

## Parwovirus B19 (PB19) – czy zakażenie można wiązać z chorobami zapalnymi tkanki łącznej u dorosłych i dzieci?

*Parvovirus B19 (PB19) – is the infection associated with connective tissue diseases in adults and children?*

**Małgorzata Szumera**

Klinika Pediatrii, Gastroenterologii, Onkologii Dziecięcej Akademii Medycznej w Gdańsku, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Maria Korzon  
Wojewódzki Zespół Reumatologiczny w Sopocie, dyrektor Zespołu dr med. Danuta Wierzińska-Zarówny

**Słowa kluczowe:** parwovirus B19, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, reumatoidalne zapalenie stawów.

**Key words:** parvovirus B19, juvenile idiopathic arthritis, rheumatoid arthritis.

### Streszczenie

Parwovirus B19 wywołuje u ludzi rumień zakaźny, niedokrwistość aplastyczną, niedokrwistość noworodków, małopłytkowość, leukopenię. Przebieg zakażenia jest dwufazowy, po objawach grypopodobnych może wystąpić zapalenie stawów lub pancytopenia, częściej u kobiet niż u mężczyzn i dzieci. Diagnostyka laboratoryjna polega na wykryciu immunoglobulin M i G skierowanych przeciw białkom kapsydu VP-2, VP-1 i NS-1. Na tej podstawie można podjąć się określenia stanu serologicznego pacjenta i okresu zakażenia. Najbardziej specyficznym badaniem jest wykrycie DNA PB19 metodą hybrydyzacji *in situ* lub PCR, ponieważ wyniki są dodatnie nawet w czasie odległym od zakażenia, a także w stanie immunosupresji chorego. W wyniku zakażenia PB19 może dojść do zapalenia stawów, czasem o przewlekłym charakterze, co pozwala na rozpoznanie reumatoidalnego lub młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. Udowodnienie związku przyczynowego infekcji PB19 z powstaniem trwałych zmian nadżerkowych w stawach byłoby momentem decydującym o ustaleniu etiologii choroby. Jak dotąd nie znaleziono niezbitego dowodu, chociaż wielokrotnie opisywano nadżerkową postać seropozytywnego RZS u dorosłych i MIZS u dzieci w wyniku infekcji PB19. Pojawiają się doniesienia o związku PB19 z innymi chorobami zapalnymi tkanki łącznej. Dopóki nie uzyska się jednoznacznej odpowiedzi, dopóty należy poszukiwać PB19 we wszystkich ostrych artropatiach i obserwować wszystkich PB19-pozytywnych chorych, szczególnie wtedy, gdy dochodzi do przewlekania się zapalenia stawów.

### Summary

Parvovirus B 19 is the cause of erythema infectiosum, aplastic anaemia, neonatal anaemia, thrombocytopenia, leukopenia. The course of infection is biphasic, after flulike symptoms arthritis or pancytopenia may occur, more often in women than men and children. Laboratory diagnosis consists of detection of immunoglobulins M and G against capsid proteins VP2, VP1 and NS-1. Serological status and time of infection can be established this way. None the less the most specific is the detection of PB 19 DNA by hybridization and polymerase chain reaction assays which are positive even in distant time from infection and in immunocompromised patients. Protracted arthritis may follow the infection leading to diagnosis of rheumatoid or juvenile idiopathic arthritis. The coincidence of PB 19 infection and joint lesions may suggest its etiology. The irrefutable prove was not assessed, yet seropositive RA and JIA as a result of PB 19 infection were introduced so far. Some authors discussed the problem of other connective tissue diseases following PB 19 infection. As long as the prove will be obtained PB19 should be searched for in arthropathies and all PB 19 positive patients with protracted arthritis should be controlled.

---

### Adres do korespondencji:

dr med. Małgorzata Szumera, Klinika Pediatrii, Gastroenterologii, Onkologii Dziecięcej, Akademia Medyczna, ul. Nowe Ogrody 1-7, 80-803 Gdańsk

Praca wpłynęła: 7.05.2004 r.

