



2025. XXV. évfolyam 1. szám

Tartalom:

Rubeola- és congenitalis rubeola-fertőzés járványügyi mikrobiológiai vizsgálatai, szűrővizsgálatok és a vizsgálati minták beküldésének rendje

Dr. Rigó Zita¹, Dr. Tarcsai Katalin PhD¹, Dr. Lukács Adrienne¹,
Dr. Szomor Katalin PhD¹, Dr. Barcsay Erzsébet¹, Dr. Deézi-Magyar Nóra PhD¹,
Dr. Molnár Zsuzsanna²

¹*WHO Kanyaró és Rubeola Nemzeti Referencia Laboratórium, Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ, Budapest;*

²*Járványügyi és Infekciókontroll Főosztály, Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ, Budapest*

2025



Kiadja: Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ

A kiadó és a szerkesztőség székhelye: 1097 Budapest, Albert Flórián út 2-6.

Felelős kiadó: Dr. Surján Orsolya

Alapító szerkesztő:

Dr. Füzi Miklós

Dr. Gacs Mária

Felelős szerkesztő:

Pásztai Judit

Mikrobiológiai Referencia Laboratórium Főosztály

Szerkesztő:

Dr. Áy Éva

Erdősi Tímea

Technikai szerkesztő:

Adravec Lilla

Olvasó szerkesztő:

Dr. Dencs Ágnes

Dr. Tóth Ákos

ISSN 2063-9813 (Online)

Tartalom

1. Bevezető.....	4
2. Rubeola, a congenitalis rubeola-fertőzés eliminációja.....	4
2.1. A WHO eliminációs programja és a kapcsolódó hazai jogszabályok.....	4
2.2. Epidemiológia és vakcinafejlesztés	6
2.3. Rubeola és CRS elimináció eredményei	7
3. Rubeola infekció klinikuma.....	10
4. Congenitalis rubeola-fertőzés.....	13
4.1. A rubeolavírus transzplacentalis transzmissziója, materno-foetalis kockázat	13
4.2. CRS multiplex malformációs tünetegyüttesek és szervi megbetegedések	14
4.3. CRS tünetek jellemzői, gyakorisága, pathogenesis	16
4.3.1. Blueberry muffin baby/rash jellegzetes újszülöttkori kiütés differenciáldiagnosztikája	16
4.3.2. Encephalitis, progresszív rubeola panencephalitis	17
4.3.3. Insulindependens diabetes mellitus és autoimmun betegségek	18
4.3.4. Patogenezis, az A-hypervitaminosis-sal összefüggő embriopathiák, valamint a CRI és az autizmus patogenezisének kapcsolata	18
5. Immunválasz, laboratóriumi diagnosztika	19
5.1. Szerológiai vizsgálatok jellemzői.....	19
5.2. Rubeolavírus-fertőzés igazolása molekuláris módszerekkel és vírus izolálással	20
5.3. Reinfekció igazolása	21
5.3.1. Korábbi természetes átvészeltséget és aktív immunizálást követő rubeolavírus reinfekció.....	21
5.3.2. Anyai antitestek postnátális védőhatása, befolyásuk a védőoltással szemben fellépő immunválaszra.....	21
5.3.3. Oltott személyek reinfekciója	21
5.4. Álpozitív rubeola IgM-antitest eredmények verifikálása	23
6. Vizsgálati minták a gesztációs időszakban	24
6.1. Mintabeküldés gesztációs időszakban jelentkező rubeola-fertőzés gyanúja esetén	24
6.2. Magzatvíz, magzati vér vizsgálata	24
6.3. Rubeola elleni védettség vizsgálata gesztációs időszakban	24
7. CRS/CRI laboratóriumi monitorozásának szabályai	25
7.1. CRS/CRI gyanús esetek szerológiai monitorozásának szabályai.....	25
7.1.1. Az álpozitív IgM eredmények kizárása	25
7.1.2. A negatív és a pozitív rubeola-specifikus IgM-ellenanyag eredmények értékelése	25
7.1.3. Késő csecsemőkorban felmerülő CRS gyanú szerológiai monitorozásának szabálya	26
7.1.4. CRI esetek laboratóriumi monitorozásának szabályai	26
7.2. Anya-gyermek savópár vizsgálata	26



7.3. Immunválasz hiánya, immuntolerancia, éretlen immunrendszer és ablakperiódus.....	26
7.4. Rubeola-fertőzés közvetlenül a megszületés előtt	27
8. Veleszületett rubeola-fertőzést igazoló vizsgálatok és vizsgálati minták	31
8.1. Vizsgálati minták.....	31
8.2. A minták tárolási és szállítási hőmérséklete	32
9. Összefoglalás	33
Irodalom	35

Rubeola- és congenitalis rubeola-fertőzés járványügyi mikrobiológiai vizsgálatai, szűrővizsgálatok és a vizsgálati minták beküldésének rendje

Dr. Rigó Zita¹, Dr. Lukács Adrienne¹, Dr. Tarcsai Katalin PhD¹, Dr. Deézs-Magyar Nóra PhD¹, Dr. Szomor Katalin PhD¹, Dr. Barcsay Erzsébet¹, Dr. Molnár Zsuzsanna²

¹*WHO Kanyaró és Rubeola Nemzeti Referencia Laboratórium, Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ, Budapest;*

