

Arthur Löve

DVERGVEIRUR**INNGANGUR**

Dvergveirusýkingar í mönnum hafa vakið talsverða athygli á nokkrum undanförunum árum einkum vegna þess, að þær geta leitt til fósturláts. Einnig hefur komið í ljós, að dvergveirur valda barnasjúkdómnum faraldsroða (erythema infectiosum). Verður hér greint frá ýmsum atriðum varðandi dvergveirur og dvergveirusýkingar.

Dvergveiruættbálknum (parvoviridae) má deila í þrjár ættir (1). Ein þeirra er dependoveiruættin, en til að fjölga sér þurfa þær veirur hjálparveiru, sem oftast er adenoveira (2). Allstór hluti fólks hefur mótefni gegn þessum veirum, og er það til merkis um fyrri sýkingu, en hins vegar hefur ekki tekist að tengja neinn sjúkdóm við þær. Önnur ætt eru densoveirur, sem eru skordýraveirur. Þriðja ættin er hin eiginlega dvergveiruætt, en þær veirur valda ýmsum sjúkdómum í mönnum og dýrum (3). Enn annar hópur veira eru svokallaðar litlar hnattveirur («small round viruses»), en þær eru líklega, en ekki örugglega, dvergveirur (4). Sjást þær í rafeindasmásjá í saursýnum og valda líklega einkennum frá meltingarvegi, þá helst niðurgangi.

Fjöldi dvergveira veldur sjúkdómum í dýrum. Hafa flestar þann vaxtareiginleika að fjölga sér best í hratt vaxandi vefjum og verður sjúkdómsmyndin, sem þær valda í samræmi við það. Sem dæmi um dvergveirusýkingar í nýfæddum dýrum má nefna, að Kilham rottuveiran veldur vansköpun andlits og »mongoloid« svip vegna áhrifa á vaxandi bein. Einnig veldur hún frumudrepi og þar af leiðandi vanþroska á litla heila (5). Ýmsar dvergveirur í dýrum valda einkennum frá meltingarvegi, þar sem þær fjölga sér

í hratt vaxandi frumum þar (6). Margar dýradvergveirur geta valdið ófrjósemi og fósturlátum (5,7). Aleutian minkaveiran getur valdið langvarandi sjúkdómi, einkum í minkum af Aleutian stofni, en þeir eru haldnir erfðagalla í ónæmiskerfinu (Chediak-Higashi syndrome), og eiga því erfitt með að útrýma sjúkdómsvaldinum (8). Afleiðing verður ónæmisfléttusjúkdómur (immune-complex), einkum með nýrahnoðra- og æðabólgu.

MANNADVERGVEIRAN B19

Fyrstu merki um dvergveirusýkingu í mönnum voru, að óþekkt veira í sermi olli falskt jákvæðum svörum í prófum fyrir lifrabólgu af B stofni (9). Sást veiran í rafeindasmásjá og var um 20 nm að stærð og hafði útlit dvergveira. Var þessi veira nefnd B19. Síðar hafa verið gerðar ítarlegar rannsóknir á eiginleikum þessarar veiru. Er hún eins og aðrar þekktar dvergveirur tólfhyrningur með tuttugu fleti (icosahedron) og hefur einstrent DNA sem erfðaeftni. Hefur það verið raðgreint að fullu (10). Erfðaeftni veirunnar mælir annars vegar fyrir myndun tveggja eggjahvítusameinda, sem verða að byggingarsteinum veirunnar og hins vegar fyrir myndun einnar eggjahvítusameindar, sem gegnir stjórnunarhlutverki í fjölgun veirunnar. Tilgáta hefur verið sett fram um, að síðastnefnda sameindin gegni lykilhlutverki í frumudrápi, þar sem kjarnsýrubút, sem eingöngu myndar þá sameind, hefur verið komið fyrir í ræktuðum frumum og veldur þar frumudauða (11). Ekki hefur tekist að rækta B19 veiruna í venjulegri frumurækt, en hægt er að sýna fram á margföldun hennar í ræktuðum forstigsfrumum rauðra blóðkorna (12).

