



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas

O espectro das manifestações clínicas da infecção por Parvovírus B19

Ana Beatriz Gomes Teixeira

Julho'2017



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas

O espectro das manifestações clínicas da infecção por Parvovírus B19

Ana Beatriz Gomes Teixeira

Orientado por:

Dr. Tiago Marques

Julho'2017

RESUMO

Parvovirus B19 é um vírus de DNA identificado há apenas 40 anos. As manifestações clínicas da infecção por este vírus, ubíqua na população humana, variam de acordo com a idade e estado imunológico do hospedeiro. Dentro das entidades clínicas associadas a esta infecção encontram-se o eritema infeccioso em crianças saudáveis, artralgias em adultos, crises aplásticas transitórias em doentes com patologia hematológica de base, hidrópsia fetal no feto e anemia crónica em imunocomprometidos. Nas últimas décadas, outras entidades foram propostas como sendo provocadas pela infecção por parvovirus B19, como miocardite e hepatite. Esta revisão pretende abordar as patologias que estão bem estabelecidas como pertencentes ao espectro das manifestações clínicas da infecção por parvovirus B19 e analisar brevemente as que têm sido associadas a este vírus nos últimos anos.

Palavras-chave: Parvovirus B19, manifestações clínicas, eritema infeccioso, quinta doença, anemia

ABSTRACT

Parvovirus B19 is a DNA virus identified only 40 years ago. The clinical features of the infection by this virus, ubiquitous in the human population, vary with the age and immunological state of the host. The clinical entities associated with this infection are erythema infectiosum in healthy children, arthralgias in adults, transient aplastic crisis in patients with an underlying haematological illness, hydrops fetalis in the fetus and chronic anaemia in the immunocompromised. In the last decades, other entities were proposed as being caused by parvovirus B19 infection, such as myocarditis and hepatitis. This review aims to approach the diseases that are well established as belonging to the spectrum of the clinical manifestations of parvovirus B19 infection and to briefly analyse those that have been associated to this virus in the previous years.

Keywords: Parvovirus B19, clinical manifestations, erythema infectiosum, fifth disease, anaemia

O Trabalho Final de Mestrado exprime a opinião da autora e não da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN - ácido desoxirribonucleico

AR – artrite reumatóide

ARN - ácido ribonucleico

B19 – Parvovírus B19

LES – lúpus eritematoso sistémico

NS1 - *non structural protein 1* (proteína não estrutural 1)

PAPPE - *parvovirus B19-associated purpuric-petechial eruption* (erupção purpuro-petequial associada a parvovirus B19)

PCR – *polymerase chain reaction* (reação em cadeia da polimerase)

PPGSS - *papular-purpuric gloves and socks syndrome* (síndrome luvas-e-peúgas)

VIH – vírus da imunodeficiência humano

VP1 – *viral protein 1* (proteína viral 1)

VP2 – *viral protein 2* (proteína viral 2)

ÍNDICE

RESUMO	i
ABSTRACT	i
LISTA DE ABREVIATURAS	ii
INTRODUÇÃO	1
VIROLOGIA.....	2
FISIOPATOLOGIA DA INFECÇÃO POR PARVOVÍRUS B19	4
EPIDEMIOLOGIA	6
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	7
ERITEMA INFECCIOSO.....	7
SÍNDROME LUVAS-E-PEÚGAS	8
OUTRAS MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS	9
INFECÇÃO NA GRAVIDEZ.....	10
INFECÇÃO EM IMUNOCOMPROMETIDOS	12
ARTRALGIAS E DOENÇAS AUTOIMUNES	14
CRISE APLÁSTICA TRANSITÓRIA.....	16
OUTRAS MANIFESTAÇÕES	17
- MIOCARDITE	17
- HEPATITE	18
DIAGNÓSTICO	19
TRATAMENTO E PREVENÇÃO.....	20
CONCLUSÃO	21
AGRADECIMENTOS.....	23
BIBLIOGRAFIA.....	24

INTRODUÇÃO

Parvovírus B19 (B19) é um vírus de cadeia simples de ácido desoxirribonucleico (ADN) descoberto em 1975, numa análise ao soro de dadores de sangue para o antígeno de superfície do vírus da hepatite B. O seu nome deriva da codificação da amostra em que foi descoberto, o número 19 no painel B.¹ Em 1981 foi associado a crises aplásticas transitórias em doentes com drepanocitose e, dois anos depois, em 1983 a eritema infeccioso, uma patologia exantemática da infância.^{1,2} O espectro das manifestações clínicas da infecção por B19 foi-se expandindo ao longo dos anos, sendo actualmente aceite como o agente etiológico do eritema infeccioso, da maioria das crises aplásticas transitórias em doentes com hemoglobinopatias e outras patologias hematológicas de base e de parte dos casos de hidrúpsia fetal não imune.³⁻⁵ Em adultos saudáveis, a sua principal manifestação é uma poliartropatia simétrica e, em imunocomprometidos, a infecção persistente provoca anemia crónica por aplasia eritroide pura.^{5,6} Outras associações não totalmente bem estabelecidas da infecção por B19 incluem patologia autoimune, miocardite e hepatite.⁷

VIROLOGIA

B19 é um vírus de cadeia simples de ADN pertencente à família Parvoviridae.⁷ É formado por uma cápside de cerca de 25 nm de diâmetro e um genoma com 5596 nucleótidos.^{7,8} O virião de B19 tem uma forma icosaédrica, é composto por duas proteínas e uma cadeia única de ADN linear e não tem invólucro lipídico. A ausência de invólucro lipídico faz com que B19 seja extremamente resistente à inativação física, conseguindo permanecer estável a temperaturas de 56°C durante 60 minutos e não sofrendo qualquer alteração por solventes de lípidos.¹ O vírus é, no entanto, eliminado por formalina, β -propiolactona e radiação gama.^{1,9}

A cápside de B19 é composta por duas proteínas, proteína viral 1 (*viral protein 1* – VP1) e proteína viral 2 (*viral protein 2* – VP2), formadas a partir do mesmo transcrito de ácido ribonucleico (ARN) por *splicing* alternativo.¹ Assim, VP1 tem uma composição semelhante a VP2, com 227 aminoácidos adicionais no seu terminal amino. A cápside viral contém 60 capsómeros e é maioritariamente composta por VP2, sendo que VP1 corresponde a quatro por cento das proteínas da cápside.¹⁰ A região única de VP1 é externa à cápside e tem actividade de fosfolipase que é essencial para a entrada de B19 nas células do hospedeiro.¹¹ A proteína não estrutural mais estudada é a proteína não estrutural 1 (*non structural protein 1* – NS1), que tem funções replicativas e apresenta citotoxicidade.⁷

Tal como outros vírus de ADN sem invólucro, o ciclo de vida de B19 consiste na ligação do vírus a receptores da célula hospedeira, internalização, translocação do genoma viral para o núcleo da célula, replicação de ADN viral, transcrição de ARN, formação do virião e lise celular com libertação dos viriões maduros.¹ B19 apresenta tropismo para células progenitoras eritróides através do globosido, ou antigénio P, que actua como o seu receptor celular.⁷ Um em cada 200,000 indivíduos não apresenta antigénio P devido a uma mutação e é naturalmente resistente à infecção por B19, pelo que não têm evidência serológica de infecção no passado e, em estudos *in vitro*, as suas células da medula óssea mantêm eritropoiese normal na presença de altas concentrações do vírus.¹² O efeito citopático da infecção de uma célula progenitora eritróide por B19 é a formação de pronormoblastos gigantes, que são células eritróides com 25 a 32 μm , inclusões nucleares eosinofílicas e vacuolização citoplasmática. Na microscopia

eletrónica, estas células apresentam formação de pseudópodes, marginação da cromatina e partículas virais no núcleo.¹

FISIOPATOLOGIA DA INFECÇÃO POR PARVOVÍRUS B19

B19 encontra-se presente no sangue e secreções respiratórias dos indivíduos infectados, pelo que a transmissão da infecção pode ocorrer por aerossolização de partículas virais, transmissão vertical da grávida para o feto e transmissão parentérica.¹

O curso da infecção por B19 foi estudado em indivíduos voluntários saudáveis, sem evidência serológica de infecção anterior, por inoculação intranasal do vírus. Estes estudos definiram duas fases na infecção por B19. Na primeira fase, a virémia é detectada uma semana após a infecção, acompanhada por febre, mal-estar geral, mialgias e cefaleias. Nesta fase verificou-se excreção do vírus pelo tracto respiratório. Uma segunda fase inicia-se entre os 17 e os 18 dias após infecção, com o aparecimento de eritema, prurido e artralgias. Nesta fase os doentes já não têm virémia, pelo que a infectividade é baixa, e o anticorpo IgM anti-B19 é detectado, pelo que supõe-se que estes sintomas estejam relacionados com a deposição de complexos imunes.^{1,5,13}

O anticorpo IgM específico para B19 começa a ser produzido cerca de 10 dias após a infecção e persiste na circulação durante aproximadamente três meses. O anticorpo IgG é detectável duas semanas após a infecção e permanece detectável durante toda a vida do indivíduo, conferindo protecção contra infecções subsequentes. O anticorpo IgA também é detectável e é possível que desempenhe um papel importante na protecção da infecção pela via nasofaríngea.¹

Durante a fase de virémia, os reticulócitos tornam-se indetectáveis no sangue periférico, com recuperação entre sete a 10 dias depois, e provocando uma queda transitória de cerca de 1 g/dL nos níveis de hemoglobina. Podem ocorrer linfopenia, neutropenia e trombocitopenia nesta altura, normalmente sem repercussão clínica.¹