²*Járványügyi és Védőoltási Surveillance Osztály Járványügyi és Infekciókontroll Főosztálya Nemzeti Népegészségügyi Központ, Budapest*

1. Bevezető

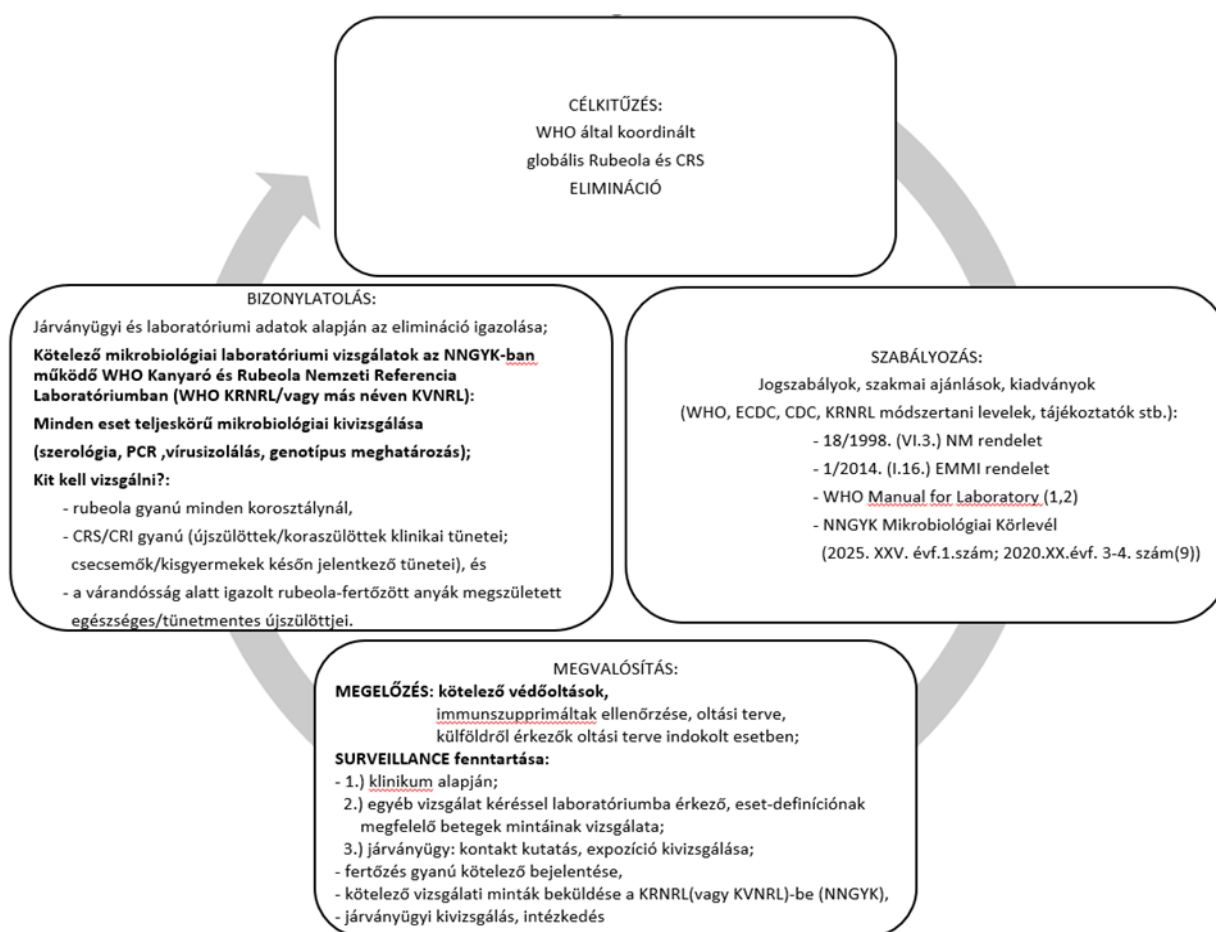
A rubeola és a congenitalis rubeola szindróma (congenital rubella syndrome/CRS), illetve a congenitalis rubeola-fertőzés (congenital rubella infection/CRI) globális eliminációját a rubeolavírus okozta fertőzés gyanújának és a congenitalis fejlődési rendellenességek vagy megbetegedések mikrobiológiai vizsgálatával lehet bizonyítani. Ehhez az összes gyanús eset kivizsgálására szükség van. A sikeres mikrobiológiai laboratóriumi diagnosztika feltétele a mintavételi és mintabeküldési szabályok betartása és a differenciáldiagnosztikai módszerek komplex alkalmazása (amelyeket a hazai jogszabályok és a szakmai ajánlások részletesen meghatároznak (lásd 2.1., és 7., 8. fejezet). A rózsahimlő (rubeola) és a CRS/CRI globális eliminációját -a kanyaróval (morbilli) együtt- az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization/WHO) felügyeli és koordinálja. A rubeolavírus okozta megbetegedések és a congenitalis rubeolavírus-fertőzések hazai eliminációjának bizonyítása a WHO által akkreditált laboratóriumban elvégzett vizsgálatok alapján történik. A WHO Referencia Laboratóriumaiban igazolt és kizárt esetek a WHO nemzetközi adatbázisában kerülnek nyilvántartásba.