B19 dvergveirusýking í blóðfrumukreppu (aplastic crisis). Árið 1981 tókst að sýna fram á tengsl B19 dvergveirusýkingar og blóðfrumukreppu í sjúklingum með arfgenga

sigðfrumusýki (sickle cell disease) (13). Löngu áður hafði verið tekið eftir því, að blóðfrumukreppa í sigðfrumusýkisjúklingum hagaði sér að ýmsu leyti svipað og smitsjúkdómur, þ.e. gekk í fjölskyldum og á vissum árstíma og einnig höfðu sjúklingarnir oft flensuleg einkenni nokkrum dögum áður (14,15).

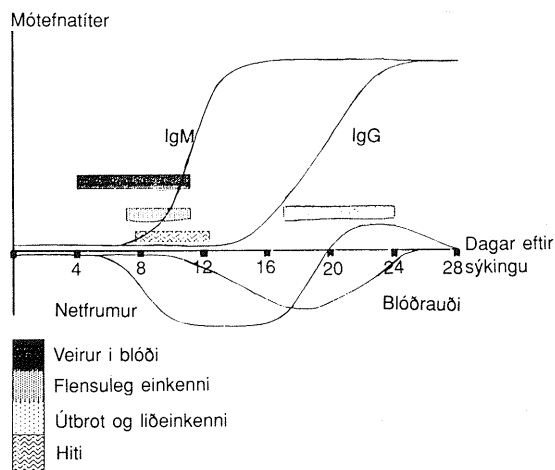
Komið hefur í ljós, að dvergveiran B19 sýkir og fjölgar sér best í forstigsfrumum rauðra blóðkorna og drepur þær (16,17). Þegar lífslengd rauðu blóðkornanna er miklu styttri en eðlilegt er vegna sjúkdóma, svo sem sigðfrumusýki, er sjúklingurinn mun viðkvæmari fyrir árásum, til dæmis af dvergveiru, og afleiðingin er blóðfrumukreppa. Sýnt hefur verið fram á, að sjúklingar með ýmsa sjúkdóma í rauðum blóðkornum geta fengið blóðfrumukreppu í dvergveirusýkingu. Má nefna arfgengt hnattrauðkornager (spherocytosis) (18), β -thalassemia intermedia (19), pyruvate kinase skort (20), autoimmune hemolytic anemia (21) og að síðustu sjaldgæft meðfætt blóðleysi, »hereditary erythrocytic multinuclearity associated with a positive acidified (Hams) test«, (HEMPAS) (22).

Dvergveiran B19 og faraldsroði (erythema infectiosum, fifth disease).

Barnaútbrotasjúkdómnum faraldsroða var fyrst lýst 1905 (23), en öld áður birtist mynd í bók um húðsjúkdóma af sjúklingi, sem vafalítið var haldinn faraldsroða og var þá nefnt »rubeola sine catarrho« (24).

Á árunum 1983-1984 kom í ljós, að dvergveiran B19 olli faraldsroða. Var sýnt fram á mótefnahækkunir gegn dvergveirunni í sjúklingum og einnig voru gerðar sýkingartilraunir á mönnum, þar sem fórnarlömbin fengu faraldsroða (25-27).

Gangi sýkingarinnar var lýst með tilliti til einkenna, veiruvaxtar, blóðmyndar og mótefnasvörunar og sjást helstu niðurstöður á meðfylgjandi mynd. Smitleið er einkum gegnum öndunarferi og jafnframt fær sjúklingurinn almenn pestareinkenni, svo sem hita, höfuð- og vöðvaverki, slappleika og kvef. Á þessum tíma er sjúklingurinn smitandi. Eftir um það bil tveggja til fimm daga tímabil koma nokkrir einkennalausir dagar. Tveimur til þremur vikum eftir smitun koma útbrotin, sem sjúkdómurinn er kenndur við. Þeim



má skipta í þrjú stig. Það fyrsta eru hárauð útbrot á kinnum (slapped cheek), en svo koma roðaútbrot á bol og útlími. Þegar þau útbrot minnka eru þau með mjög einkennandi »netmynstri« (reticular). Að lokum er mislangt útbrotatímabil, sem stendur eina til tvær vikur eða jafnvel lengur. Þá minnka og vaxa útbrotin eftir utanaðkomandi áhrifum, svo sem þrýstingi, sólskini, hitastigi o.s.frv.