Po raz pierwszy parwowirusy zostały opisane przez Cossarta w 1974 r. [11]. Są wirusami szeroko rozpowszechnionymi na świecie, wywołują różne objawy kliniczne u ludzi i zwierząt, zależne w dużej mierze od immunologicznego i hematologicznego stanu gospodarza [6, 22, 28]. Rozważa się możliwość związku PB19 z zapalnymi chorobami tkanki łącznej. Być może zakażenie PB19 jest czynnikiem inicjującym odpowiedź układu immunologicznego, która prowadzi do przewlekłych artropatii [16, 21, 46].

## Klasyfikacja, budowa morfologiczna, cykl życiowy PB19

Parwowirusy (rodzina *Parvoviridae*) są najmniejszymi znanymi wirusami DNA, posiadającymi jednoniciowy kwas nukleinowy. Są to wirusy bezstonkowe. Koniec każdej nici DNA jest częściowo podwojony, tworzy pętelkę, która służy jako primer do syntezy nici komplementarnej, możliwej dzięki materiałowi genetycznemu komórki gospodarza [6, 22, 28, 32].

Wyróżniono 3 rodzaje *Parvoviridae* w zależności od sposobu transkrypcji: parwowirusy, dependowirusy i erytrowirusy. Erytrowirusy replikują tylko w komórkach progenitorowych erytrocytów gospodarza, o bardzo aktywnej syntezie DNA [27, 28, 41]. Wśród erytrowirusów tylko PB19 powoduje infekcje u ludzi [6, 11, 18]. Genom PB19 zawiera 2 białka kapsydowe, strukturalne VP-1, VP-2 i białko niestrukturalne NS-1 [37]. Odpowiedź immunologiczna ustroju na PB19 polega na wytwarzaniu przeciwciał przeciw VP-1, VP-2 [22]. Ponadto PB19, poprzez antygen grupowy krwi P błony komórkowej gospodarza, ma powinowactwo również do innych komórek, np. megakariocytów szpiku, błony maziowej stawów, komórek mięśnia serca i wątroby płodu [21]. Osoby, które nie mają antygeny P, są naturalnie odporne na infekcję PB19 [11, 45].

## Przebieg zakażenia PB19

Udowodniono, że PB19 wywołuje m.in. rumień zakaźny (*chorobę piątą*), zapalenie stawów, niedokrwistość aplastyczną, przetom aplastyczny u chorych z anemią hemolityczną, niedokrwistość noworodków, małopłytkowość, leukopenię, rzadko kardiomiopatię, uszkodzenie wątroby i przewlekłą supresję szpiku [21, 27, 28, 7]. Co 3–4 lata odnotowuje się lokalne epidemie, najczęściej w okresie późnej zimy i wczesnej wiosny [9, 11 22]. Do zakażenia dochodzi najczęściej drogą kropelkową, również przez produkty krwiopochodne oraz wertykalnie od matki do płodu. Zakażenie może rozwinąć się w każdym wieku. Przeciwciała IgG przeciw PB19 występują z częstością 2–15% u dzieci do 5. roku życia, 15–60% u dzieci od 6 do 19 lat, 30–60% u dorosłych i ponad 85% u ludzi starszych [6, 11]. Okres wylegania trwa 6–28 dni i w tym czasie pacjent jest zakaźny. Objawy kliniczne infekcji różnią się w zależności od wieku i stanu immunologicznego chorego. Przebieg zakażenia

może być bezobjawowy i wtedy dowodem potwierdzającym jest dokonana serokonwersja [32].