2. Rubeola, a congenitalis rubeola-fertőzés eliminációja

2.1. A WHO eliminációs programja és a kapcsolódó hazai jogszabályok

A mikrobiológiai diagnosztika és a laboratóriumi surveillance feladataival megbízott, a WHO Globális Laboratóriumi Hálózatának (GMRLN) részeként működő Kanyaró és Rubeola Nemzeti Referencia Laboratórium/KRNRL (WHO Measles and Rubella National Reference Laboratory of Hungary/MRNRL) a Nemzeti Népegészségügyi és

Gyógyszerészeti Központ (NNGYK) keretén belül végzi munkáját. A laboratórium egyben a **Kiütéses vírusbetegségek Nemzeti Referencia Laboratóriumaként is tevékenykedik (KVNRL)**, valamint a differenciáldiagnosztikai vizsgálatok végzésében együttműködik az NNGYK egyéb referencia laboratóriumaival. A WHO kiadványai tartalmazzák a klinikailag valószínűsíthető és a laboratóriumilag igazolt rubeola és CRS-esetekre vonatkozó definíciókat, tartalmazzák a surveillance, a megelőzés és az elimináció folyamatának terveit, feladatait, az összegyűjtött adatokat és beszámolnak az elimináció eredményességéről. **Az elimináció sikerességének nyomon követéséhez és bizonyításához a járványügyi és laboratóriumi tevékenységek konkrét leírásával adnak útmutatást (1-10) (1.ábra).**



1.ábra. A rubeola és a CRS/CRI elimináció folyamatábrája, szükséges tevékenységek

A kanyaró- és a rubeola-fertőzések felderítésére vonatkozó járványügyi surveillance fenntartása, valamint a mikrobiológiai diagnosztika és differenciáldiagnosztika összehangolt feladatokat jelentenek, azonos mintabeküldési követelményekkel (ld. 8. fejezet). Az alábbi rendeletek a kanyaróra, a rózsahimlőre és a CRS/CRI-re vonatkozóan előírják a járványügyi teendőket, bejelentési kötelezettségeket, a laboratóriumi minták kötelező beküldését és az elvégzendő vizsgálatokat is szabályozzák:



- „A fertőző betegségek és a járványok megelőzése érdekében szükséges járványügyi intézkedésekről” szóló többszörösen módosított **18/1998. (VI. 3.) NM rendelet** [hatályos: 2024.05.01.] értelmében:
 - a megbetegedések klinikai gyanúját is haladéktalanul be kell jelenteni,
 - a mintavételek és a minta beküldések szabályozása elősegíti, hogy a vizsgálatra alkalmas, megfelelő minőségű minták (lásd 8. fejezet) érkezzenek a Referencia Laboratóriumba,
 - amelyek hozzájárulnak a diagnosztikus vizsgálatokkal alátámasztott járványügyi döntések, intézkedések meghozatalához.
- a „1/2014. (I.16.) EMMI rendelet a fertőző betegségek jelentésének rendjéről” a pozitív laboratóriumi eredmények jelentési kötelezettségét írja elő. A rendelet 5. sz. mellékletében meghatározott kórokozókra vonatkozóan, így a rubeola esetében is, a negatív vizsgálati eredmények is jelentendők. A gyakorlatban ez azt jelenti, hogy az összes diagnosztikus- és szűrővizsgálat eredménye interfészen keresztül, a lelet kiadások során automatikusan az OSZIR (Országos Szakmai Információs Rendszer) adatállományába kerül be, így a járványügyi szakemberek részére hozzáférhetővé válik.¹

2.2. Epidemiológia és vakcinafejlesztés

A rubeola (rőzsahimlő) cseppfertőzéssel terjedő, általában enyhe formában jelentkező vírusfertőzés, amely ritkán okoz komoly szövődményeket (ld. 3. fejezet). Az átvészeltség többnyire gyermek- vagy fiatal felnőttkorban alakul ki, a fogékony személyek azonban bármely életkorban megfertőződhetnek. A lappangási idő 14-23 nap. A várandósság alatt történő fertőződés, különösen a korai szakaszban vetélést, magzati elhalálozást, az organogenesis időszakában súlyos magzati károsodásokat okozhat, és koraszüléshez is vezethet (lásd 4. fejezet). Annak ellenére, hogy a védőoltásoknak köszönhetően már több, mint fél évszázaddal ezelőtt lehetőség nyílt a CRS megelőzésére, becslések szerint még napjainkban is évente 100 000 gyermek születik világszerte congenitalis rubeola szindrómával.²

¹ A rendszerbe automatikusan bekerülő, diagnosztikus vizsgálatokból és az átvészeltségi szűrővizsgálatokból származó (pozitív, negatív, kétes) eredmények önmagukban nem adnak információt a vizsgálatkérések céljáról. A fertőzést igazoló, vagy a fertőzés gyanújára utaló eredmények értékeléséről és jelentéséről az eredmény validálásáért felelős személynek szöveges megfogalmazással kell gondoskodnia. Az igazolt esetek jelentésére a leletező felületen informatikailag kialakított külön értékelő rovatban [NNGYK, MedBakter, Rubeola Járványügyi értesítés/RU ERT] az 'Eredmény' és 'Minősítés' oszlopban a POZITÍV minősítés is lehetőséget ad.