Þar sem útbrotatímabilið gerist allnokkru eftir að veiran er til staðar í blóði, er talið að útbrotin séu einkum af ónæmisfræðilegum toga, hugsanlega vegna ónæmisflétta (immune-complex). Það ber að árétta, að smithætta er liðin hjá, þegar útbrotin byrja og sjúkdómurinn fyrst greinist.

Í faraldsroða eru liðverkir og liðbólgur allalgeng sjúkdómseinkenni (28). eru þau fremur sjaldgæf í börnum (10%), en algeng í fullorðnum (80%). Í börnum er kynjaskipting jöfn, en mun fleiri fullorðnar konur fá einkenni frá liðum en fullorðnir karlar. Í börnum eru liðbólgur oft svæsnari en í fullorðnum. Flest liðeinkenni jafna sig á tveimur til fjórum vikum. Örfá dæmi eru þess, að iktsýki (arthritis rheumatoides) hafi fylgt í kjölfarið á dvergveirusýkingu. Gætu dvergveirur hugsanlega komið af stað iktsýki hjá þeim, sem eru erfðalega veikir fyrir. Hins vegar virðast dvergveirur ekki valda iktsýki í öllum tilfellum, þar sem iktsýkisjúklingar bera ekki allir merki fyrri dvergveirusýkingar samkvæmt mótefnamælingum (29).

DVERGVEIRUSÝKING Á MEÐGÖNGU

Fyrst var greint frá fósturdauða af völdum dvergveirusýkingar árið 1984 (30). Nú eru nokkrir tugir tilfella þekkt (31). Komist veiran yfir fylgju og sýki fóstur fjölga hún sér í rauðum blóðkornum fóstursins og drepur þau og fóstrið deyr úr blóðleysi á svipaðan hátt og fóstur deyja af völdum rhesusflokkamisræmis, þótt orsök blóðleysisins sé önnur. Veiruna eða veiruhluta má finna í ýmsum líffærum, en yfirleitt er um rauð blóðkorn eða forstig þeirra að ræða (32).

Svo virðist sem mjög mikil hætta sé á fósturdauða komist veiran yfir fylgju og sýki fóstrið. Hins vegar kemst veiran ekki næstum alltaf yfir fylgju, líklega aðeins í 10-30% tilfella. Ekki er vitað af hverju veiran kemst yfir fylgju í sumum tilfellum en öðrum ekki. Fósturdauði vegna B19 dvergveirusýkingar getur orðið hvenær sem er á meðgöngu, en flest tilfelli eru þekkt á miðþriðjungi (31). Áhætta á fósturdauða hjá barnshafandi konum vegna umgengni við smitandi sjúkling hefur verið áætluð minni en 2.5% (33). Er þá reiknað með, að um helmingur fólks hafi mótefni gegn veirunni (34), um 50% líkur séu á sýkingu við umgengni við sjúkling (15,35,36) og að í 10% tilfella fari veiran yfir fylgju og valdi fósturdauða ($0.5 \times 0.5 \times 0.1 \times 100 = 2.5\%$) (33).

Engin merki um fósturskemmdir (teratogenesis) hafa greinst eftir parvoveirusýkingu á meðgöngu. Barnshafandi konum, sem sýkst hafa af B19 dvergveiru, hefur verið fylgt eftir og börn þeirra athuguð, en ekki hafa fundist merki fósturskemmda (37,38). Einnig hafa börn með ýmsar vanskapanir af óþekktum orsökum verið rannsökuð með tilliti til B19 dvergveirusýkinga, en engin ummerki fundist (39).

FARALDSFRÆÐI OG VARNIR

B19 dvergveirusýkingar má greina allan ársins hring, en eru þó algengastar síðla vetrar, á vorin og snemma sumars. Á fjögurra til fimm ára fresti eru oft stærri faraldrar en venjulega. Oft ganga faraldrar í grunnskólum og er það í samræmi við það, að flestir virðast sýkjast á aldrinum fjögurra til tíu ára (40). Fjörutíu til 60% kvenna á barneignaraldri og allt að 80% gamals fólks

bera merki B19 dvergveirusýkingar samkvæmt mótefnamælingum.

Bóluefni gegn B19 dvergveirusýkingu er enn ekki til. Hamlar nokkuð bóluefnisframleiðslu, að ekki er hægt að rækta veiruna í venjulegri frumurækt. Sennilega verður vandinn leystur á næstu árum með erfðatækni og þau eggjahvítusambönd, sem mikilvæg eru til að örva ónæmiskerfi líkamans gegn veirunni framleidd með þeim aðferðum.