As manifestações clínicas da infecção por B19 variam de acordo com a idade, estado imunológico e hematológico do doente. Em indivíduos saudáveis, a infecção pode ser assintomática ou caracterizar-se por um síndrome viral inespecífico caracterizado por febre, cefaleias e mialgias. Em crianças, a manifestação mais frequente é o eritema infeccioso e em adultos, principalmente do sexo feminino, as artralgias. Em indivíduos com patologia de base que condicione uma diminuição da semivida eritrocitária, a ausência temporária de progenitores eritróides provoca uma

queda acentuada e potencialmente fatal dos níveis de hemoglobina. No feto, a infecção pode levar a anemia grave e insuficiência cardíaca, e conseqüentemente a hidrúpsia fetal. Finalmente, em imunocomprometidos, a ineficácia na eliminação do vírus provoca uma infecção persistente com anemia crónica.^{1,7}

EPIDEMIOLOGIA

A infecção por B19 apresenta uma distribuição global e é muito comum, sendo mais frequente em crianças, adolescentes e jovens adultos. A prevalência de anticorpo IgG específico para B19 varia com a idade, sendo dois a 15% em crianças com menos de cinco anos, 15 a 60% em indivíduos entre os seis e os 19 anos, 30 a 60% nos adultos e mais de 85% nos idosos. No entanto, a detecção de virémia em indivíduos saudáveis é rara.¹ Dados de Portugal vão de encontro aos valores obtidos em estudos de outros países, sendo que um estudo com uma amostra de 2336 indivíduos saudáveis detectou IgG anti-B19 em 57,6% dos casos da amostra completa, 15,2% dos indivíduos com idades compreendidas entre os dois e os quatro anos, 49,5% entre os oito e os nove anos, acima de 56% nos indivíduos com mais de 15 anos e 79,9% acima dos 65 anos.¹⁴ Noutro estudo português verificou-se virémia para B19 em 0,12% dos doadores de sangue analisados.¹⁵

A incidência da infecção por B19 aumenta nos meses da primavera. A cada três ou quatro anos verificam-se surtos da infecção por B19, altura em que se regista um maior número de casos de eritema infeccioso e crises aplásticas transitórias em populações susceptíveis.^{1,7}

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

ERITEMA INFECCIOSO

O eritema infeccioso, também conhecido por quinta doença por ocupar o quinto lugar na lista clássica de doenças exantemáticas da infância, é a apresentação clínica mais frequente e emblemática da infecção por B19, ocorrendo principalmente na população pediátrica. Em crianças saudáveis, a infecção por B19 é assintomática em 50% dos casos e manifesta-se como um síndrome viral inespecífico ou como eritema infeccioso nos outros 50%.⁴

O eritema infeccioso ocorre maioritariamente crianças entre os quatro e os 11 anos¹⁶ e compreende três estádios. O primeiro estádio consiste num pródromo de febre, coriza, sintomas gastrointestinais e cefaleias. Durante este período, ocorre a depleção dos progenitores eritróides, virémia e o início da produção de anticorpos IgM anti-B19, sendo nesta altura que se dá o contágio a outras pessoas. Cerca de três a sete dias depois, inicia-se o segundo estádio, caracterizado por um eritema malar que poupa a zona do nariz e a região periorbitária com palidez circumoral, dando a clássica aparência da face esbofetada. O exantema torna-se mais pronunciado com a exposição à luz solar ou ao calor.⁴ Durante este estádio, a viremia vai desaparecendo à medida que surgem os anticorpos IgG anti-B19 pelo que após o aparecimento do exantema, o doente deixa de ser contagioso.¹⁷ No terceiro estádio, com a duração de um a quatro dias, ocorre a regressão progressiva da erupção malar e o aparecimento de um exantema eritematoso maculopapular no tronco e extremidades, que pode adquirir um padrão reticulado pela palidez central das lesões.¹⁸ Este exantema pode ser acompanhado por prurido e artralguas e regride sem lesões sequelares no espaço de uma a três semanas, podendo no entanto persistir por meses. É característico desta patologia o reaparecimento do exantema despoletado pelo exercício, temperaturas elevadas ou *stress* emocional.^{7,17}

Este exantema típico apenas se verifica em cerca de 15 a 20% dos doentes infectados, podendo a infecção por B19 cursar com manifestações dermatológicas menos específicas, principalmente nos adultos.¹⁷ Na realidade, na era pós-vacinação da população contra o sarampo e a rubéola, B19 tornou-se um agente etiológico importante em surtos de doenças exantemáticas febris, sendo identificado em 17 a 35% destes

casos.¹⁹⁻²² A título de exemplo, na Bielorrússia em 2007, no âmbito do programa de eliminação do sarampo e da rubéola foram identificados três surtos de doença exantemática, todos causados por B19 e em 2006, ano em que houve um surto de B19 na cidade de Minsk, foi identificado este vírus em 53% dos doentes com exantemas febris.¹⁹

SÍNDROME LUVAS-E-PEÚGAS

A síndrome luvas-e-peúgas, referenciada na literatura como *papular-purpuric gloves and socks syndrome* (PPGSS), é uma manifestação extremamente rara da infecção por B19 típica dos jovens adultos e sem predileção por género.^{4,23} Esta entidade clínica foi descrita pela primeira vez por Harms *et al* em 1990 em cinco jovens e caracteriza-se por um exantema eritematoso papular monomórfico confinado às mãos e pés, com uma demarcação bem definida ao nível dos pulsos e tornozelos, com uma distribuição em luvas e peúgas. O exantema evolui com o aparecimento de púrpura, confluência das pápulas e edema das mãos e dos pés com limitação dos movimentos. Pode também progredir com a formação de vesículas ou bolhas e com a descamação da pele das palmas das mãos e plantas dos pés. É caracteristicamente doloroso e pruriginoso e está frequentemente associado a um enantema com vesículas orais, erosões, aftas e petéquias. O exantema e o enantema são acompanhados por febre, linfadenopatias e artralguas.^{4,24} Esta síndrome é auto-limitada, com regressão em uma a duas semanas sem lesões sequelares e com um excelente prognóstico.⁴

Variantes atípicas incluem distribuição unilateral e envolvimento de outras zonas do corpo como as nádegas, região genital e axilas.²⁵ Está descrita uma variante desta síndrome em crianças com o exantema pruriginoso com a distribuição típica mas sem o aparecimento de febre, petéquias, enantema e linfadenopatia.^{26,27}

Ao contrário do eritema infeccioso, PPGSS é contagioso durante o aparecimento do exantema.⁴

A associação de PPGSS com a infecção por B19 é consensual na literatura porque em cerca de dois terços dos casos descritos desta síndrome verificava-se a infecção aguda por B19 por seroconversão.^{4,23,24,26,28,29} PPGSS tem sido também

associado à infecção por citomegalovírus, vírus Coxsackie B6, vírus Epstein-Barr, vírus da hepatite B, vírus herpes humano seis, vírus de imunodeficiência humano (VIH), rubéola e sarampo.²⁸

OUTRAS MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS

Para além do eritema infeccioso e do PPGSS, a infecção por B19 está associada a outras manifestações dermatológicas atípicas e menos específicas.^{4,30-32}

Num estudo realizado com o objectivo de descrever as apresentações dermatológicas da infecção por B19 em adultos, verificaram-se quatro padrões distintos: exantema com as características do eritema infeccioso, podendo no entanto não ser reticulado; envolvimento acral tipo luvas-e-peúgas; padrão de distribuição nas zonas de flexão, podendo ou não ser purpúrico; e um padrão vasculítico com aspecto purpúrico, sem outras características específicas. Em 45% dos casos havia uma sobreposição de mais do que um destes padrões. Segundo os resultados deste estudo, as características mais específicas de infecção por B19 são a distribuição acral ou perifleural do exantema e a presença de lesões reticuladas ou purpúricas.³¹

Em crianças, importa destacar a apresentação da infecção por B19 como uma erupção purpúrica generalizada.³²⁻³⁵ Em 2011, Hashimoto e Yuno propuseram a designação "*Parvovirus B19-associated purpuric-petechial eruption*" (PAPPE) para descrever erupções polimórficas com as seguintes características: exantema papulo-purpúrico ou petequial acompanhado por febre, artralgias, mialgias e linfadenopatias; com envolvimento focal ou generalizado; com distribuição proeminentemente acral ou intertriginosa; normalmente precedido, acompanhado ou seguido por enantema e/ou exantema (eritema prurítico, edema e/ou pápulas); por vezes com evolução para eritema infeccioso; com confirmação de infecção recente por B19.³⁵ Pensa-se que esta entidade clínica, tal como PPGSS, esteja associada à fase de virémia da infecção, pelo que há o risco de contágio.³⁴

Estima-se que esta manifestação clínica seja relativamente frequente, principalmente em alturas com maior incidência da infecção por B19. De facto, num estudo realizado durante um surto de eritema infeccioso, foram identificadas 13 crianças

com erupção petequial e infecção aguda por B19 diagnosticada por seroconversão. As petéquias apresentavam um padrão de distribuição generalizado, com maior concentração das lesões nas extremidades, axilas e virilhas e ausência de lesões na cabeça e pescoço. Em todas as crianças houve uma regressão do exantema sem complicações, sendo que em duas das crianças, após o desaparecimento das petéquias, surgiu o exantema típico do eritema infeccioso.³³

INFECÇÃO NA GRAVIDEZ

Estima-se que cerca de 25 a 45 por cento das mulheres em idade reprodutiva não apresente anticorpos IgG para B19, estando portanto susceptível a esta infecção.³⁶⁻³⁹ Em Portugal, segundo um estudo serológico realizado em 2002, 39,2% das mulheres em idade fértil é susceptível à infecção.¹⁴ A infecção por B19 durante a gravidez ocorre em um a dois por cento dos casos. Em períodos de surto de infecção por B19 este número sobe para os 10 por cento de grávidas que são infectadas.^{3,40,41}