² A rőzsahimlő (rubeola) megbetegedés német orvosi szakirodalomban került leírásra 1814-ben „German measles” („német kanyaró”) néven (3).

1962-ben két egymástól független munkacsoport sikeresen izolálta a rubeolavírust³.

Az 1962–1965-ös rubeolajárványoktól kezdve, amelyek 1962–1963-ban Európán és 1964–1965-ben az Egyesült Államokon söpörtek végig, számos erőfeszítés történt gyengített vírustörzseket tartalmazó hatékony oltóanyagok kifejlesztésére.

A legtöbb rubeola vakcina (beleértve az MMR kombinált vakcinát is) a Wistar RA 27/3 törzset tartalmazza.⁴ A rubeolavírus RA/27/3 vakcinatörzs immunogénebbnek bizonyult és kevesebb mellékhatása volt, mint az egy évtizeddel korábban engedélyezett egyéb sejtkultúrák felhasználásával készített rubeola elleni oltóanyagoknak. A védelmi mechanizmus a rubeolavírus felszíni glikoproteinjei elleni antitestek termelődésének következtében fejlődik ki.⁵ A forgalomban lévő rubeola oltóanyagok világszerte élő, attenuált vírustörzset tartalmaznak, biztonságosak és hatásosak (3, 11-15).

2.3. Rubeola és CRS elimináció eredményei

A rubeola elleni küzdelmet nemzeti programjukba felvevő országok száma folyamatosan növekszik. 2024 januárjáig 194 országból 175 vezette be a rubeola elleni védőoltást, a globális átoltottságot 69%-ra becsülik. Már egy dózis rubeola elleni oltás is igen hatásosnak bizonyul, átlagosan az oltott populáció 97%-ában (tartomány: 94%–100%) alakít ki a rubeola-fertőzéssel szemben védettséget (16, 17). A WHO tagállamok esetében az egyes országok surveillance-tevékenységének aktivitása évről évre befolyásolja a bejelentett esetek számát, mivel nem minden ország küld rendszeresen jelentést a rubeola eseteiről. 2000-ben 102 országban 670 894 regisztrált esetet, 2016-ban 165 országban 22 361, 2022-ben pedig 78 országban 17 865 fertőzödést jelentettek (5, 18). A CRS legnagyobb gyakorisággal a WHO Afrikai, illetve Délkelet-Ázsiai Régióiban fordul elő, mivel ezekben a régiókban a legalacsonyabb az átoltottság a rubeola ellen. A WHO Európai Régiójában az utóbbi években a bejelentett rubeola fertőzésekre vonatkozóan növekedő tendencia figyelhető meg. Ez a régió összesen 53

³ Paul D. Parkman és mtsai; Thomas H. Weller és Franklin A. Neva (3,14,15).

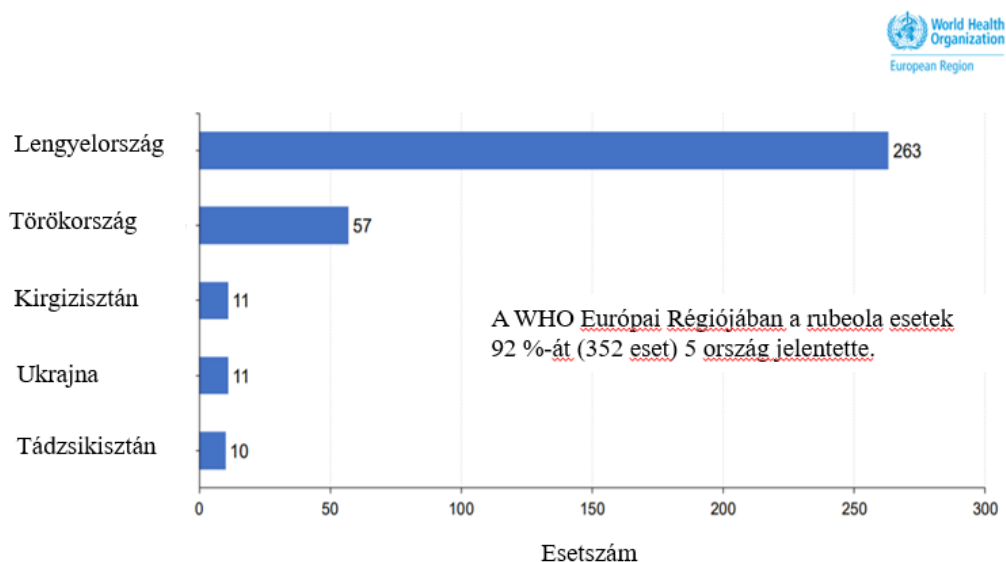
⁴ A Wistar RA 27/3 törzset Stanley Plotkin és Leonard Hayflick fejlesztette ki a philadelphiai Wistar Intézetben. A vakcina gyártáshoz szükséges gyengített kórokozó előállítását a WI-38 normál humán diploid sejttörzsben zajlott, amelyet Hayflick fejlesztett ki, és ő ajándékozta Plotkinnak. A rubeola vakcina RA27/3 törzset először rubeolával fertőzött magzatból izolálták, és humán diploid fibroblaszt sejtekben sorozatos 30 °C-on történő passzálásokkal gyengítették. Plotkin a vírus izolálása érdekében döntött úgy, hogy abortált magzatokat használ, amelyeket a Pennsylvanai Egyetem Kórházának Szülészeti és Nőgyógyászati Osztálya biztosított, így elkerülve annak lehetőségét, hogy a fertőzött betegek torkából származó tamponminták más vírusokkal is szennyeződjenek. Abban az időben az abortusz illegális volt az Egyesült Államok nagy részén (beleértve Pennsylvaniát is), de amennyiben az anya élete veszélybe került, az orvosok elvégezhették a "terápiás abortuszt", amit néhány rubeolával fertőzött anyánál is alkalmazni kezdtek Plotkin több tucat abortált magzatot tanulmányozott. A 27-es magzat veseszövege termelte azt a törzset, amelyet az attenuált rubeola vakcina kifejlesztéséhez használtak. Az RA 27/3 név a "rubeola abortus"-ra, a 27. magzatra és a 3. begyűjtendő szervre (a vesére) utal.