Eins og fyrr segir eru sjúklingar með faraldsroða ekki lengur smitandi, þegar útbrotin birtast og hefur því einangrun þeirra enga þýðingu til að koma í veg fyrir útbreiðslu. Öðru máli gegnir um sjúklinga, sem leggjast á sjúkrahús með blóðfrumukreppu (41). Þeir geta verið smitandi og því rétt að viðhafa varnir gegn öndunarsmiti hjá barnshafandi konum, meðal starfsfólks og viðkvæmra sjúklinga, sem ekki eru þegar ónæmir fyrir B19 dvergveiru. Hægt er að meðhöndla langvinnar B19 dvergveirusýkingar með gammaglóbúlíni og útrýma veirunni (sjá næsta kafla). Því er sennilegt, að hægt sé að minnka líkur á sýkingu og þar með fósturdauða með notkun gammaglóbúlíns (42).

LANGVINNAR SÝKINGAR AF VÖLDUM B19 DVERGVEIRU

Að jafnaði gengur sýking af völdum B19 dvergveiru yfir á stuttum tíma, eins og fyrr er lýst. Einnig eru dæmi þess, að sýkingar hafi orðið langvinnar, jafnvel staðið í mörg ár. Flestir sjúklingar, sem þannig er ástatt um hafa arfgenga (43,44) eða áunna ónæmisbilun, annaðhvort eyðni (45) eða illkynja sjúkdóma, einkum hvítblæði (46), en einnig hefur verið greint frá ungbarni með langvinna B19 dvergveirusýkingu, þar sem ónæmispróf virtust eðlileg (47). Þessum sjúklingum tókst ekki að útrýma veirunni úr líkamanum og olli sýkingin langvinnu blóðleysi. Hægt var að vinna bug á sýkingunum með gammaglóbúlíngjöf (44-47) og því sýnt að blóðleysi vegna langvinnrar dvergveirusýkingar er læknanlegur sjúkdómur og þess vegna mikilvægt að greina sem fyrst. Ekki er ólíklegt, að mörg dæmi verði um langvinnar B19 dvergveirusýkingar nú á tímum eyðni og ónæmisbælandi lyfja.

RA-1 DVERGVEIRAN OG IKTSÝKI

Áður var minnst á, að í nokkrum tilfellum virðist B19 dvergveirusýking hafa komið af stað iktsýki, enda þótt þetta sé mjög sjaldgæf afleiðing sykingar af veirunni. Einnig er dæmi þess, að dvergveira, nefnd RA-1, hafi ræktast frá liðhimnu iktsýkisjúklings (48). Óx RA-1 veiran við samræktun liðhimnufrumna sjúklings og annarra næmra liðhimnufrumna og olli síðan heilabólgu í nýfæddum músum. RA-1 veiran er fjarskyld B19 dvergveirunni og er hlutur hennar í iktsýki óráðinn enn.

Greining. Þar sem ekki hefur verið hægt að rækta B19 dvergveiruna í frumurækt svo að vel sé, er erfitt að fá nægilegt magn mótefnavaka til notkunar í veirugreiningu, svo sem til mótefnaeininga. Notað hefur verið sýkt sermi úr sjúklingum, en þá er erfitt að finna á réttum tíma, þar sem einkenni koma ekki fram fyrr en eftir að veiran er horfin úr blóði. Þessi vandi verður vafalítið leystur með erfðatækniáferðum sem notaðar verða til að framleiða nauðsynlega mótefnavaka. Þar sem tekist hefur að afla mótefnavakanna eru ELISA (enzyme-linked-immunosorbent-assay) eða RIA (radio-immuno-assay) aðferðirnar notaðar til mótefnaeininga, bæði IgM og IgG. Þessi próf eru gerð í nágrannalöndum okkar og eru sýni send þangað, ef nauðsynlegt er að þau séu gerð. Væntanlega verður hægt að hefja mótefnaeiningar gegn B19 dvergveiru hérlandis á næstu misserum.