Em situações de maior exposição a B19, como por exemplo em infantários ou escolas, 20 a 30% das mulheres susceptíveis irá desenvolver a infecção.³ No entanto, o risco de infecção de grávidas susceptíveis é cerca de sete vezes superior se contacto doméstico com crianças, comparativamente a um risco três vezes superior no contacto ocupacional (por exemplo educadoras de infância).⁴¹ Portanto, o grupo de maior risco de infecção por B19 é o de mães de crianças em idade pré-escolar e escolar e mulheres que trabalhem em infantários ou escolas.³

A infecção fetal por B19 pode causar destruição das células progenitoras eritróides, com resultante anemia fetal, hidrósia fetal (acumulação de líquido em excesso em pelo menos dois compartimentos fetais) e morte fetal intra-uterina. Para além disso, a miocardite viral e subsequente insuficiência cardíaca é outro mecanismo possível de formação de hidrósia uma vez que o miocárdio fetal expressa antigénio P, o receptor celular de B19.^{42,43} A taxa de transmissão transplacentária da infecção é de cerca de um terço e ocorre uma a três semanas após a infecção materna, coincidindo com o pico de virémia materna.^{42,44,45} O risco de complicações (hidrósia fetal, morte fetal) é de aproximadamente 10 por cento, sendo maior se a infecção ocorrer nas primeiras 20 semanas de gravidez, verificando-se em vários estudos mais transmissão

da infecção para o feto e mais casos de morte fetal.^{40,45-48} Embora menos frequente, a morte fetal pode ocorrer também em gestações mais avançadas.^{44,45}

A hidrósia fetal é a apresentação mais comum de infecção congênita por B19 e surge três a oito semanas após a infecção materna. Há, no entanto, casos descritos em que a hidrósia fetal surge até 18 semanas após a infecção materna. Estima-se que a infecção por B19 seja responsável por oito a 10 por cento dos casos de hidrósia fetal não imune.⁴² O risco de hidrósia fetal após infecção materna é de 3.9-11.9%.^{40,48} O risco de hidrósia fetal é maior se a infecção ocorrer numa fase mais precoce da gravidez, principalmente durante o estadio hepático da hematopoiese fetal (oito a 20 semanas de gestação).⁴⁰ Neste estadio, a semivida dos eritrócitos é menor em comparação com os estadios subsequentes da hematopoiese fetal. Portanto, um feto nesta idade gestacional é mais vulnerável a anemia e subsequente hydrops.^{40,49} Num estudo que seguiu 1018 grávidas infectadas por B19, a incidência global de hidrósia fetal foi de 3.9% mas em mulheres que foram infectadas entre as 13 e as 20 semanas de gestação verificou-se hidrósia fetal em 7.1% dos fetos. Neste estudo, ocorreu morte fetal em 6.3% dos casos, todos antes das 20 semanas de gestação.⁵⁰ O intervalo entre a infecção por B19 e o desenvolvimento de hidrósia fetal varia normalmente entre as duas e as seis semanas.⁴⁰ Na maioria dos estudos não se verificam sinais de anemia fetal significativa após as 12 semanas de infecção materna. No entanto, estão descritos casos de desenvolvimento de hidrósia até às 20 semanas de infecção materna.⁵¹

Se o feto desenvolver hidrósia, os sinais ecográficos incluem ascite, edema subcutâneo, derrame pleural e pericárdico e edema da placenta.³ Este último pode causar um síndrome materno semelhante à pré-eclâmpsia caracterizado por edema dos membros inferiores, hipertensão, proteinúria e anemia materna, chamado de síndrome em espelho porque os sinais maternos refletem os sinais presentes no feto, provavelmente devido a dificuldades de perfusão placentária.⁴⁰

Em fetos com hidrósia causada por infecção por B19, a trombocitopenia moderada a grave é um achado clínico comum. Num estudo, verificou-se que 46% dos fetos infectados por B19 submetidos a cordocentese para realização de transfusão intrauterina apresentava contagens plaquetárias inferiores a $50 \times 10^9/L$. Nesta série não houve, no entanto, nenhum caso de hemorragia pré-natal.⁵² Portanto, a relevância da trombocitopenia associada à infecção por B19 permanece por esclarecer.

O método mais preciso de diagnosticar anemia fetal e avaliar a necessidade de transfusão é a medição da hemoglobina fetal por cordocentese. Porém, este procedimento está associado a uma taxa de morte fetal de cerca de um por cento,⁴² pelo que é preferível monitorizar o grau de anemia fetal através da medição ecográfica da velocidade do fluxo na artéria cerebral média.⁵³

O tratamento da hidrósia fetal baseia-se na transfusão intrauterina. Mais de 80 por cento dos fetos hidrópticos sobrevive após transfusão intrauterina, comparativamente a uma taxa de mortalidade de 30 a 50 por cento nos fetos não tratados.^{50,54,55}

Não há, de momento, evidência clara de que a infecção por B19 aumente o risco de anomalias congénitas.³

Estão descritos casos de encefalopatia e anomalias do sistema nervoso central após infecção fetal por B19, tendo sido reportados três casos de encefalite ou meningite neonatal por B19.^{51,56,57} O número reduzido de casos reportados sugere que as sequelas neurológicas decorrentes da infecção fetal por B19 são raras.

Os estudos que avaliam o efeito da infecção fetal por B19 no neurodesenvolvimento a longo prazo utilizam amostras de fetos com anemia grave e hidrósia fetal que motivaram transfusão intrauterina.^{58,59} Como estas situações são factores de risco independentes para sequelas neurológicas a longo prazo, não há evidência clara de que B19 por si só cause morbidade neurológica a longo prazo.^{3,60} Um estudo recente que avaliou 1095 crianças cujas mães tinham sido infectadas por B19 na gravidez não constatou aumento da morbidade ou mortalidade na infância em comparação com a população em geral.⁶¹

INFECÇÃO EM IMUNOCOMPROMETIDOS

Em imunocomprometidos, a incapacidade de montar uma resposta imunitária e de produzir anticorpos neutralizadores resulta na persistência da infecção por B19, que se manifesta normalmente por aplasia eritróide pura. A anemia subsequente pode ser grave e necessitar de transfusão de concentrado eritrocitário. Não há reticulócitos no sangue periférico nem precursores eritrocitários na medula óssea, onde se visualizam pronormoblastos gigantes, característicos desta infecção. O diagnóstico faz-se por

detecção do ADN viral na circulação uma vez que nestes doentes por norma não se detectam os anticorpos anti-B19.⁷

Condições associadas a persistência da infecção por B19 e consequente anemia crónica incluem a síndrome de Nezelof, leucemia linfóide aguda, leucemia mielóide aguda, leucemia mieloide crónica, síndromes mielodisplásicas, linfoma de Burkitt, linfoma linfoblástico, astrocitoma, tumor de Wilms, infecção por VIH, imunodeficiência combinada grave, transplante de medula óssea, transplante de órgãos sólidos, corticoterapia e quimioterapia.^{1,62-67}

A anemia é o distúrbio hematológico mais frequente em doentes infectados por VIH e é um marcador preditivo independente de mortalidade e progressão da doença nesta população.⁶⁸ Os doentes infectados por VIH com imunodeficiência grave podem não produzir anticorpos que neutralizem B19 de forma eficaz, resultando em virémia persistente e anemia crónica. Um estudo de 1997 verificou que 31% dos doentes infectados por VIH com anemia grave (hematócrito <20%) tinham ADN de B19 em circulação, o que apontava para B19 como uma causa importante de anemia grave nesta população.⁶⁹ No entanto, após a introdução dos esquemas de terapêutica antirretroviral actualmente utilizados, a infecção persistente por B19 tornou-se uma causa rara de anemia no doente infectado por VIH.⁶⁹⁻⁷²

Em doentes transplantados, a incidência da infecção por B19 varia entre dois e 30%, sendo maior em doentes com anemia.⁷³ Num estudo, 38% dos transplantados renais com hemoglobina inferior a 10 g/dL e resistência ao tratamento com eritropoietina foram diagnosticados com infecção por B19.⁷⁴ Numa análise de 98 casos de doentes transplantados infectados por B19, a apresentação clínica mais frequente era anemia com reticulocitopénia, presente em 99% dos casos. Outras manifestações da infecção por B19 incluíam leucopenia, febre, trombocitopenia, artralguas e erupção cutânea (37%, 26%, 21%, 13% e 6% dos casos, respectivamente). O tempo médio de infecção por B19 nestes doentes foi de 1.75 meses após o transplante, podendo variar entre uma semana e 96 meses. Nesta série, três por cento dos doentes morreram por choque cardiogénico resultante de miocardite, uma causa atribuída à infecção por B19.⁷⁵

ARTRALGIAS E DOENÇAS AUTOIMUNES

As artralguas são o sintoma mais característico da infecção por B19 em adultos, principalmente em mulheres de meia-idade.⁷ A frequência das artralguas varia com a idade do doente, sendo de oito por cento em crianças e 50 a 80% em adultos. Nas crianças, a apresentação mais comum é oligoartrite assimétrica, normalmente envolvendo o joelho, enquanto que os adultos frequentemente apresentam um quadro de poliartralguas simétricas com afecção das pequenas articulações, como o punho, as metacarpo-falângicas e as interfalângicas proximais, num padrão muito semelhante à artrite reumatóide (AR).^{6,76} As artralguas associadas à infecção por B19 resolvem habitualmente em poucas semanas, podendo, no entanto, persistir durante meses ou anos. Tal como o eritema da quinta doença, a artropatia na infecção por B19 está relacionada com a deposição de complexos imunes.⁷