⁵ Bár a vakcinákban használt törzseket sikeresen szekvenálták, az attenuált vírusok kialakulásának molekuláris alapja nem tisztázódott (Kakizawa et al., 2001) (3).

tagállamot fed le, magában foglalva Közép-Ázsia és a Kaukázus egyes országait is. A jelentett esetszám tartalmazza a laboratóriumban megerősített (23%), az epidemiológiai kapcsolat útján (1%) és a klinikai tünetek alapján igazolt (76%) fertőzéseket. 2021-ben 103, 2022-ben 217, 2023-ban 382 rubeola eset került bejelentésre (2. ábra). 2023-ban öt ország által jelentett fertőzöttek számából tevődött össze a WHO Európai Régiójában előfordult esetek 92%-a (352 eset) (Lengyelország, Törökország, Kirgizisztán, Ukrajna és Tádzsikisztán; 3. ábra).



2. ábra. Rubeola esetszám a WHO Európai Régiójában 2021-2023 során (5)



3. ábra. Rubeola esetszám a WHO Európai Régiójának 5 legnagyobb esetszámmal rendelkező országában, 2023. december-január (5)

A rubeola Magyarországon 1973 óta bejelentendő fertőző betegség. A hazai oltási rend alakulásának időbeli folyamatát a kiegészítő (vagy felzárkóztató) kampányoltásokkal együtt az 1. táblázat foglalja össze.

Intézkedés	Célcsoport
Rubeola elleni védőoltások bevezetése Magyarországon	1989. jan. 1. és dec. 31. között született gyermekek morbilli-rubeola oltása
	1990. jan. 1-től született gyermekek morbilli-mumpsz-rubeola oltása betöltött 15 hónapos korban
Kampányoltások keretében rubeola védőoltásban részesült korcsoportok	1976. szept. 1. és 1977. aug. 31. között született lányok
	1977. szept. 1. és 1988. dec. 31. között született mindkét nembeli gyermekek
Revakcináció	1999-től morbilli-mumpsz-rubeola oltás betöltött 11 éves korban (általános iskola 6. osztályában)

1. táblázat. A rubeola elleni védőoltás hazai bevezetése (forrás: NNGYK, archívum)

Hazánkban 1989 óta zajlik a rubeola elleni oltás. 1991 végéig 13 teljes és egy fél korosztály részesült oltásban, ami az akkori gyermekpopuláció teljes átoltottságát jelentette. A három év alatt lezajlott oltási kampány során a legidősebb beoltottak az 1976. szeptember 1. után született lányok voltak. Az 1977. szeptember 1. és 1988. december 31. között születettek körében már mindkét nem oltása megtörtént (19, 20). 1989. január 1. és december 31. között monovalens rubeola oltóanyaggal immunizáltak, 1990. január 1-től morbilli-rubeola bivalens vakcinával (MR) történtek az oltások, 1991-től kezdődően folyamatos oltás keretében, 15 hónapos korban, trivalens MMR oltóanyaggal immunizálnak. 1999-től vezették be trivalens MMR oltóanyaggal a rubeola elleni újraoltást (19).

Hazánkban 1972–1981 között évente több mint 40 ezer rubeola megbetegedést regisztráltak, majd 2006-ig csökkenő tendencia mutatkozott a fertőzések számában (2. táblázat) (21). 2007 és 2009 között nem diagnosztizáltak rubeola-fertőzést, ezzel szemben utoljára 2010-ben 1, 2011-ben 3, 2012-ben 7 rubeola eset került igazolásra a Referencia Laboratóriumban. 2013 és 2024 között nem fordult elő regisztrált/igazolt megbetegedés.