Infekcja przebiega dwufazowo. Po okresie wiremii bezobjawowej lub objawów grypopodobnych z towarzyszącym złym samopoczuciem, stanami podgorączkowymi, limfadenopatią szyjną, mialgią, bólami głowy, brzucha, biegunką, ok. 17.–18. dnia następuje druga faza zakażenia, której towarzyszą zróżnicowane objawy kliniczne. W 80% przypadków przebiega w postaci rumienia zakaźnego, początkowo jako rumień na policzkach, a 1–4 dni później na tułowiu i kończynach. U dorosłych częściej niż u dzieci dochodzi do zapalenia stawów i artralgi. W wieku dziecięcym częściej rozpoznawany jest rumień zakaźny. Wirus, namnażając się w prekursorach erytrocytów, powoduje wiremii, trwające od kilku dni do kilku miesięcy. Odzwierciedleniem klinicznym bezpośredniego wpływu na erytrocyty może być aplazja krwinek czerwonych, przetom aplastyczny w przewlekłej niedokrwistości aplastycznej lub niedokrwistość. PB19, oprócz powinowactwa do antygeny P erytrocytów i ich prekursorów, może łączyć się z antygenem P megakariocytów, co może prowadzić do małopłytkowości. Na szczycie wiremii obniża się liczba retikulocytów i powraca do normy kilka dni później, po wzroście miana przeciwciał przeciw PB19 [11, 12, 31]. Hamujący wpływ na megakariocyty ma także białko NS-1, niewykluczone jest również działanie przeciwciał przeciw płytkowych powstających w trakcie infekcji [11 22]. Udowodniono, że jeżeli u matki wystąpi w ciąży ostra infekcja, to 1/3 płodów ulega zakażeniu [11, 22]. Najbardziej zagrożone uszkodzeniem są płody w 11.–23. tyg. ciąży. Jeżeli w tym okresie dojdzie do zakażenia, może nastąpić wewnątrzmaciczne obumarcie płodu, jego obrzęk, zapalenie mięśnia serca z niewydolnością krążenia lub wrodzona niedokrwistość [28, 32, 33, 37].

## Diagnostyka laboratoryjna zakażeń PB19

Potwierdzeniem rozpoznania infekcji PB19 jest wykazanie obecności przeciwciał IgM i IgG w surowicy krwi metodami immunologicznymi (*enzyme immunoassays* – ELISA, *radioimmunoassay* – RIA, *Western blot* – WB) [17, 42, 51]. Do wytworzenia przeciwciał IgM dochodzi ok. 10.–12. dnia choroby i są one wykrywane do 4–6 mies. [28, 31, 32]. Przeciwciała IgG pojawiają się ok. 14. dnia i stopniowo narastają do 3. tyg., kiedy osiągną poziom stały, utrzymują się przez całe życie i chronią przed reinfekcją, jeżeli ich poziom pozostaje wysoki [32, 51]. Odpowiedź immunologiczna jest skierowana głównie przeciw białkom kapsydu VP-2 i VP-1, które występują w dwóch epitopach: strukturalnym i liniowym. Przeciwciała IgM i IgG zachowują się odmiennie w zależności od rodzaju epitopu VP-1, VP-2 [52]. Dominują przeciwciała IgM przeciw antygenom strukturalnym VP-1, VP-2. Immunoglobulu-

liny M przeciw antygenom liniowym VP-2 są obecne przez krótki czas na początku choroby. Przeciwciała IgG przeciw epitopom liniowym VP-2 są obecne tylko w czasie aktywnej fazy infekcji, a po jej przebyciu rzadko wykrywane. Immunoglobuliny G przeciw antygenom strukturalnym VP-1, VP-2 są obecne w czasie infekcji i przez lata po jej przebyciu [17, 18, 51]. Te informacje są przydatne w określeniu aktualnej sytuacji serologicznej pacjenta.