A infecção por B19 pode despoletar a produção de auto-anticorpos e citocinas independentemente das manifestações clínicas. Vários estudos reportam a presença de múltiplos auto-anticorpos durante a infecção por B19, incluindo factor reumatóide, anticorpos antinucleares, anti-fosfolípidos, anti-músculo liso, anti-célula parietal, anti-reticulina e anti-mitocondriais.⁷⁷⁻⁸⁰ No seu estudo, Kerr e colegas demonstraram também um aumento significativo de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, IFN- γ e TNF- α) nos doentes com infecção primária por B19 comparativamente com o grupo de controlo.⁷⁷ Esta produção de auto-anticorpos associada à infecção por B19 parece estar relacionada com um processo de mimetismo molecular, uma vez que o anticorpo IgG anti-B19 reage a parte das proteínas VP1 e VP2 mas também pode reconhecer colagénio II, queratina, ADN de cadeia única e cardiolipina.⁸

Outro mecanismo em que a infecção por B19 pode ter um papel na autoimunidade é pela sua indução de apoptose celular e consequente libertação de auto-antígenos. Foi demonstrado que a proteína NS1 leva à formação de U1-snRNP, um auto-antígeno importante no lúpus eritematoso sistémico (LES) e doença mista do tecido conjuntivo.⁸¹ Outro estudo verificou a presença de auto-antígenos em corpos apoptóticos induzidos por B19 que eram depois fagocitados por células apresentadoras de antígenos.⁸²

B19 foi associado a várias doenças autoimunes, incluindo artrite juvenil idiopática, dermatomiosite, esclerose sistémica, arterite de células gigantes, púrpura de

Henoch-Schönlein, granulomatose com poliangeíte, doença de Kawasaki e poliarterite nodosa.⁸³⁻⁹⁰ Porém, não é possível ainda estabelecer uma relação definitiva entre B19 e estas entidades, uma vez que as associações na literatura são baseadas maioritariamente em casos isolados ou séries de doentes de número reduzido.

A infecção por B19 pode mimetizar a apresentação clínica inicial da AR, pela persistência, embora rara, de artralguas simétricas e periféricas e pela presença de factor reumatóide.⁷⁸ Na primeira descrição de 19 casos de artrite associada a B19, em 1985, três dos doentes cumpriam os critérios vigentes na altura para o diagnóstico de AR. No entanto, estes critérios foram modificados em 2010, com a adição dos anticorpos anti-CCP, mais específicos para a doença,⁹¹ e como estes anticorpos não estão associados à infecção por B19, supõe-se que actualmente os doentes do estudo original não seriam diagnosticados com AR.

A associação entre B19 e AR é corroborada pela demonstração do genoma viral no tecido sinovial de doentes com esta patologia. Saal e colegas reportaram a presença de ADN de B19 no tecido sinovial de 15 em 19 (79%) doentes com AR, comparativamente a 4 em 19 (21%) doentes com osteoartrite.⁷⁸ No entanto, vários estudos não encontraram diferenças na presença de B19 entre doentes com AR e o grupo de controlo.^{92,93}

Portanto, a artropatia crónica induzida por B19 e a AR em fase inicial podem apresentar quadro clínicos semelhantes. Porém, não existe ainda uma relação causal bem definida entre estas duas entidades. A progressão da artropatia por B19 para AR é muito rara e, com a evolução do quadro clínico, a artropatia crónica induzida por B19 é facilmente diferenciada da artrite reumatóide pela ausência de destruição articular e nódulos reumatóides, não apresentar anticorpos anti-CCP e apresentar factor reumatóide positivo apenas em casos raros.⁷⁸

Tal como na AR, a infecção por B19 e LES podem apresentar manifestações clínicas idênticas, como eritema malar, febre, mialgias, linfadenopatias, artropatia não erosiva, citopénias e presença de anticorpos anti-nucleares.⁷⁸ Na literatura encontram-se vários casos de exacerbação de LES por infecção por B19 e de diagnóstico de LES após infecção aguda por B19.^{8,78,94,95} No entanto, o papel de B19 na fisiopatologia de LES não está ainda bem estabelecido.

CRISE APLÁSTICA TRANSITÓRIA

Em doentes com diminuição da semi-vida dos eritrócitos, quer por aumento da sua destruição ou diminuição da produção, a infecção por B19 pode causar uma crise aplástica transitória, ou seja, uma quebra brusca no nível de hemoglobina por um episódio breve e auto-limitado de aplasia eritroide pura.¹ De facto, a crise aplástica transitória que se observava frequentemente em crianças com drepanocitose e outras hemoglobinopatias foi a primeira patologia a ser associada a B19.^{2,96}

Nas condições associadas a crise aplástica transitória por infecção por B19 incluem-se patologias com diminuição da produção de eritrócitos, como anemia diseritropoiética congénita, α - e β -talassémia e défice de ferro;^{1,97,98} patologias com aumento da destruição ou perda de eritrócitos, como anemia hemolítica autoimune, défice de glicose-6-fosfato desidrogenase, défice de pirimidina-5'-nucleotidase, défice de piruvato-cinase, drepanocitose, esferocitose hereditária, estomatocitose hereditária, eliptocitose hereditária, hemoglobinúria paroxística nocturna, malária e hemorragia.^{1,96,99-103} Em casos raros, a infecção por B19 pode causar anemia em indivíduos sem patologia hematológica de base.¹

A supressão da eritropoiese resultante da infecção por B19 não tem normalmente qualquer efeito nos níveis de hemoglobina em indivíduos saudáveis.⁷ No entanto, em doentes com patologia que provoque uma diminuição da semi-vida dos eritrócitos, a cessação da produção de eritrócitos leva a uma anemia grave, que pode ser fatal, e que necessita geralmente de suporte transfusional. A crise aplástica é simultânea com o pico de virémia pelo que, nesta fase, há um risco elevado de transmissão de B19.^{1,104} Esta crise é auto-limitada, com resolução do quadro em menos de duas semanas, com o aparecimento dos anticorpos específicos para B19 e controlo da infecção. Estima-se que 70 a 80% dos episódios aplásticos em indivíduos suscetíveis são causados por B19, com uma incidência anual de um a cinco por cento, afetando predominantemente crianças. A crise aplástica transitória por B19 é um episódio único na vida, pelo desenvolvimento de imunidade protetora vitalícia.¹

OUTRAS MANIFESTAÇÕES

Nas últimas décadas, B19 tem sido associado a várias patologias através de casos clínicos isolados ou estudos com amostras reduzidas, pelo que uma possível relação de causalidade deve ser vista com algum ceticismo e sentido de crítica. De facto, muitas das vezes o diagnóstico da infecção é feito por detecção do ADN viral por métodos de reacção em cadeia da polimerase (*polymerase chain reaction* – PCR) no sangue periférico ou noutros locais.⁷ Sendo que está descrito que B19 pode persistir em níveis reduzidos na medula óssea, articulações, cólon, coração, pele, fígado, testículo, tecido linfóide e tireóide em indivíduos saudáveis durante meses a anos,¹⁰⁵ a detecção do ADN de B19 por PCR pode não ser significativa nem implicar causalidade.

B19 foi associado a múltiplas patologias de vários órgãos e sistemas, não havendo, no entanto, evidência clara de causalidade. Para além das doenças autoimunes já abordadas anteriormente, B19 foi ligado a casos de encefalite, meningite, acidente vascular cerebral, síndrome de Guillian-Barré, glomerulonefrite, necrose da medula óssea, síndrome mielodisplásico, síndrome hemofagocítico, pneumonia e conjuntivite.^{1,5,7,106,107} B19 tem sido também implicado na patogénese de certas neoplasias, como leucemia aguda, carcinoma do testículo e carcinoma colo-rectal.^{108–110} Dada a raridade dos casos descritos, a persistência do genoma de B19 em vários tecidos, e a prevalência elevada da infecção por B19 na população humana, é difícil tirar quaisquer conclusões quanto ao papel de B19 nestas patologias.

- MIOCARDITE

O papel de B19 na etiologia da miocardite não é claro. Já foi demonstrado que B19 consegue infectar miócitos fetais, e supõe-se que a miocardite resultante contribua para o quadro de hidrósia fetal na infecção na gravidez.⁴³ Para além disso, a miocardite aguda, por vezes grave e fatal, tem sido descrita como uma complicação da infecção por B19, tanto na população pediátrica como em adultos.^{111,112} Actualmente, B19 é dos vírus mais frequentemente encontrados em biópsias endomiocárdicas.¹¹³ No entanto, não há diferenças na prevalência de B19 em doentes com miocardite e miocardiopatia dilatada e controlos sem estas patologias.¹¹⁴

Uma hipótese que procura explicar o papel etiológico de B19 na miocardite é a de que este vírus provoca doença através da infecção das células endoteliais

miocárdicas.^{111,113} B19 consegue entrar nas células endoteliais através do complexo antigénio P-integrina $\alpha 5\beta 1$ -Ku80 mas, em condições normais, não é capaz de se replicar.¹¹⁵⁻¹¹⁸ No entanto, em situações ainda não totalmente estabelecidas, B19 consegue replicar-se nesta células, induzindo lesão cardíaca directamente, por efeito citopático viral, e indirectamente, por indução de uma resposta inflamatória local.¹¹³ Factores ligados à inflamação miocárdica incluem co-infecção por B19 e vírus herpes humano seis e cargas virais elevadas.^{113,115,119}

Portanto, B19 parece ser um agente etiológico de miocardite apenas em casos raros e em situações restritas. A mera presença de B19 no tecido miocárdico não implica patogenicidade, a não ser que seja acompanhado de evidência de replicação viral activa e inflamação local.¹¹³

- HEPATITE

O aumento transitório das transaminases hepáticas é frequente na infecção por B19.¹ No entanto, os casos de hepatite franca por B19 são raros e, nalguns desses casos, a implicação de B19 como agente etiológico tem sido questionada.^{7,120,121} De facto, estudos posteriores não confirmaram a associação de B19 a hepatite aguda ou crónica.¹²²⁻¹²⁴ B19 foi também associado a casos de hepatite fulminante com anemia aplásica, o que também não foi confirmado por outros estudos.¹²⁵⁻¹²⁷