FERTŐZŐ	MEGBETEGEDÉSEK SZÁMÁNAK ÉVI ÁTLAGA						
BETEGSÉG	1952-61	1962-71	1972-81	1982-91	1992-96	1997-01	2002-06
DIPHTHERIA	938	41	6	1	-	-	-
PERTUSSIS	15 176	1 216	57	14	3	>1	20
TETANUS	313	102	59	28	16	12	4
POLIOMYELITIS	808	4	2	1	-	-	-
MORBILLI	40 014	36 169	12 273	2 087	15	14	1*
RUBEOLA	-	-	40 945	20 990	543	97	36
MUMPSZ	-	-	42 683	34 929	9 921	212	80
FERTŐZŐ	HALÁLOZÁSOK SZÁMÁNAK ÉVI ÁTLAGA						
BETEGSÉG	1952-61	1962-71	1972-81	1982-91	1992-96	1997-01	2002-06
DIPHTHERIA	25	5	1	-	-	-	-
MORBILLI	143	56	3	1	-	-	-

2. táblázat. A védőoltással megelőzhető fertőző betegségek előfordulása Magyarországon 1952-2006 (forrás: NNGYK, archívum)

A CRS esetek bejelentési kötelezettségét 1975-től vezették be hazánkban. 1975-től 1995 év végéig összesen 70 esetet jelentettek, ebből 10 gyermeknél olyan súlyos volt a fejlődési rendellenesség, hogy már a diagnosztizálás évében halált okozott. A 21 éves periódus alatt 8 év volt CRS mentes, ami 1992 és 1995 között egymást követő éveket jelentett. 1989-1991-ben a 15 éven aluliak körében végzett kampányoltásoknak köszönhetően a regisztrált CRS estek száma jelentősen csökkent.

Az utolsó 2 hazai CRS megbetegedést 1997-ben igazolták, valamint 2004-ben egy importált eredetű congenitalis rubeola-fertőzést regisztráltak.

A KRNRL-ben végzett rubeola szűrővizsgálatok eredményeiből készült adatok szerint 134 fő külföldi munkavállalásra készülő, egészséges magyar felnőtt szűrővizsgálata történt 2009. január 1. és 2014. május 31. közötti időszakban. Körükben mindössze 4,5% volt a rubeolával szemben fogékony és 1,5% a kétes ellenanyagszinttel rendelkező személyek aránya. A statisztikai adatok nem csak az oltási program sikerességéről, hanem - nemzetközi tapasztalatokkal összhangban - az oltás eredményességéről is visszajelzést adnak (6).

3. Rubeola infekció klinikuma

A rubeolavírus a légutakon bejutva a nasopharynx nyálkahártyáját fertőzi meg, majd a nyirokcsomókban szaporodik el, ezt követően bekerül a véráramba. A virémia 5-7 nappal a fertőzödést követően kezdődik, amelynek során a vírus testszerte szétterjedve eljut a bőrhez is. Rubeola-fertőzésben, a kanyaróhoz hasonlóan, a kiütések megjelenése a rubeola-specifikus antitestek kialakulásával esik egybe és háttérben immunmediált folyamat zajlik. Primer fertőzésben a vírus a kiütés kezdete előtt, legkorábban 1 héttel és legfeljebb a kiütés

megjelenését követően 2 hétig mutatható ki a nasopharynxból. **Ennek megfelelően a fertőzőképesség a kiütések megjelenése előtt és után 1 hétig tart. A klinikai tünetek 12-23 nap lappangási idő után jelentkeznek**, az esetek közel 50%-ában azonban tünetmentesen zajlik a fertőzés. A gyermekek esetében a felnőttekhez képest enyhébb lefolyású a megbetegedés.

A rubeola-fertőzés tünetei a hőemelkedés, alacsony láz, conjunctivitis, felső légúti hurut, kiütés. A kiütés cranio-caudális irányban az arctól a törzs és a végtagok felé terjed, 24 órán belül az egész testen végighalad. Eliminálódása ugyanebben a sorrendben zajlik, a teljes kiütéses fázis 2,5-3 napig tart (1-4. kép, 4., 5. ábra). A megjelenő rózsaszín-piros maculák, színesgombostű fejnyi papulákká fejlődnek, majd az eliminálódás során elhalványodnak. A rubeolára kevésbé jellemző a bőrtünetek összefolyása (4. kép), mint a kanyaróra, és inkább az arcon fordul elő. Az esetek 20%-ában figyelhető meg az ún. Forseimer-jel, a kiütéseket megelőzően észlelhető apró piros foltok megjelenése a lágyzájpadon (2. kép). Jellemző a nyirokcsomó duzzanat (3. kép), kiváltképpen occipitálisan, cervicálisan és retroauricularisan (Theodor-Klatsch-tünet). A nyirokcsomók duzzanata inkább gyerekkorban jellemző. Az ízületi fájdalmak főleg fiatal nőkben okoznak panaszt, amely szerzett és oltással összefüggő rubeola-fertőzéshez egyaránt társulhat. Orvosi vizsgálaton megjelenő akut rubeola-fertőzött japán nőbetegek 33%-ánál alakultak ki akut polyarthritises panaszok (22,23).

A rubeola időnként szövődményekkel jár együtt. Kialakulhat thrombocytopenia, bronchitis, otitis, pericarditis, myocarditis, encephalitis (20%-ban letális) és hepatosplenomegalia (1, 2, 4, 24-29).