HEIMILDIR

1. Siegl G, Bates RC, Berns KI, et al. Characteristics and taxonomy of Parvoviridae. *Intervirology* 1985; 23: 61-73.
2. Berns KI, Bohenzky RA. Adeno-associated viruses: an update. *Adv Virus Res* 1987; 32: 243-306.
3. Cotmore SF, Tattersall P. The autonomously replicating parvoviruses of vertebrates. *Adv Virus Res* 1987; 33: 91-174.
4. Oliver AR, Phillips AD. An electron microscopical investigation of faecal small round viruses. *J Med Virol* 1988; 24: 211-8.
5. Kilham L, Margolis G. Problems of human concern arising from animal models of intrauterine and neonatal infections due to viruses: a review. I. Introduction and virologic studies. *Prog Med Virol* 1975; 20: 113-43.
6. Barker IK, Povey RC, Voigt DR. Response of mink, skunk, red fox and raccoon to inoculation with mink enteritis, feline panleukopenia and canine parvovirus and prevalence of antibody to parvovirus in wild carnivores in Ontario. *Can J Comp Med* 1983; 47: 188-97.
7. Margolis G, Kilham L. Problems of human concern arising from animal models of intrauterine and neonatal infections due to viruses: a review. II. Pathologic studies. *Prog Med Virol* 1975; 20: 144-79.
8. Aasted B. Aleutian disease of mink. *Virology and immunology. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand Suppl* 1985; 287: 1-47.
9. Cossart YE, Field AM, Cant B, Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet* 1975; 1: 72-3.
10. Shade RO, Blundell MC, Cotmore SF, Tattersall P, Astell CR. Nucleotide sequence and genome organization of human parvovirus B19 Isolated from the serum of a child during aplastic crisis. *J Virol* 1986; 58: 921-36.
11. Ozawa K, Ayub J, Kajigaya S, Shimada T, Young N. The gene encoding the nonstructural protein of B19 (human) parvovirus may be lethal in transfected cells. *J Virol* 1988; 62 (8): 2884-9.
12. Ozawa K, Kurtzman G, Young N. Replication of the B19 parvovirus in human bone marrow cell cultures. *Science* 1986; 233: 883-6.
13. Serjeant GR, Mason K, Topley JM, et al. Outbreak of aplastic crises in sickle cell anaemia associated with parvovirus-like agent. *Lancet* 1981; 2: 595-7.
14. Dameshek W. Familial hemolytic crisis. *N Engl J Med* 1941; 224: 52-6.
15. Chorba T, Coccia P, Holman RC, et al. The role of parvovirus B19 in aplastic crisis and erythema infectiosum (fifth disease). *J Infect Dis* 1986; 154 (3): 383-93.
16. Ozawa K, Kurtzman G, Young N. Productive infection by B19 parvovirus of human erythroid bone marrow cells in vitro. *Blood* 1987; 70 (2): 384-91.
17. Kurtzman GJ, Gascon P, Caras M, Cohen B, Young NS. B19 Parvovirus replicates in circulating cells of acutely infected patients. *Blood* 1988; 71 (5): 1448-54.
18. Kelleher JF, Luban NLC, Mortimer PP, Kamimura T. Human serum »parvovirus«: a specific cause of aplastic crisis in children with hereditary spherocytosis. *J Pediatr* 1983; 102: 720-2.
19. Lefrere J-J, Girot R, Courouge AM, Maier-Redelsperger M, Cornu P. Familial human parvovirus infection associated with anemia in sibs with heterozygous β -thalassemia. *J Infect Dis* 1986; 153: 977-9.
20. Duncan JR, Potter CG, Cappelini MD, Kurtz JB, Anderson MJ, Weatherall DJ. Aplastic crisis due to parvovirus infection in pyruvate kinase deficiency. *Lancet* 1983; 2:14-6.
21. Rao KR, Patel AR, Anderson MJ, Hodgson J, Jones SE, Pattison JR. Infection with parvovirus-like virus and aplastic crisis in chronic hemolytic anemia. *Ann Intern Med* 1983; 98: 930-2.
22. 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): 1019-20.
23. Shaw H. Erythema Infectiosum. *Am J Med Sci* 1905; 129: 16-22.
24. van Elsacker-Niele AM, Anderson MJ. First picture of erythema infectiosum? (Letter). *Lancet* 1987; 1(8526): 229.
25. Anderson MJ, Jones SE, Fisher-Hoch SP, et al. Human parvovirus. The cause of erythema infectiosum (fifth disease)? (Letter). *Lancet* 1983; 1: 1378.
26. Anderson MJ, Lewis E, Kidd IM, Hall SM, Cohen