W trakcie przewlekającej się infekcji z towarzyszącym zapaleniem stawów wytwarzana jest IgG przeciw białku NS-1, ponieważ dochodzi wówczas do łatwiejszej transkrypcji genu NS-1 niż VP-1, VP-2 [11]. Właściwości cytotoksyczne i apoptotyczne NS-1 prowadzić mogą do lizy komórek wirusa i uwolnienia białka NS-1, które staje się osiągalne dla układu immunologicznego gospodarza. Można stąd wysunąć wniosek, że IgG anty-NS-1 mogłaby być markerem przetrwania infekcji PB19 [14, 23, 33]. Opinie na ten temat nie są spójne, wiadomo na pewno, że IgG anty-NS-1 pojawia się późno i można na tej podstawie wykluczyć ostrą infekcję u chorych z niejednoznacznymi wynikami badań serologicznych [14].

Najbardziej specyficzną metodą potwierdzenia infekcji PB 19 jest wykazanie bezpośredniej obecności DNA wirusa metodą hybrydyzacji *in situ* lub PCR nie tylko w surowicy krwi, ale również w szpiku i błonie maziowej stawów, nawet w odległym okresie od zakażenia, gdy miano przeciwciał w surowicy jest niskie lub u chorych w stanie immunosupresji [15, 38, 42, 44]. Dla potwierdzenia wyniku pozytywnego wymagana jest liczba  $10^5$  kopii genomu/ml materiału badanego. Częstość występowania DNA B19 w płynie stawowym w RZS i *osteoarthritis* (OA) wynosi od 21 do 75% [15, 38, 44]. W interpretacji tych danych należy zachować jak najdalej idącą ostrożność, ponieważ PB19 jest wirusem powszechnie występującym i możliwa jest jego obecność w ustroju bez działania patogennego [41].

U pacjentów w stanie immunosupresji odpowiedź immunologiczna może być różna, diagnostyka serologiczna często nie przynosi pełnej odpowiedzi [11]. Zerbin sugeruje korzystanie z metod serologicznych i PCR u chorych o prawidłowym stanie immunologicznym, natomiast w stanie immunosupresji tylko PCR [51].

### Artropatie w przebiegu zakażenia PB19

Po raz pierwszy artropatię związaną z PB19 opisano w 1985 r. [22]. Występuje u 60% młodych ludzi po przebyciu infekcji PB19, rzadziej u dzieci z rumieniem zakaźnym (5–8%) [21, 22, 25, 31, 32]. U dorosłych częściej manifestuje się symetrycznym zapaleniem wielu stawów: śródrečna w 75% przypadków, kolan (65%), nadgarstka (55%), łokci (40%), stawów międzypaliczkowych proksymalnych. U dzieci może dojść do zajęcia mniej niż 4 sta-

wów [2, 4, 28, 31, 49]. W połowie przypadków po 1–2 tyg. choroby dochodzi do ustąpienia zmian zapalnych w stawach. W przypadku wystąpienia niecharakterystycznej wysypki, bólów lub zapalenia wielu stawów konieczne jest różnicowanie z infekcją PB19 [28, 47]. Pacjenci, mimo krótkotrwałych objawów stawowych, wymagają dalszej obserwacji, ponieważ artropatia PB19 może wystąpić ponownie po długim okresie bezobjawowym [28].

W przypadkach przewlekających się do kilku miesięcy, a nawet lat chorzy spełniają kryteria diagnostyczne *American Rheumatism Association* (ARA) dla reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) [2, 28, 31]. Dlaczego dochodzi do przetrwania wirusa, skoro może on powodować apoptozę komórek zakażonych? Zauważono, że w ostrych infekcjach B19 dochodzi do apoptozy erytroblastów, a w RZS do przetrwania genomu wirusa w limfocytach, makrofagach, komórkach dendrytycznych foliularnych. Mogłoby to oznaczać, że PB19 może nie mieć działania cytotoksycznego dla tych komórek [45].

Tendencji do przewlekania się zapalenia stawów towarzyszy często obecność alleli DR 4, typowych dla RZS i MIZS [21, 22, 36]. W płynie stawowym stwierdza się wzrost komórek limfocytarnych nawet do 15 tys./ $\mu$ l, jednak nie obserwowano wzrostu gęstości naczyń ani obrzęku podścieliska w błonie maziowej [48].