1. kép



2. kép

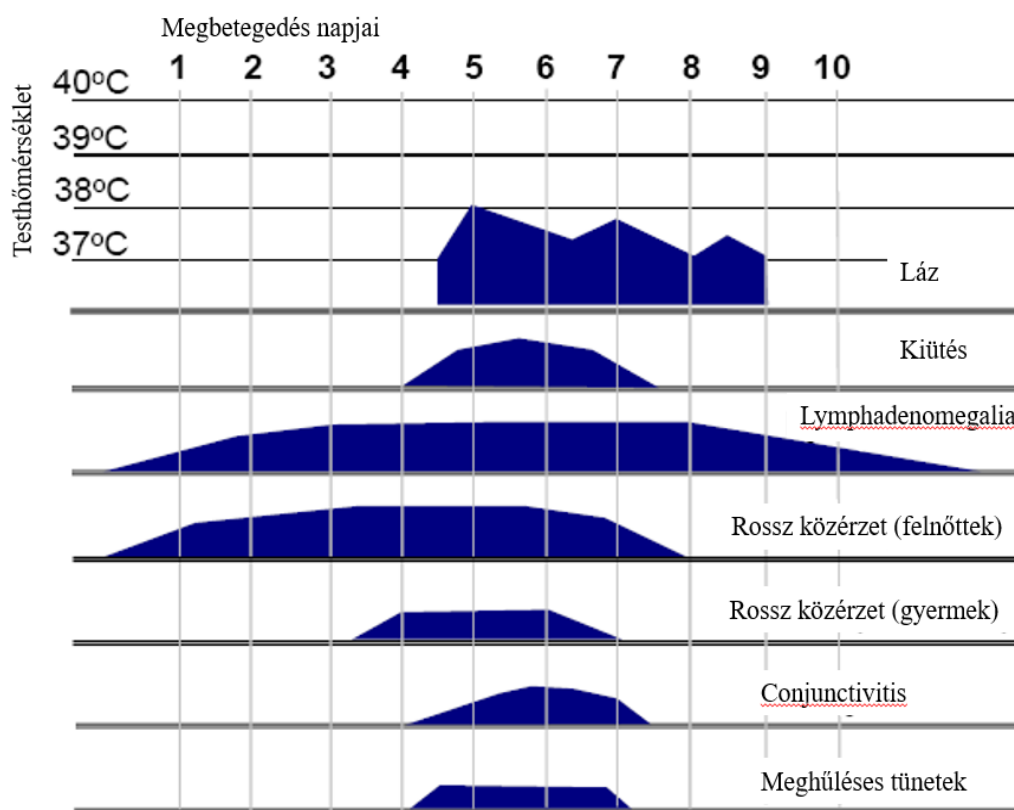


3. kép

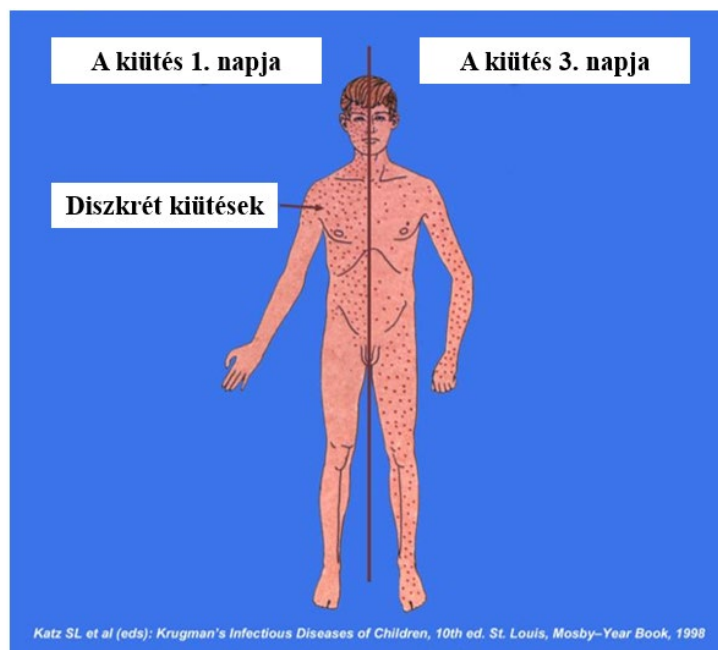
1.kép: Rubeola kiütés kezdete az arcon (25); 2. kép: Forseimer-jel rubeolában (30); 3. kép: Nyirokcsomó megnagyobbodás a fül mögött (24)



4. kép: Rubeola bőrkiütés (31)



4. ábra. Rubeola klinikai tünetei (2)



5. ábra. A rubeola kiütés időbeli eloszlásának sematikus ábrázolása⁶ (31)