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico laboratorial da infecção por B19 baseia-se em testes serológicos e de detecção de virémia. O anticorpo IgM específico para B19 é detectado em quase todos os casos de eritema infeccioso. No entanto, em doentes com crise aplástica transitória, a sintomatologia surge antes do aparecimento de anticorpos, pelo que o diagnóstico é feito por detecção da virémia para B19 ou constatação de seroconversão alguns dias após o início do quadro.⁷ O anticorpo IgM persiste durante cerca de três meses após a infecção. A detecção do anticorpo IgG isoladamente indica infecção no passado.¹ Em imunocomprometidos, pode não haver uma resposta imunitária eficaz e produção dos anticorpos anti-B19, pelo que o diagnóstico é feito também pela detecção de virémia.⁷

Para a detecção e quantificação do ADN de B19 no sangue periférico, são preferíveis os métodos de hibridização directa, que detectam valores acima de 10^6 cópias de ADN por mililitro. Os métodos de amplificação de ADN, como a PCR, que detectam acima de 10^2 cópias de ADN por mililitro, são mais sensíveis mas acarretam um número elevado de falsos positivos, quer por contaminação da amostra, quer por detecção de níveis baixos de virémia que podem persistir num indivíduo saudável e não ter relevância clínica.⁷

O diagnóstico da infecção fetal é feito habitualmente por demonstração de seroconversão da grávida no contexto de hidrósia fetal ou outras complicações. No entanto, o anticorpo IgM da mãe pode ainda ser negativo no início do quadro de hidrósia, pelo que se pode recorrer à detecção do ADN de B19 no líquido amniótico ou no sangue do cordão umbilical.^{3,7}

TRATAMENTO E PREVENÇÃO

Não existe terapêutica antiviral específica para B19. A maioria dos casos de infecção por B19 em crianças e adultos saudáveis não necessita de qualquer terapêutica para além do controlo sintomático. Medidas de isolamento de indivíduos com eritema infeccioso não são habitualmente necessárias, uma vez que estes doentes já não apresentam risco de contagiosidade. O mesmo já não se aplica nos doentes com crise aplástica transitória ou aplasia eritroide pura, que apresentam níveis de virémia elevados aquando do aparecimento dos sintomas.^{1,7}

Nos doentes com infecção persistente por B19 e aplasia eritroide pura, esta resolve rapidamente após tratamento da causa de imunossupressão, quer por descontinuação da terapêutica imunossupressora ou por início de terapêutica antirretroviral em doentes seropositivos para VIH. Nos casos em que tal não é possível, um curso de cinco a 10 dias de imunoglobulinas intravenosas, na dose de 0.4 g/kg, leva a uma diminuição da virémia e restituição da eritropoiese, sendo normalmente curativa. Esta terapêutica pode induzir o aparecimento do eritema e das artralguas típicas da infecção por B19, uma vez que estes sintomas surgem por deposição de imunocomplexos.⁷

Nos doentes com crise aplástica transitória, o suporte transfusional é essencial até que o organismo monte uma resposta imunitária eficaz contra a infecção. Na infecção na gravidez, se se verificar hidrósia fetal, pode haver uma resolução espontânea ou haver necessidade de transfusões intrauterinas.⁷

Encontram-se em desenvolvimento vacinas para B19, que seriam de interesse para prevenção de crises aplásticas transitórias em doentes susceptíveis e de hidrósia fetal em grávidas seronegativas para B19.⁷ No entanto, de momento, apesar de haver candidatos a vacina que provaram ser imunogénicos em modelos animais, aguardam-se estudos que assegurem a sua eficácia e segurança.^{128,129}

CONCLUSÃO

A infecção por B19 é extremamente frequente na população humana, tendo maioritariamente uma apresentação autolimitada, com sintomas dermatológicos ou reumatológicos benignos, que evoluem para a resolução completa com ausência de sequelas. Existem, no entanto, indivíduos mais predispostos para infecção com manifestações mais graves.

Em primeiro lugar, dentro das mulheres em idade fértil, cerca de metade não tem evidência serológica de infecção por B19, pelo que é susceptível a infecção na gravidez,³⁶ com as complicações para feto já descritas, principalmente hidrósia fetal, que pode ser fatal.⁴⁰

Em segundo lugar, os doentes com patologia hematológica de base que cause uma diminuição da semivida eritrócitária desenvolvem uma crise aplásica transitória aquando da infecção por B19, que pode descompensar a sua doença de base e motivar suporte transfusional pelos valores de hemoglobina muito diminuídos.¹³⁰ B19 deverá ser um agente infeccioso a incluir no diagnóstico diferencial dos doentes com exacerbação de anemia hemolítica prévia, principalmente na idade pediátrica.

Em terceiro lugar, nos indivíduos imunocomprometidos, a infecção por B19 é uma causa potencialmente tratável de anemia crónica.⁶³ A anemia crónica causada pela infecção por B19 tem vindo a diminuir na população de indivíduos infectados por VIH devido aos esquemas de terapêutica antirretroviral actualmente utilizados.⁷¹ No entanto, B19 assume ainda relevância como causa de anemia crónica nos doentes transplantados e noutros grupos de doentes com imunossupressão grave.⁷⁵

Em quarto lugar, nos adultos, principalmente em mulheres de meia-idade, a infecção por B19 pode apresentar-se como artralguas persistentes por meses ou anos.¹ Para além do impacto negativo que estes sintomas têm na qualidade de vida destes doentes, é importante ter em conta esta possível manifestação da infecção por B19 no diagnóstico diferencial de poliartralguas crónicas e diferenciar este quadro de doenças reumatológicas com tratamento, evolução e prognóstico distintos, como é o caso da artrite reumatóide.⁷

Finalmente, o espectro das manifestações da infecção por B19 continua em expansão, com a descrição de novas associações todos os anos. Apesar de a grande maioria das patologias atribuídas à infecção por B19 não ter ainda sido comprovada por grandes estudos randomizados, não sendo ainda aceites consensualmente pela comunidade científica, há ainda um longo caminho a percorrer no estabelecimento das manifestações clínicas desta infecção.

AGRADECIMENTOS

Expresso a minha gratidão a todos os que tornaram possível a realização deste trabalho, em particular:

Ao Dr. Tiago Marques por todo o apoio e orientação na realização deste trabalho.

À Dra. Carla Santos pela ajuda inicial e pela disponibilidade que sempre mostrou.

À minha família e ao Euclides Gonçalves, sem eles nunca teria chegado onde estou agora.

BIBLIOGRAFIA

1. Heegaard ED, Brown KE. Human parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15(3):485-505. doi:10.1128/CMR.15.3.485.
2. Pattison JR, Jones SE, Hodgson J, et al. Parvovirus Infections and Hypoplastic Crisis in Sickle-Cell Anaemia. *Lancet.* 1981;317(8221):664-665. doi:10.1016/S0140-6736(81)91579-8.
3. Crane J, Mundle W, Boucoiran I, et al. Parvovirus B19 infection in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(12):1107-1116. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25668048>.
4. Valentin MN, Cohen PJ. Pediatric parvovirus B19: spectrum of clinical manifestations. *Cutis.* 2013;92(4):179-184. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24195090>.
5. Kerr JR. A review of blood diseases and cytopenias associated with human parvovirus B19 infection. *Rev Med Virol.* 2015;25(4):224-240. doi:10.1002/rmv.1839.
6. Marks M, Marks JL. Viral arthritis. *Clin Med J R Coll Physicians London.* 2016;16(2):129-134. doi:10.7861/clinmedicine.16-4-399a.
7. Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *N Engl J Med.* 2004;350(6):586-597. doi:10.1056/NEJMra030840.
8. Kerr JR. The role of parvovirus B19 in the pathogenesis of autoimmunity and autoimmune disease. *J Clin Pathol.* 2016;69(4):279-291. doi:10.1136/jclinpath-2015-203455.
9. Cohen BJ, Brown KE. Laboratory infection with human parvovirus B19. *J Infect.* 1992;24(1):113-114. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1312560>.
10. Ozawa K, Young N. Characterization of capsid and noncapsid proteins of B19 parvovirus propagated in human erythroid bone marrow cell cultures. *J Virol.* 1987;61(8):2627-2630. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3599184>.

11. Filippone C, Zhi N, Wong S, et al. VP1u phospholipase activity is critical for infectivity of full-length parvovirus B19 genomic clones. *Virology*. 2008;374(2):444-452. doi:10.1016/j.virol.2008.01.002.
12. Brown KE, Hibbs JR, Gallinella G, et al. Resistance to parvovirus B19 infection due to lack of virus receptor (erythrocyte P antigen). *N Engl J Med*. 1994;330(17):1192-1196. doi:10.1056/NEJM199404283301704.
13. Potter CG, Potter AC, Hatton CS, et al. Variation of erythroid and myeloid precursors in the marrow and peripheral blood of volunteer subjects infected with human parvovirus (B19). *J Clin Invest*. 1987;79(5):1486-1492. doi:10.1172/JCI112978.
14. Direcção-Geral de Saúde. *Avaliação Do Programa Nacional de Vacinação - 2º Inquérito Nacional Portugal Continental*. (DGS, ed.). Lisboa; 2004.
15. Henriques I, Monteiro F, Meireles E, et al. Prevalence of Parvovirus B19 and Hepatitis A virus in Portuguese blood donors. *Transfus Apher Sci*. 2005;33(3):305-309. doi:10.1016/j.transci.2005.06.002.
16. Exindari M, Chatzidimitriou D, Melidou A, Gioula G, Ziogou L, Diza E. Epidemiological and clinical characteristics of human parvovirus B19 infections during 2006-2009 in Northern Greece. *Hippokratia*. 2011;15(2):157-160. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22110299>.
17. Fölster-Holst R, Kreth HW. Viral exanthems in childhood--infectious (direct) exanthems. Part 1: Classic exanthems. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009;7(4):309-316. doi:10.1111/j.1610-0387.2008.06868.x.
18. Admani S, Jinna S, Friedlander SF, Sloan B. Cutaneous infectious diseases: Kids are not just little people. *Clin Dermatol*. 2015;33(6):657-671. doi:10.1016/j.clindermatol.2015.09.008.
19. Yermalovich MA, Hübschen JM, Semeiko G V, Samoilovich EO, Muller CP. Human parvovirus B19 surveillance in patients with rash and fever from Belarus. *J Med Virol*. 2012;84(6):973-978. doi:10.1002/jmv.23294.