Soderlund wykazała przetrwanie DNA genomu wirusa PB19 w błonie maziowej stawów dzieci chorych na MIZS, ale również w populacji zdrowej. Odsetek pozytywnych oznaczeń u dzieci chorych wynosił 37%, a w grupie kontrolnej nawet 48%, co mogłoby przemawiać przeciwko wiązaniu chorób zapalnych tkanki łącznej z zakażeniem PB19 [41].

### Związek zakażenia PB19 z zapalnymi układowymi chorobami tkanki łącznej

Jak wiadomo, proces reumatoidalny polega na przewlekłym zapaleniu błony maziowej stawów, charakteryzującym się przerostem komórek wyściełających, naciekami z makrofagów, fibroblastów, leukocytów i limfocytów, które produkują cytokiny prozapalne podtrzymujące proces zapalny [4]. Czynnikiem, który powoduje uaktywnienie fibroblastów, przypisuje się rolę wywołującą chorobę. Jak dotąd nie udało się ustalić istoty takiego czynnika [4, 36, 45]. Takahashi pośrednio *in vitro* udowodnił zależny od PB19 wzrost produkcji cytokin prozapalnych IL-1, IL-6 i TNF-alfa u chorych na RZS [45]. Ray udowodniła, że wirus indukuje postać inwazyjną ludzkich fibroblastów pochodzących z błony maziowej. Bierze w ten sposób udział w zapoczątkowaniu i podtrzymaniu degradacji macierzy chrząstki, co może być dowodem potwierdzającym indukcję RZS i MIZS przez PB19 [36, 45].

Udowodnienie związku przyczynowego infekcji PB19 z powstaniem trwałych zmian nadżerkowych w stawach byłoby momentem decydującym o ustaleniu etiologii choroby. Jak dotąd nie znaleziono niezbitego dowodu, chociaż wielokrotnie opisywano nadżerkową postać seropozytywnego RZS u dorosłych w wyniku infekcji PB19 [9, 39, 45]. Oguz wykazał taki związek u dziecka z MIZS [32].

Odsetek przypadków zapalenia stawów w przebiegu infekcji PB19 u dzieci jest mniejszy niż u dorosłych, jednak u chorych na MIZS obecność przeciwciał przeciw PB19 potwierdza się w 19–21,6% przypadków [32]. W wieku dziecięcym dominuje przebieg wielostawowy zakażenia PB19, rzadziej z zajęciem niewielu stawów, często bez objawów ogólnych [31, 32]. Zakażenie PB19 może naśladować obrazem klinicznym wiele chorób zapalnych tkanki łącznej, szczególnie RZS, MIZS i toczeń rumieniowaty układowy (TRU) [1, 2, 5, 21, 25, 27, 41, 48]. Pojawiają się doniesienia o współdziałaniu PB19 w innych zapalnych chorobach tkanki łącznej: chorobie Still'a dorosłych [34], zespole Sjögrena [35], zapaleniu skórno-mięśniowym [7, 19], zapaleniu naczyń – chorobie Schoenleina-Henocha [8], ziarniniaku Wegenera [21], guzkowym zapaleniu naczyń [21]. Meyer uważa, że po przebiegu infekcji PB19 może dojść do zapalenia małych naczyń (zespół Schoenleina-Henocha, zespół Wegenera), średnich (guzkowe zapalenie naczyń), dużych (zapalenie olbrzymiokomórkowe). Liczba potwierdzonych przypadków jest, jak dotąd, niewielka [22]. Próbowano powiązać wystąpienie choroby Kawasaki z infekcją PB19, jednak nie uzyskano dotąd jednoznacznego potwierdzenia [3, 29, 50].

