uzun dönemde, immünoglobülin sınıf "switch" indeki bir bozukluk sebe-

biyle IgM-IgG dönüşümü meydana gelemediğinden, PV B19'a karşı immün direnci temin eden 83 kd kapsid proteinine karşı cevabın gelişmemesi de, IgM cevabı olmasına rağmen etkin virüs nötralizasyonunun sağlanamamasına bir diğer örnektir (20). Nitekim bu hastalara intravenöz immüno globülin (IVIG) uygulanması ile klinik iyileşmeler sağlanırken daha önce gözlenmeyen ve muhtemelen gelişen immün komplekslere bağlı olarak cilt döküntüleri ve artralji gibi şikayetler ortaya çıkmıştır (5). Kemik iliği transplantasyonu sonrası görülen PV B19 infeksiyonları da morbiditede önemli bir yer tutmaya başlamıştır (26).

PV B19 İNFEKSİYONU VE GEBELİK

Gebelikte gelişen PV B19 infeksiyonun büyük bir çoğunluğu bebeğe herhangi bir zarar vermemekle birlikte, antikor çalışmaları ve fetal dokuların hibridizasyon çalışmaları fetusların 1/3 ünün PV B19 ile infekte olduğunu göstermektedir (27). Fetal infeksiyon neticesinde normal bir bebek dünyaya gelebildiği gibi düşük, intrauterin ölüm ve gelişimsel yan etkilere yol açabilmektedir, ikizlerden biri etkilendiği halde diğerinin etkilendiği, intrauterin PV B19 infeksiyonu sonucunda konjenital anemilerin gelişebildiği bildirilmiştir (28,29).

Fetal kayıplar özellikle ilk trimester ve erken 2. trimester dönemlerinde yoğunlaşmıştır ve maternal infeksiyonu izleyen 1-12 hafta içerisinde görülmektedir. Maternal infeksiyon % 16-24 oranında fetal kayıp ile sonuçlanmaktadır (5). Fetal birçok dokuda DNA pozitifliği saptanmakla birlikte temel hedef hücre eritroid seri elemanlarıdır. Özellikle fetusta eritroid hücre popülasyonunun çok fazla ve eritrositlerin yaşam sürelerinin kısa olması PV B19 infeksiyonunun ağır anemi ve kalp yetmezliğine yol açarak immün olmayan hidrops fetalis ile sonuçlanmasına neden olur.

PV B19 infeksiyonu geçiren bir gebenin izlenmesinde maternal serum alfa-feto protein düzeylerinin tayini, ultrasonografik inceleme, fetal kanda viral DNA çalışması yapılabilir. Vakalarda intrauterin transfüzyon, anneye veya fetusa IVIG tedavisi başvurulabilecek girişimler arasındadır. Gebelikte PV B19 infeksiyonlarında korunmaya yönelik çeşitli öneriler de yapılmaktadır (30).

PV B19 İNFEKSİYONU VE ROMATOLOJİK HASTALIKLAR

PV B19 infeksiyonları daha çok enşkinlerde artropatiye sebep olmaktadır. Özellikle eldeki proksimal eklemler, diz ve ayak bileği eklemleri simetrik olarak ve akut bir şekilde tutulmaktadır. Bununla birlikte çok uzun süren, hatta kronikleşen artropatiler de tanımlanmaktadır. Reaktif artritli bir hastada sinoviyal sıvıda PV B19 DNA'sı gösterilmişse de genellikle artritin gelişmesinde hipersensitivite reaksiyonlarının rol oynadığı düşünülmektedir (31). Nitekim birçok artropatik vaka ile

dermatolojik bulguların gelişmesi arasında paralellik söz konusudur. Çocuklarda da PV B19'un artrite sebep olabildiği gösterilmiştir (32,33). Yine bazı romatoid artrit benzeri tabloların da PV B19 infeksiyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmüş ve bazı hastalarda geçici romatoid faktör pozitiflikleri tanımlanmıştır (34). Ayrıca sistemik lupus eritematozus ve fibromiyaljiya ile PV B19 infeksiyonu arasında bağlantılar kurulmaya çalışılmıştır (35,36).

Son zamanlarda ilgi çeken bir diğer bağlantı da PV B19 ile Schönlein-Henoch purpurası, poliarteritis nodosa, Kawasaki hastalığı gibi vaskülitler arasında ileri sürülmektedir (37-39). Nitekim nekrotizan vaskülit ile kronik PV B19 infeksiyonu arasında etiyolojik bir ilişki düşünülmüş ve IVIG tedavisi ile PV B19'un vücuttan temizlendiği ve semptomların gerilediği bildirilmiştir (40). Burada PV B19'un endotel üzerinde doğrudan etkili olabileceği veya dolaylı olarak farklı immüno lojik mekanizmaların rol alması ihtimalleri tartışılmıştır.