20. Rezaei F, Sarshari B, Ghavami N, et al. Prevalence and genotypic characterization of Human Parvovirus B19 in children with measles- and rubella-like illness in Iran. *J Med Virol*. 2016;88(6):947-953. doi:10.1002/jmv.24425.
21. Ramsay M, Reacher M, O’Flynn C, et al. Causes of morbilliform rash in a highly immunised English population. *Arch Dis Child*. 2002;87(3):202-206. doi:10.1136/ad.87.3.202.
22. Davidkin I, Valle M, Peltola H, et al. Etiology of measles- and rubella-like illnesses in measles, mumps, and rubella-vaccinated children. *J Infect Dis*. 1998;178(6):1567-1570. doi:10.1086/427338.
23. Sklavounou-Andrikopoulou A, Iakovou M, Paikos S, Papanikolaou V, Loukeris D, Voulgarelis M. Oral manifestations of papular-purpuric “gloves and socks” syndrome due to parvovirus B19 infection: The first case presented in Greece and review of the literature. *Oral Dis*. 2004;10(2):118-122. doi:10.1046/j.1354-523X.2003.00986.x.
24. Fölster-Holst R, Kreth HW. Viral exanthems in childhood--infectious (direct) exanthems. Part 2: Other viral exanthems. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009;7(5):414-419. doi:10.1111/j.1610-0387.2008.06869.x.
25. Chuh A, Zawar V, Law M, Sciallis G. Gianotti-Crosti syndrome, pityriasis rosea, asymmetrical periflexural exanthem, unilateral medi thoracic exanthem, eruptive pseudoangiomatosis, and papular-purpuric gloves and socks syndrome: A brief review and arguments for diagnostic criteria. *Infect Dis Rep*. 2012;4(1):38-48. doi:10.4081/idr.2012.e12.
26. Petter G, Rytter M, Haustein UF. Juvenile papular-purpuric gloves and socks syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15(4):340-342. doi:10.1046/j.1468-3083.2001.00283.x.
27. Hsieh MY, Huang PH. The juvenile variant of papular-purpuric gloves and socks syndrome and its association with viral infections. *Br J Dermatol*. 2004;151(1):201-206. doi:10.1111/j.1365-2133.2004.05946.x.
28. Chun A, Zawar V, Swalls GF, Kempf W, Lee A. Pityriasis rosea, glanottkrosti

- syndrome, asymmetric peripherally exanthem, papular-purpuric gloves and socks syndrome, eruptive pseudoangiomatosis. and eruptive hypomelanosis: Do their epidemiological data substantiate infectious etiologies? *Infect Dis Rep.* 2016;8(1):12-28. doi:10.4081/idr.2016.6418.
29. Hsieh MY, Huang PH. The juvenile variant of papular-purpuric gloves and socks syndrome and its association with viral infections. *Br J Dermatol.* 2004;151(1):201-206. doi:10.1111/j.1365-2133.2004.05946.x.
 30. Hashimoto H, Yuno T. Parvovirus B19-associated purpuric-petechial eruption. *J Clin Virol.* 2011;52(3):269-271. doi:10.1016/j.jcv.2011.08.004.
 31. Mage V, Lipsker D, Barbarot S, et al. Different patterns of skin manifestations associated with parvovirus B19 primary infection in adults. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(1):62-69. doi:10.1016/j.jaad.2014.02.044.
 32. Drago F, Ciccarese G, Broccolo F, Javor S, Parodi A. Atypical exanthems associated with Parvovirus B19 (B19V) infection in children and adults. *J Med Virol.* 2015;87(11):1981-1984. doi:10.1002/jmv.24246.
 33. Edmonson MB, Riedesel EL, Williams GP, Demuri GP. Generalized petechial rashes in children during a parvovirus B19 outbreak. *Pediatrics.* 2010;125(4):e787-e792. doi:10.1542/peds.2009-1488.
 34. Tuccio A, Zanelli G, Rodriguez DC, Tataranno ML, Vascotto M, Balestri P. Petechial rash associated with Parvovirus B19 in children: case report and literature review. *Infez Med.* 2014;22(3):250-254. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25269970>.
 35. Hashimoto H, Yuno T. Parvovirus B19-associated purpuric-petechial eruption. *J Clin Virol.* 2011;52(3):269-271. doi:10.1016/j.jcv.2011.08.004.
 36. Röhrer C, Gärtner B, Sauerbrei A, et al. Seroprevalence of parvovirus B19 in the German population. *Epidemiol Infect.* 2008;136(11):1564-1575. doi:10.1017/S0950268807009958.
 37. Watt AP, Brown M, Pathiraja M, Anbazhagan A, Coyle P V. The lack of routine

- surveillance of parvovirus B19 infection in pregnancy prevents an accurate understanding of this regular cause of fetal loss and the risks posed by occupational exposure. *J Med Microbiol.* 2013;62(PART1):86-92.
doi:10.1099/jmm.0.046714-0.
38. Mossong J, Hens N, Friederichs V, et al. Parvovirus B19 infection in five European countries: seroepidemiology, force of infection and maternal risk of infection. *Epidemiol Infect.* 2008;136:1059-1068.
doi:10.1017/S0950268807009661.
 39. Barlinn R, Vainio K, Samdal HH, Nordbø SA, Nøkleby H, Dudman SG. Susceptibility to cytomegalovirus, parvovirus B19 and age-dependent differences in levels of rubella antibodies among pregnant women. *J Med Virol.* 2014;86(5):820-826. doi:10.1002/jmv.23757.
 40. Dijkmans AC, de Jong EP, Dijkmans B a. C, et al. Parvovirus B19 in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2012;24(2):95-101.
doi:10.1097/GCO.0b013e3283505a9d.
 41. Valeur-Jensen AK, Pedersen CB, Westergaard T, et al. Risk factors for parvovirus B19 infection in pregnancy. *JAMA.* 281(12):1099-1105.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10188660>.
 42. Simms RA, Liebling RE, Patel RR, et al. Management and outcome of pregnancies with parvovirus B19 infection over seven years in a tertiary fetal medicine unit. *Fetal Diagn Ther.* 2009;25(4):373-378. doi:10.1159/000236149.
 43. Porter HJ, Quantrill AM, Fleming KA. B19 parvovirus infection of myocardial cells. *Lancet (London, England).* 1988;1(8584):535-536.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2893953>.
 44. de Haan TR, Beersma MFC, Claas ECJ, Oepkes D, Kroes ACM, Walther FJ. Parvovirus B19 infection in pregnancy studied by maternal viral load and immune responses. *Fetal Diagn Ther.* 2007;22(1):55-62.
doi:10.1159/000095845.
 45. Prospective study of human parvovirus (B19) infection in pregnancy. Public

- Health Laboratory Service Working Party on Fifth Disease. *BMJ*. 1990;300(6733):1166-1170. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2161263>.
46. Enders M, Klingel K, Weidner A, et al. Risk of fetal hydrops and non-hydropic late intrauterine fetal death after gestational parvovirus B19 infection. *J Clin Virol*. 2010;49(3):163-168. doi:10.1016/j.jcv.2010.07.014.
 47. Puccetti C, Contoli M, Bonvicini F, et al. Parvovirus B19 in pregnancy: Possible consequences of vertical transmission. *Prenat Diagn*. 2012;32(9):897-902. doi:10.1002/pd.3930.
 48. Bonvicini F, Puccetti C, Salfi NCM, et al. Gestational and fetal outcomes in B19 maternal infection: a problem of diagnosis. *J Clin Microbiol*. 2011;49(10):3514-3518. doi:10.1128/JCM.00854-11.
 49. Chisaka H, Morita E, Yaegashi N, Sugamura K. Parvovirus B19 and the pathogenesis of anaemia. *Rev Med Virol*. 13(6):347-359. doi:10.1002/rmv.395.
 50. Enders M, Weidner A, Zoellner I, Searle K, Enders G. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases. *Prenat Diagn*. 2004;24(7):513-518. doi:10.1002/pd.940.
 51. de Jong EP, Walther FJ, Kroes ACM, Oepkes D. Parvovirus B19 infection in pregnancy: new insights and management. *Prenat Diagn*. 2011;31(5):419-425. doi:10.1002/pd.2714.
 52. De Haan TR, Van Den Akker ESA, Porcelijn L, Oepkes D, Kroes ACM, Walther FJ. Thrombocytopenia in hydropic fetuses with parvovirus B19 infection: Incidence, treatment and correlation with fetal B19 viral load. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2008;115(1):76-81. doi:10.1111/j.1471-0528.2007.01555.x.
 53. Cosmi E, Mari G, Chiaie LD, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia resulting from parvovirus infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(5):1290-1293. doi:10.1067/mob.2002.128024.
 54. Fairley C, Miller E, Smoleniec J. Observational Study of Effect of Intrauterine