- BJ. An outbreak of erythema infectiosum associated with human parvovirus infection. *J Hyg (Lond)* 1984; 93: 85-93.
27. Anderson MJ, Higgins PG, Davis LR, et al. Experimental parvoviral infection in man. *J Infect Dis* 1985; 152: 257-65.
28. Woolf AD, Campion GV, Chishick A, et al. Clinical manifestations of human parvovirus B19 in adults. *Arch Intern Med* 1989; 149 (5): 1153-6.
29. Cohen BJ, Buckley MM, Clewley JP, Jones VE, Puttick AH, Jacoby RK. Human parvovirus infection in early rheumatoid and inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 1986; 45 (10): 832-8.
30. Brown T, Anand A, Ritchie LD, Clewley JP, Reid TMS. Intrauterine parvovirus infection associated with hydrops fetalis. (Letter). *Lancet* 1984; 2: 1033-4.
31. Samra JS, Obhrai MS, Constantine G. Parvovirus infection in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1989; 73 (5 Pt 2): 832-4.
32. Caul OE, User MJ, Burton PA. Intrauterine infection with human parvovirus B19: A light and electron microscopy study. *J Med Virol* 1988; 24: 55-66.
33. Risks associated with human parvovirus B19 infection. *MMWR* 1989; 38 (6): 81-97.
34. Cohen BJ, Buckley MM. The prevalence of antibody to human parvovirus B19 in England and Wales. *J Med Microbiol* 1988; 25: 151-3.
35. Plummer FA, Hammond GW, Forward K, et al. An erythema infectiosum-like illness caused by human parvovirus infection. *N Engl J Med* 1985; 313: 74-9.
36. Gillespie M, Cartter L, Asch S, et al. Occupational risk of human parvovirus B19 infection for school and day-care personnel during an outbreak of erythema infectiosum. *JAMA* 1990; (15): 2061-5.
37. Woernle CH, Anderson LJ, Tattersall P, Davison JM. Human parvovirus B19 infection during pregnancy. *J Infect Dis* 1987; 156 (1): 17-20.
38. Kinney JS, Anderson LJ, Farrar J, et al. Risk of adverse outcomes of pregnancy after human parvovirus B19 infection. *J Infect Dis* 1988; 157 (4): 663-7.
39. Mortimer PP, Cohen BJ, Buckley MM, et al. Human parvovirus and the fetus. (Letter). *Lancet* 1985; 2: 1012.
40. Anderson MJ. Human parvoviruses. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR, eds. *Principles and Practice of Clinical Virology*. Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore: John Wiley and Sons Ltd. 1987; 14: 507-16.
41. 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): 485-91.
42. Schwarz TF, Roggendorf M, Hottenträger B, Modrow S, Deinhardt F, Middeldorp J. Immunoglobulins in the prophylaxis of parvovirus B19 infection. *J Infect Dis* 1990; 162: 1214.
43. 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: 287-94.
44. Kurtzman GJ, Frickhofen N, Kimball J, Jenkins DW, Nienhuis AW, Young NS. Pure red-cell aplasia of 10 years' duration due to persistent parvovirus B19 infection and its cure with immunoglobulin therapy. *N Engl J Med* 1989; 321 (8): 519-23.
45. Frickhofen N, Abkowitz L, Safford M, et al. Persistent B19 parvovirus infection in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1): A treatable cause of anemia in AIDS. *Ann Intern Med* 1990; 113 (12): 926-33.
46. Kurtzman G, Cohen B, Myers P, Amanullah A, Young N. Persistent B19 parvovirus infection as a cause of severe anemia in children with acute lymphocytic leukemia in remission. *Lancet* 1988; 2: 1159-62.
47. Belloy M, Morinet F, Blondin G, Courouge AM, Peyrol Y, Vilmer E. Erythroid hypoplasia due to chronic infection with parvovirus B19. *N Engl J Med* 1990; 322 (9): 633-4.
48. Simpson RW, McGinty L, Simon L, Smith CA, Godzeski CW, Boyd RJ. Association of parvoviruses with rheumatoid arthritis of humans. *Science* 1984; 223: 1425-8.