Yukarıda adı geçen hastalıklar dışında aplastik anemi, idiyo patik trombositopenik purpura, çocukluk çağının geçici eritroblastopenisi, brakial pleksus nöropatisi, ensefalit, obstrüktif solunum yolları hastalığı, miyokardit, lenfadenit gibi birçok hastalık ile PV B19 ilişkileri ileri sürülmektedir (6,41-43). Ancak bu ilişkilerin rastlantısal bir birliktelik mi yoksa etiyolojik düzeyde mi olduğu henüz açık değildir.

PV B19 infeksiyonu insanoğlunun virüslerle olan etkileşmesine yeni bir örnek olarak, patogenetik düzeyde ve tedavi girişimleri açısından yeni ufuklar açmaktadır. Özellikle moleküler bilimlerdeki gelişmelerin klinik gözlemlerle uygun bir şekilde bir araya getirilmesi PV B19 infeksiyonunun ve birtakım hastalıkların anlaşılmasına, uygun bir şekilde tedavi edilmesine ve bu hastalıklardan korunmaya yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Pattison JR, Jones SE, Hodgson J, et al. Parvovirus infections and hypoplastic crisis'in sickle cell anaemia. *Lancet* 1981; 1:664-5.
2. Saarinen UM, Chorma TL, Tattersall P, et al. Human parvovirus B19-induced epidemic acute red cell aplasia in patients with hereditary hemolytic anemia. *Blood* 1986; 67: 1411-7.
3. Thurn J. Human parvovirus B19: Historical and clinical review. *Re infect dis* 1988; 10:1-511.
4. Anderson U, and Török TJ. Human parvovirus B19. *N Engl J Med* 1989; 321:536-8.
5. Harris JW. Parvovirus B19 for the hematologist. *Am J Hematol* 1992; 39:119-30.
6. Asano Y, and Yoshikawa T. Human herpesvirus-6 and parvovirus B19 infections in children. *Curr Opin Ped* 1993; 5:14-20.
7. Brown KE, Anderson SM, Young NS. Erythrocyte P antigen: Cellular receptor for B19 parvovirus. *Science* 1993; 262:114-7.