- Transfusions. *Lancet*. 1995:1335-1337.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673695923462>.
55. Pistorius LR, Smal J, De Haan TR, et al. Disturbance of cerebral neuronal migration following congenital parvovirus B19 infection. *Fetal Diagn Ther*. 2009;24(4):491-494. doi:10.1159/000180119.
 56. Isumi H, Nunoue T, Nishida A, Takashima S. Fetal brain infection with human parvovirus B19. *Pediatr Neurol*. 1999;21(3):661-663.
 57. Kerr JR, Barah F, Chiswick ML, et al. Evidence for the role of demyelination, HLA-DR alleles, and cytokines in the pathogenesis of parvovirus B19 meningoencephalitis and its sequelae. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(6):739-746. doi:10.1136/jnnp.73.6.739.
 58. Nagel HTC, de Haan TR, Vandenbussche FPH a, Oepkes D, Walther FJ. Long-term outcome after fetal transfusion for hydrops associated with parvovirus B19 infection. *Obstet Gynecol*. 2007;109(1):42-47.
doi:10.1097/01.AOG.0000249611.67873.94.
 59. Dembinski J, Haverkamp F, Maara H, Hansmann M, Eis-Hübinger AM, Bartmann P. Neurodevelopmental outcome after intrauterine red cell transfusion for Parvovirus B19-induced fetal hydrops. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2002;109(11):1232-1234. doi:10.1046/j.1471-0528.2002.02118.x.
 60. Nagel HTC, de Haan TR, Vandenbussche FPH a, Oepkes D, Walther FJ. Long-term outcome after fetal transfusion for hydrops associated with parvovirus B19 infection. *Obstet Gynecol*. 2007;109(1):42-47.
doi:10.1097/01.AOG.0000249611.67873.94.
 61. Lassen J, Bager P, Wohlfahrt J, Böttiger B, Melbye M. Parvovirus B19 infection in pregnancy and subsequent morbidity and mortality in offspring. *Int J Epidemiol*. 2013;42(4):1070-1076. doi:10.1093/ije/dyt117.
 62. Kurtzman GJ, Ozawa K, Cohen B, Hanson G, Oseas R, Young NS. Chronic bone marrow failure due to persistent B19 parvovirus infection. *N Engl J Med*. 1987;317(5):287-294. doi:10.1056/NEJM198707303170506.

63. Kurtzman GJ, Cohen B, Meyers P, Amunullah A, Young NS. Persistent B19 parvovirus infection as a cause of severe chronic anaemia in children with acute lymphocytic leukaemia. *Lancet (London, England)*. 1988;2(8621):1159-1162. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2903376>.
64. Hasle H, Heegaard ED, Kerndrup G, Jensen IM, Peterslund NA, Hornsleth A. Parvovirus B19 infection infrequently involved in children and adults with myelodysplastic syndrome. *Leuk Res*. 1996;20(1):81-83. doi:10.1016/0145-2126(95)00123-9.
65. Corral DA, Darras FS, Jensen CW, et al. Parvovirus B19 infection causing pure red cell aplasia in a recipient of pediatric donor kidneys. *Transplantation*. 1993;55(2):427-430. doi:10.1097/OPX.0b013e3182540562.The.
66. Neild G, Anderson M, Hawes S, Colvin BT. Parvovirus infection after renal transplant. *Lancet (London, England)*. 1986;2(8517):1226-1227. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2877370>.
67. Nour B, Green M, Michaels M, et al. Parvovirus B19 infection in pediatric transplant patients. *Transplantation*. 1993;56(4):835-838. doi:10.3816/CLM.2009.n.003.Novel.
68. Koduri PR. Parvovirus B19-related anemia in HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS*. 2000;14(1):7-11. doi:10.1089/108729100318082.
69. Azadmanesh K, Mohraz M, Kazemimanesh M, et al. Frequency and genotype of human parvovirus B19 among Iranian patients infected with HIV. *J Med Virol*. 2015;87(7):1124-1129. doi:10.1002/jmv.24169.
70. Ferry T, Hirschel B, Dang T, et al. Infrequent replication of parvovirus B19 and erythrovirus genotypes 2 and 3 among HIV-infected patients with chronic anemia. *Clin Infect Dis*. 2010;50(1):115-118. doi:10.1086/649004.
71. Freire R, Pereira A, Cássia R De, Cubel N. Clinical features and laboratory findings of human parvovirus B19 in human immunodeficiency virus-infected patients. 2014;109(April):168-173. doi:10.1590/0074-02760130312.

72. Azevedo KML De, Setúbal S, Camacho LAB, et al. Parvovirus B19 seroconversion in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012;107(3):356-361.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22510831>.
73. Gosset C, Viglietti D, Hue K, Antoine C, Glotz D, Pillebout E. How many times can parvovirus B19-related anemia recur in solid organ transplant recipients? *Transpl Infect Dis*. 2012;14(5):64-70. doi:10.1111/j.1399-3062.2012.00773.x.
74. Munksgaard BC, Egbuna O, Zand M, et al. A Cluster of Parvovirus B19 Infections in Renal Transplant Recipients: A Prospective Case Series and Review of the Literature. *Am J Transplant*. 2006;6:225-231. doi:10.1111/j.1600-6143.2005.01139.x.
75. Eid AJ, Brown RA, Patel R, Razonable RR. Parvovirus B19 infection after transplantation: a review of 98 cases. *Clin Infect Dis*. 2006;43(1):40-48. doi:10.1086/504812.
76. Reid DM, Reid TM, Brown T, Rennie JA, Eastmond CJ. Human parvovirus-associated arthritis: a clinical and laboratory description. *Lancet (London, England)*. 1985;1(8426):422-425.
77. Kerr JR, Coyle P V, DeLeys RJ, Patterson CC. Follow-up study of clinical and immunological findings in patients presenting with acute parvovirus B19 infection. *J Med Virol*. 1996;48(1):68-75. doi:10.1002/(SICI)1096-9071(199601)48:1<68::AID-JMV11>3.0.CO;2-2.
78. Page C, François C, Goëb V, Duverlie G. Human parvovirus B19 and autoimmune diseases. Review of the literature and pathophysiological hypotheses. *J Clin Virol*. 2015;72:69-74. doi:10.1016/j.jcv.2015.09.007.
79. Loizou S, Cazabon JK, Walport MJ, Tait D, So AK. Similarities of specificity and cofactor dependence in serum antiphospholipid antibodies from patients with human parvovirus B19 infection and from those with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(1):103-108.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9008606>.

80. Johnston AM, Hill K, Woodcock BE. Lupus anticoagulant in a patient with parvovirus B19 infection. *Clin Lab Haematol*. 2000;22(2):109-110.
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N&AN=10792401>.
81. Tzang BS, Chen DY, Tsai CC, Chiang SY, Lin TM, Hsu TC. Human parvovirus B19 nonstructural protein NS1 enhanced the expression of cleavage of 70 kDa U1-snRNP autoantigen. *J Biomed Sci*. 2010;17:40. doi:1423-0127-17-40
[pii]\r10.1186/1423-0127-17-40.
82. Thammasri K, Rauham??ki S, Wang L, et al. Human Parvovirus B19 Induced Apoptotic Bodies Contain Altered Self-Antigens that are Phagocytosed by Antigen Presenting Cells. *PLoS One*. 2013;8(6):1-16.
doi:10.1371/journal.pone.0067179.
83. Ohtsuka T, Yamazaki S. Increased prevalence of human parvovirus B19 DNA in systemic sclerosis skin. *Br J Dermatol*. 2004;150(6):1091-1095.
doi:10.1111/j.0007-0963.2004.05930.x.
84. Lehmann HW, Plentz A, Von Landenberg P, Küster RM, Modrow S. Different patterns of disease manifestations of parvovirus B19-associated reactive juvenile arthritis and the induction of antiphospholipid-antibodies. *Clin Rheumatol*. 2008;27(3):333-338. doi:10.1007/s10067-007-0718-7.
85. Mamyrova G, Rider LG, Haagensohn L, Wong S, Brown KE. Parvovirus B19 and onset of juvenile dermatomyositis. *JAMA*. 2005;294(17):2170-2171.
doi:10.1001/jama.294.17.2170.
86. Gabriel SE, Espy M, Erdman DD, Bjornsson J, Smith TF, Hunder GG. The role of parvovirus B19 in the pathogenesis of giant cell arteritis: A preliminary evaluation. *Arthritis Rheum*. 1999;42(6):1255-1258. doi:10.1002/1529-0131(199906)42:6<1255::AID-ANR23>3.0.CO;2-P.
87. Cioc AM, Sedmak DD, Nuovo GJ, Dawood MR, Smart G, Magro CM. Parvovirus B19 associated adult Henoch Schonlein purpura. *J Cutan Pathol*. 2002;29(10):602-607. doi:10.1034/j.1600-0560.2002.291006.x.