Podłożem opisanych zmian mogłaby być reakcja autoimmunologiczna, udokumentowana obecnością specyficznych przeciwciał w surowicy i błonie maziowej stawów [22]. Wykazano, że po infekcji PB19 dochodzi do wytworzenia czynnika reumatoidalnego, przeciwciał przeciwjądrowych, przeciw mięśniom gładkim, retikuliny, mitochondrialnych, przeciwkardiolipinowych, anty-SS-A/SS-B, antyfosfolipidowych [5, 16, 20, 24, 37, 39]. Na tej podstawie wysunięto hipotezę, że PB19 może mieć udział w indukcji odpowiedzi autoimmunologicznej. Być może raz zapoczątkowana reakcja autoimmunologiczna u podatnych zakażonych podtrzymuje się samoistnie, mimo braku obecności wirusa w surowicy [21]. Ścisły związek infekcji PB19 i chorób zapalnych tkanki łącznej pozostaje jednak nadal w sferze kontrowersji [9, 27].

Saal wykazał znamiennie częstsza obecność PB19 DNA w błonie maziowej stawów chorych na RZS w porównaniu z grupą kontrolną [38]. Tych obserwacji nie potwierdzają inni badacze [9, 15, 26, 30, 41, 43].

Trwają dyskusje, czy PB19 może być czynnikiem inicjującym RZS i MIZS [10, 13, 27, 30, 37, 40]. Gdyby te hipotezy się potwierdziły, model zakażenia PB19 mógłby wyjaśnić rolę infekcji wirusowej w patogenezie chorób autoimmunologicznych bądź to poprzez wpływ na od-

powiedź humoralną i komórkową, bądź reakcję krzyżową między wirusem i ludzkim epitopem [21]. Te sugestie wymagają dalszych badań. Szczególnie trudna będzie ich interpretacja w wieku dziecięcym, kiedy układ odpornościowy nie jest ustabilizowany. Ponieważ PB19 jest wirusem powszechnie występującym, możliwa jest ko-ncydencja zakażenia z początkiem RZS i MIZS [31].

## Diagnostyka różnicowa

Ze względu na podobieństwo obrazu klinicznego w każdym przypadku podejrzenia infekcji PB19 obowiązuje przeprowadzenie diagnostyki różnicowej z: *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica*, wirusem Epsteina-Barr, *Hepatitis A*, *B*, *C*, różyczką, *Coxsackie* [9, 37].

## Wnioski

Mimo kontrowersyjnych danych w literaturze, wirus PB19 może być związany z etiologią niektórych chorób zapalnych tkanki łącznej. Dopóki nie uzyska się jednoznacznej odpowiedzi, dopóty należy poszukiwać PB19 we wszystkich ostrych artropatiach i obserwować PB19-pozytywnych chorych, szczególnie wtedy, gdy dochodzi do przewlekania się zapalenia stawów.

## Piśmiennictwo

1. Altschuler EL. Parvovirus B19 and the pathogenesis of rheumatoid arthritis: a case for historical reasoning. *Lancet* 1999; 354: 1026-7.
2. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 31: 315-24.
3. Bengtsson A, Widell A, Ehnhstahl S, et al. No serological indications that systemic lupus erythematosus is linked with exposure to human parvovirus B 19. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 64-5.
4. Cassidy JS, Petty RE. Juvenile rheumatoid arthritis. In: Cassidy SJ, Petty RE. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 3<sup>rd</sup> ed. WB Saunders, Philadelphia, PA, 1995: 164-5.
5. Chasagne P, Majjad O, Gourmelen O, et al. Exacerbation of systemic lupus erythematosus during human Parvovirus B19 infection. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 158-9.
6. Cherry JD. Parvoviruses. In: Foreign RD, Cherry JD (eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 4<sup>th</sup> ed. WB Saunders, Philadelphia, PA, 1998: 1620-30.
7. Chevrel G, Calvet A, Belin V, et al. Dermatomyositis associated with the presence of Parvovirus B 19 DNA in muscle. *Rheumatology* 2000; 39: 1037-9.
8. Diaz F, Collazos J. Glomerulonephritis and Henoch-Schonlein purpura associated with acute Parvovirus B 19 infection. *Clin Nephrol* 2000; 53: 237-8.
9. Gran JT, Johnsen V, Myklebust G, et al. The variable clinical picture of arthritis induced by human parvovirus B 19. Report of seven adult cases and reviews of the literature. *Scand J Rheumatol* 1995; 24: 174-9.
10. Harrison B, Silman A, Barrett E, et al. Low frequency of recent Parvovirus infection in a population-based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 375-7.