8. Brown KE, Hibbs JR, Gallinella G, et al. Resistance to parvovirus B19 infection due to lack of virüs receptor (erythrocyte P antigen). *N Engl J Med* 1994; 330:1192-6.
9. Von dem Borne AEGK, Bos MJE, Joustra-Maas N, Tromp JF, van Wijngaarden-du Bois R, Tetteroo PAT. A murine monoclonal IgM antibody specific for blood group P antigen (globoside). *Br J Haematol* 1986; 63: 35-46.
10. Shimomura S, Komatsu N, Frickhofen N, Anderson S, Kajigaya S, Young NS. First continuous propagation of B19 parvovirus in a cell line. *Blood* 1992; 79:18-24.
11. Morey AL, Ferguson DJP, Flemig KA. Ultrastructural features of fetal erythroid precursors infected with parvovirus B19 in vitro: evidence of cell death by apoptosis. *J Pathol* 1993; 169: 213-20.
12. Anderson MJ, Higgins PG, Davis LR, et al. Experimental parvoviral infection in humans. *J Infect Dis* 1985; 152: 257-65.
13. Young NS, Mortimer PP, Moore JG, et al. Characterization of a virüs that causes transient aplastic crisis. *J Clin Invest* 1984; 73:224-30.
14. Kurtzman GJ, Cohen BJ, Field AM, Oseas R, blaese RM, Young NS. Immune response to B19 parvovirus and an antibody defect in persistent viral infection. *J Clin Invest* 1989; 84:114-23.
15. Kurtzman GJ, Ozawa K, Cohen B et al. Chronic bone marrow failure due to persistent b19 parvovirus infection. *N Engl J Med* 1987; 317: 287-94.
16. Salimans MM, Holsappel S, van de Rijke FM, Jiva NM, Raap AK, VVeiland HT. Rapid detection of human parvovirus B19 DNA by dot-hybridization and polymerase chain reaction. *J Virol Methods* 1989; 23:19-28.
17. Tsuda H, Maeda Y, Nakagavva K, et al. parvovirus B19-associated haemophagocytic syndrome with prominent neutrophilia. *Br J Haematol* 1994; 86: 413-4.
18. Uike N, Miyamura T, Obama K, Takahjra H, sato H, Kozuru M. parvovirus B19-associated haemophagocytosis in Evans syndrome: aplastic crisis accompanied by severe thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1993; 84: 530-2.
19. McClain K, Estrov Z, Chen H, Mahoney DH. Chronic neutropenia of childhood: frequent association with parvovirus infection and correlations with bone marrow culture studies. *Br J Haematol* 1993; 85: 57-62.
20. Kurtzman G, Frickhofen N, Kimball J, et al. Pure red-cell aplasia of 10 years' duration due to persistent parvovirus B19 infection and its cure with immunoglobulin therapy. *N Engl J Med* 1989; 321:519-23.
21. Rao SP, Miller ST, Cohen BJ. Severe anemia due to B19 parvovirus infection in children with acute leukemia in remission. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990; 12:194-7.
22. Shaw PJ, Eden T, Cohen BJ. Parvovirus B19 as a cause of chronic anemia in rhabdomyosarcoma. *Cancer* 1993; 72: 945-9.
23. Kurtzman GJ, Çohen B, Meyers P, et al. Persistent b19 parvovirus infection as a cause of severe chronic anaemia in children with acute lymphocytic leukaemi. *Lancet* 1988; 11:1159-62.
24. Baumann H, schwarz TF, Oertel J, Serke S, Roggendorf M, Huhn D. Acute parvovirus B19 infection mimicking meyelodisplastic syndrome of the bone marrow. *Ann Hematol* 1992; 64: 43-5.
25. Petrella T, Bailly F, Mugneret F, et al. Bone marrow necrosis and human parvovirus associated infection preceding an Ph1+acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1992;8:415-9.
26. VVeiland HT, Salimans MMM, Fibbe WE, et al. Prolonged parvovirus B19 infection with severe anaemia in a bone marrow transplant recipient. *Br J Haematol* 1989; 71:300.
27. Hail SM, Cohen BJ, mortimer PP, et al. prospective study of human parvovirus (B19) infection with pregnancy. *Br Med J* 1990; 300:1166-70.
28. Zerbini M, Musiani M, Gentilomi G, et al. Symptomatic parvovirus B19 infection of one fetus in a twin pregnancy. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 262-3.
29. Brown KE, Green SW, de Mayolo JA, et al. Congenital anaemia after transplacental B19 parvovirus infection. *Lancet* 1994; 343:895-6.
30. Plotkin SA, Halsey NA, LepovvML, et al. Parvovirus, erythema infectiosum, and pregnancy. *Pediatrics* 1990; 85:131-3.
31. Kardolf R, Kirschner P, hofschneider PH, Vischer TL. detection op parvovirus in a patient with "reactive arthritis" by in situ hybridization. *Clin rheumatol* 1989; 8: 398-401.
32. Reid DM, Reid TSM, Brown T, Rennie JAN, Eastmond CJ. Human parvovirus-associated arthritis: A clinical and laboratory description. *Lancet* 1985; 1:422-5.
33. Nocton JJ, Miller LC, Tucker LB, Schaller JG. Human parvovirus B19-associated arthritis in children. *J Pediatr* 1993; 122:186-90.
34. Naides SJ, and Field Eh. transient rheumatoid factor positivity in acute human parvovirus B19 infection. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2587-9.
35. Chassagne P, Mejjad O, Gourmelen o, Moore N, Le Loet X, deshayes P. Exacerbation of systemic lupus erythematosus during human parvovirus B19 infection. *br J Rheumatol* 1993; 32:158-9.
36. Leventhal U, Naides SJ, Freunlich B. Fibromyalgia and parvovirus infection. *Arthritis rheum* 1991; 34:1319-24.
37. Lefrere JJ, Courouce AM, Muller JY, Clark M, Soulier JP. human parvovirus and purpura. *Lancet* 1965; 11: 730.
38. Corman LC, and Dolson DJ. Polyarteritis nodosa and parvovirus B19 infection. *Lancet* 1992; 339-491.
39. Nigro G, Zerbini M, Krzysztofak A, et al. Active or recent parvovirus B19 infection in children with Kawasaki disease. *Lancet* 1994; 343:1260-1.
40. Finkel TH, Török TJ, Ferguson PJ, et al. Chronic parvovirus B19 infection and systemic necrotising vasculitis: oportunistic infection or aetiological agent? *Lancet* 1994; 343:1255-8.
41. Tsuda H, Maeda Y, Nakagavva k. Parvovirus B19-related lymphadenopathy. *Br J Haematol* 1993; 85:631-2.
42. VVodzinski MA, and Lilleyman JS. Transient erythroblastopenia of childhood ude to human parvovirus B19 infection. *Br J Haematol* 1989; 73:127-31.
43. Inoue S, Kinea NK, Mukkamala SR, Gordon R. Parvovirus B19 infection: Aplastic crisis, erythema inefvctiosum, and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Infect Dis* 1991; 10: 251-3.