88. Nikkari S, Mertsola J, Korvenranta H, Vainionpää R, Toivanen P. Wegener's granulomatosis and parvovirus B19 infection. *Arthritis Rheum.* 1994;37(11):1707-1708. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7980681>.
89. Nigro G, Zerbini M, Krzysztofiak A, et al. Active or recent parvovirus B19 infection in children with Kawasaki disease. *Lancet (London, England).* 1994;343(8908):1260-1261. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7910278>.
90. Viguier M, Guillevin L, Laroche L. Treatment of parvovirus B19-associated polyarteritis nodosa with intravenous immune globulin. *N Engl J Med.* 2001;344(19):1481-1482. doi:10.1056/NEJM200105103441919.
91. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-2581. doi:10.1002/art.27584.
92. Altschuler EL. Parvovirus B19 and the pathogenesis of rheumatoid arthritis: a case for historical reasoning. *Lancet (London, England).* 1999;354(9183):1026-1027. doi:10.1016/S0140-6736(98)12312-7.
93. Söderlund M, von Essen R, Haapasaari J, Kiistala U, Kiviluoto O, Hedman K. Persistence of parvovirus B19 DNA in synovial membranes of young patients with and without chronic arthropathy. *Lancet (London, England).* 1997;349(9058):1063-1065. doi:10.1016/S0140-6736(96)09110-6.
94. Cope AP, Jones A, Brozovic M, Shafi MS, Maini RN. Possible induction of systemic lupus erythematosus by human parvovirus. *Ann Rheum Dis.* 1992;51(6):803-804.
95. Hemauer A, Beckenlehner K, Wolf H, Lang B, Modrow S. Acute parvovirus B19 infection in connection with a flare of systemic lupus erythematosus in a female patient. *J Clin Virol.* 1999;14(1):73-77. doi:10.1016/S1386-6532(99)00038-4.
96. Anderson MJ, Davis LR, Hodgson J, et al. Occurrence of infection with a parvovirus-like agent in children with sickle cell anaemia during a two-year period. *J Clin Pathol.* 1982;35(7):744-749. doi:10.1136/jcp.35.7.744.

97. West NC, Meigh RE, Mackie M, Anderson MJ. Parvovirus infection associated with aplastic crisis in a patient with HEMPAS. *J Clin Pathol*. 1986;39(9):1019-1020. doi:10.1136/jcp.39.9.1019.
98. Saarinen UM, Chorba TL, Tattersall P, et al. Human parvovirus B19-induced epidemic acute red cell aplasia in patients with hereditary hemolytic anemia. *Blood*. 1986;67(5):1411-1417. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3008891>.
99. Kobayashi Y, Hatta Y, Ishiwatari Y, Kanno H, Takei M. Human parvovirus B19-induced aplastic crisis in an adult patient with hereditary spherocytosis: a case report and review of the literature. *BMC Res Notes*. 2014;7(1):137. doi:10.1186/1756-0500-7-137.
100. Sekiguchi Y, Shimada A, Imai H, et al. A case of recurrent autoimmune hemolytic anemia during remission associated with acute pure red cell aplasia and hemophagocytic syndrome due to human parvovirus B19 infection successfully treated by steroid pulse therapy with a review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(5):2624-2635.
101. Duncan JR, Potter CB, Cappellini MD, Kurtz JB, Anderson MJ, Weatherall DJ. Aplastic crisis due to parvovirus infection in pyruvate kinase deficiency. *Lancet (London, England)*. 1983;2(8340):14-16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6134886>.
102. Lakhani AK, Malkovska V, Bevan DH, Anderson MJ. Transient pancytopenia associated with parvovirus infection in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Postgrad Med J*. 1987;63(740):483-484. doi:10.1136/pgmj.63.740.483.
103. Duedu KO, Sagoe KWC, Ayeh-Kumi PF, Affrim RB, Adiku T. The effects of co-infection with human parvovirus B19 and Plasmodium falciparum on type and degree of anaemia in Ghanaian children. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2013;3(2):129-139. doi:10.1016/S2221-1691(13)60037-4.
104. Bell LM, Naides SJ, Stoffman P, Hodinka RL, Plotkin SA. Human parvovirus B19 infection among hospital staff members after contact with infected patients. *N Engl J Med*. 1989;321(8):485-491. doi:10.1056/NEJM198908243210801.

105. Adamson-Small LA, Ignatovich I V., Laemmerhirt MG, Hobbs JA. Persistent parvovirus B19 infection in non-erythroid tissues: Possible role in the inflammatory and disease process. *Virus Res.* 2014;190:8-16. doi:10.1016/j.virusres.2014.06.017.
106. Barah F, Whiteside S, Batista S, Morris J. Neurological aspects of human parvovirus B19 infection: a systematic review. *Rev Med Virol.* 2014;24(3):154-168. doi:10.1002/rmv.1782.
107. Chandra P, Kopp JB. Viruses and collapsing glomerulopathy: A brief critical review. *Clin Kidney J.* 2013;6(1):1-5. doi:10.1093/ckj/sft002.
108. Kerr JR, Matthey DL. The role of parvovirus B19 and the immune response in the pathogenesis of acute leukemia. *Rev Med Virol.* 2015;25(3):133-155. doi:10.1002/rmv.1830.
109. Yousif L, Hammer GP, Blettner M, Zeeb H. Testicular cancer and viral infections: a systematic literature review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2013;85(12):2165-2175. doi:10.1002/jmv.23704.
110. Zhang W-P, Yang H, Chen H, et al. Gene expression analysis of potential genes and pathways involved in the pathogenic mechanisms of parvovirus B19 in human colorectal cancer. *Oncol Lett.* 2014;8(2):523-532. doi:10.3892/ol.2014.2151.
111. Bültmann BD, Klingel K, Sotlar K, et al. Fatal parvovirus B19-associated myocarditis clinically mimicking ischemic heart disease: An endothelial cell-mediated disease. *Hum Pathol.* 2003;34(1):92-95. doi:10.1053/hupa.2003.48.
112. Murry CE, Jerome KR, Reichenbach DD. Fatal parvovirus myocarditis in a 5-year-old girl. *Hum Pathol.* 2001;32(3):342-345. doi:10.1053/hupa.2001.22743.
113. Verdonschot J, Hazebroek M, Merken J, et al. Relevance of cardiac parvovirus B19 in myocarditis and dilated cardiomyopathy: review of the literature. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(12):1430-1441. doi:10.1002/ejhf.665.
114. Schenk T, Enders M, Pollak S, Hahn R, Huzly D. High prevalence of human

- parvovirus B19 DNA in myocardial autopsy samples from subjects without myocarditis or dilative cardiomyopathy. *J Clin Microbiol.* 2009;47(1):106-110. doi:10.1128/JCM.01672-08.
115. Bock C-T, Klingel K, Kandolf R. Human parvovirus B19-associated myocarditis. *N Engl J Med.* 2010;362(13):1248-1249. doi:10.1056/NEJMc0911362.
 116. Munakata Y, Saito-Ito T, Kumura-Ishii K, et al. Ku80 autoantigen as a cellular coreceptor for human parvovirus B19 infection. *Blood.* 2005;106(10):3449-3456. doi:10.1182/blood-2005-02-0536.
 117. Weigel-Kelley KA, Yoder MC, Srivastava A. Alpha5Beta1 integrin as a cellular coreceptor for human parvovirus B19: Requirement of functional activation of beta1 integrin for viral entry. *Blood.* 2003;102(12):3927-3933. doi:10.1182/blood-2003-05-1522.
 118. Zakrzewska K, Cortivo R, Tonello C, et al. Human parvovirus B19 experimental infection in human fibroblasts and endothelial cells cultures. *Virus Res.* 2005;114(1-2):1-5. doi:10.1016/j.virusres.2005.05.003.
 119. Bock C-T, Düchting A, Utta F, et al. Molecular phenotypes of human parvovirus B19 in patients with myocarditis. *World J Cardiol.* 2014;6(4):183-195. doi:10.4330/wjc.v6.i4.183.
 120. Sokal EM, Melchior M, Cornu C, et al. Acute parvovirus B19 infection associated with fulminant hepatitis of favourable prognosis in young children. *Lancet.* 1998;352(9142):1739-1741. doi:S0140-6736(98)06165-0 [pii] 10.1016/S0140-6736(98)06165-0.
 121. Bernuau J, Durand F, Valla D. Parvovirus B19 infection and fulminant hepatitis. *Lancet (London, England).* 1999;353(9154):754-755. doi:10.1016/S0140-6736(05)76124-9.
 122. Notari IV EP, Orton SL, Cable RG, et al. Seroprevalence of known and putative hepatitis markers in United States blood donors with ALT levels at least 120 IU per L. *Transfusion.* 2001;41(6):751-755. doi:10.1046/j.1537-2995.2001.41060751.x.

123. He Z, Zhuang H, Wang X, et al. Retrospective analysis of non-A-E hepatitis: Possible role of hepatitis B and C virus infection. *J Med Virol.* 2003;69(1):59-65. doi:10.1002/jmv.10248.
124. Arista S, De Grazia S, Di Marco V, Di Stefano R, Craxì A. Parvovirus B19 and “cryptogenic” chronic hepatitis. *J Hepatol.* 2003;38(3):375-376. doi:10.1016/S016.
125. Pardi DS, Romero Y, Mertz LE, Douglas DD. Hepatitis-associated aplastic anemia and acute parvovirus B19 infection: a report of two cases and a review of the literature. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(3):468-470. doi:10.1111/j.1572-0241.1998.468_1.x.
126. Safadi R, Or R, Ilan Y, et al. Lack of known hepatitis virus in hepatitis-associated aplastic anemia and outcome after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27(2):183-190. doi:10.1038/sj.bmt.1702749.
127. Wong S, Young NS, Brown KE. Prevalence of parvovirus B19 in liver tissue: no association with fulminant hepatitis or hepatitis-associated aplastic anemia. *J Infect Dis.* 2003;187(10):1581-1586. doi:10.1086/374781.
128. Chandramouli S, Medina-Selby A, Coit D, et al. Generation of a parvovirus B19 vaccine candidate. *Vaccine.* 2013;31(37):3872-3878. doi:10.1016/j.vaccine.2013.06.062.
129. Bernstein DI, El Sahly HM, Keitel WA, et al. Safety and immunogenicity of a candidate parvovirus B19 vaccine. *Vaccine.* 2011;29(43):7357-7363. doi:10.1016/j.vaccine.2011.07.080.
130. Slavov SN, Kashima S, Pinto ACS, Covas DT. Human parvovirus B19: General considerations and impact on patients with sickle-cell disease and thalassemia and on blood transfusions. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2011;62(3):247-262. doi:10.1111/j.1574-695X.2011.00819.x.