11. Heegaard ED, Brown KE. Human Parvovirus B 19. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15 (3): 485-505.
12. Joseph PR. Fifth disease: the frequency of joint involvement in adults. *NY State J Med* 1986; 75: 97-102.
13. Hemauer A, Modrow S, Georgi J, et al. There is no association between polymyalgia rheumatica and acute Parvovirus B 19 infection. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 657.
14. Jones LP, Erdman DD, Anderson LJ. Prevalence of antibodies to human parvovirus B 19 nonstructural protein in persons the various clinical outcomes following B19 infection. *J Infect Dis* 1999; 180: 500-4.
15. Kerr JR, Cartron JP, Curran MD, et al. A study of the role of parvovirus B 19 in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 809-13.
16. Kerr JR, Boyd N. Autoantibodies following Parvovirus B 19 infection. *J Infect* 1996; 32: 41-7.
17. Kerr S, O'Keefe G, Kilty C, et al. Undenatured parvovirus B19 antigens are essential for the accurate detection of parvovirus B19 IgG. *J Med Virol* 1999; 57: 179-85.
18. Kurtzmann GJ, Gascon P, Caras M, et al. B19 parvovirus replicates in circulating cells of acutely infected patients. *Blood* 1988; 71: 1448-54.
19. Lewkonia RM, Horne D, Dawood MR. Juvenile dermatomyositis in a child infected with human Parvovirus B 19. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 430-2.
20. Loizou S, Cazabon JK, Walport MJ, et al. Serum antiphospholipid antibodies from patients infected with human B19 parvovirus have similar specificity and cofactor dependence to those found in SLE patients. *Arthritis Rheum* 1991; 29: 1376-81.
21. Lunardi C, Tiso M, Borgato L, et al. Chronic parvovirus B 19 infection induces the production of anti-virus antibodies with autoantigen binding properties. *Eur J Immunol* 1998; 28: 936-48.
22. Meyer O. Parvovirus B 19 and autoimmune diseases. *Joint Bone Spine* 2003; 70 (1): 6-11.
23. Mitchell LA, Leong R, Rosenke KA. Lymphocyte recognition of human parvovirus B 19 nonstructural (NS1) protein: associations with occurrence of acute and chronic arthropathy? *J Med Microbiol* 2001; 50: 627-35.
24. Moore TL, Bandlamudi R, Alam SM, et al. Parvovirus infection mimicking systemic lupus erythematosus in a pediatric population. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 28: 314-8.
25. Moore TL. Parvovirus associated arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 1: 289-94.
26. Murai C, Munakata Y, Takahashi Y, et al. Rheumatoid arthritis after human Parvovirus B 19 infection. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 130-2.
27. Naides SJ. Rheumatic manifestations of parvovirus B 19 infection. *Rheum Dis Clin N Am* 1998; 24: 375-401.
28. Naides SJ, Scharosch LL, Foto F, et al. Rheumatologic manifestations of human parvovirus B 19 infection in adults-initial two-year clinical experience. *Arthritis Rheum* 1990; 33 (9): 1297-309.
29. Nigro G, Zerbini M, Krzysztofciak A, et al. Active recent parvovirus B 19 infection in children with Kawasaki disease. *Lancet* 1994; 343: 1260-1.
30. Nikkari S, Luukkainen R, Mottonen T, et al. Does Parvovirus B 19 have a role in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 106-11.
31. Nocton JJ, Miller LC, Tucker LB. Human Parvovirus B19 – associated arthritis in children. *J Pediatr* 1993; 122 (2): 186-90.
32. Oguz F, Akdeniz C, Unuvar E, et al. Parvovirus B19 in the acute arthropathies and juvenile rheumatoid arthritis. *J Paediatr Child Health* 2002; 38 (4): 358-62.
33. Ozawa KJ, Ayub YS, Kajigaya S, et al. The gene encoding the nonstructural protein of B 19 (human) parvovirus may be lethal in transfected cells. *J Virol* 1988; 62: 2884-9.
34. Pouchot J, Ouakil H, Debin ML, et al. Adult Still's disease associated with Parvovirus infection. *Lancet* 1994; 345: 59-60.
35. Ramos-Casals M, Cervera R, Garcia-Carrasco M, et al. Cytopenia and past human Parvovirus B 19 infection in patients with primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29: 373-8.
36. Ray NB, Nieva DR, Seftor EA. Induction of an invasive phenotype by human Parvovirus B 19 in normal human synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1582-6.
37. Reid DM, Reid TMS, Brown T, et al. Human parvovirus associated arthritis: A clinical and laboratory description. *Lancet* 1985; 1: 422-5.
38. Saal JG, Steidle M, Einsele H. Persistence of B 19 parvovirus in synovial membranes of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1992; 12: 147-51.
39. Sasaki T, Murai C, Muryoi T, et al. Persistent infection of human parvovirus B 19 in a normal subject. *Lancet* 1995; 346: 851-2.
40. Speyer IF, Breedveld C, Dijkmans BA. Human parvovirus B 19 infection is not followed by inflammatory joint disease during long term follow-up. A retrospective study of 54 patients. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 576-8.
41. Soderlund M, Von Essen R, Haapasaari J, et al. Persistence of Parvovirus B 19 DNA in synovial membranes of young patients with and without chronic arthropathy. *Lancet* 1997; 349: 1063-5.
42. Soderlund M, Brown CS, Spaan WJ, et al. Epitope type-specific IgG responses to capsid proteins VP1 and VP2 of human parvovirus B19. *J Infect Dis* 1995; 72: 1431-6.
43. Stahl HD, Pfeiffer R, Von Salis-Soglio G, et al. Parvovirus B 19 associated mono and oligoarticular arthritis may evolve into chronic inflammatory arthropathy fulfilling criteria for rheumatoid arthritis or spondyloarthropathy. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 510-1.
44. Stahl HD, Hubner B, Seidl B, et al. Detection of multiple viral DNA species in synovial tissue and fluid of patients with early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 342-6.
45. Takahashi Y, Murai C, Shibata S, et al. Human parvovirus B 19 as a causative agent for rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 8227-32.
46. Vigeant P, Menard HA, Boire G. Chronic modulation of the autoimmune response following Parvovirus B 19 infection. *J Rheumatol* 1994; 21: 1165-7.
47. Weinberg JM, Wolfe JT, Fratalli AL. Parvovirus B 19 infection associated with acute hepatitis, arthralgias and rash. *J Clin Rheumatol* 1996; 2: 85-8.
48. White DG, Woolf AD, Mortimer PP. Human parvovirus arthropathy. *Lancet* 1985; 419-21.
49. Woolf AD, Campion GV, Chishick A. Clinical manifestations of human parvovirus B 19 in adults. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1153-6.
50. Yoto Y, Kudoch T, Haseyama K, et al. Human Parvovirus B 19 infection in Kawasaki disease. *Lancet* 1994; 344: 58-9.
51. Zerbini M, Gallinella G, Cricca M, et al. Diagnostic procedures in B 19 infection. *Pathol Biol* 2002; 50: 332-8.