4. Congenitalis rubeola-fertőzés

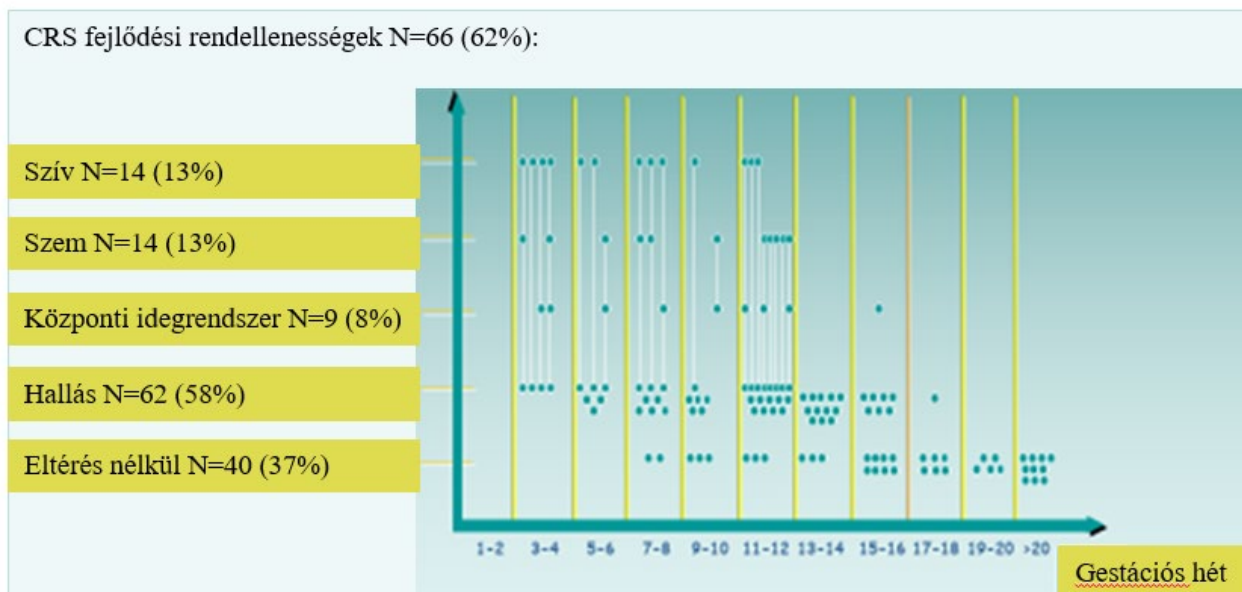
4.1. A rubeolavírus transzplacentális transzmissziója, materno-foetalis kockázat

A rubeola-fertőzés tünetei a várandós anyánál (is) gyakran enyhék, és a fertőzések közel 50%-a nem jár tünetekkel (szubklinikai lezajlású).

A CRS több magzati szerv károsodását jelenti, más esetekben a congenitalis fertőzés időpontjától függően csak egy-két szerv válik érintetté (6. ábra). A congenitalis rendellenességek tünetegyüttesét első leírója után Gregg szindrómának nevezik, amelynek jellemző triász a belsőfül eredetű sükettség, a szívfejlődési rendellenességek és a szürkehályog (5. kép) együttes előfordulása (24, 32).⁷ A CRS tünetek gyakran már születéskor észlelhetők, a károsodások egy része azonban később manifesztálódik, és a tünetek a születést követő hónapokban, években jelentkeznek (22, 26, 33, 34).

⁶ Ez a vázlatos ábra Katz, SL. és mtsai (szerk.) „Krugman's Infectious Diseases of Children” című könyvéből (10. kiadás, St. Louis, Mosby-Year Book, 1998) a rubeolakiütés klasszikus eloszlási mintázatát ábrázolja az emberi testen. A kiütés eloszlásának első napja a testséma bal oldalán, míg a harmadik napra kialakuló eloszlás az ábra jobb oldalán látható. A rubeolakiütés maculopapulosus, és az expozíció után 14-17 nappal jelentkezik. A kiütés általában kezdetben az arcon jelentkezik, majd a felülről lefele a lábfejjig terjed. Körülbelül 3 napig tart, és időnként viszketés kíséri. A kiütés a kanyaró bőrtüneteivel képest halványabb és nem folyik össze. A kiütés gyakran forró zuhany vagy fürdés után élénkebben manifesztálódik.

⁷ Norman Gregg ausztrál szemész orvos az 1940-es járványt követően 1941-ben megfigyelte, hogy a congenitalis cataracta kialakulása összefüggésben áll az anya várandósság alatt történt rubeola-fertőzésével.



6. ábra, CRS tünetek kialakulásának gyakorisága a gesztációs idő vetületében (35)

A rubeolavírus okozta congenitalis károsodás és megbetegedés, ritka kivételtől eltekintve, primer anyai rubeola-fertőzés esetén jön létre (1). A fertőződött magzatok közül nem mindegyik károsodik. A magzati fertőződés esélye a várandósság előrehaladtával csökken:

- az első 10 gesztációs héten: 90%,
- 11-14. héten: 55-65%,
- a graviditas 2. felében: 30%.

4.2. CRS multiplex malformációs tünetegyüttesek és szervi megbetegedések

Az utódra a rubeola-fertőzés lappangási periódusában létrejövő fogamzás és a várandósság első 8-10 hetén belül történő fertőződés a legveszélyesebb. A 20. gesztációs hét előtt gyakori a magzati elhalálozás és a vetélés, a 20. hét után a koraszülés a jellemző. Az első 12 hétben az organogenezis időszakában multiplex tünetekkel járó congenitalis rubeola szindróma alakulhat ki (3. táblázat). Azonban a későbbiekben történő fertőződés is okozhat intrauterin növekedési zavart (6. kép), érintheti a hallás és az idegrendszer fejlődését, a 20. hét után a magzati károsodás létrejöttének már elenyésző a kockázata.



Szervi károsodás	Tünetek
Szemtünetek (gr. s. 12. előtt):	cataracta (gr. s. 8. előtt)
	pigment retinopathia
	microphthalmia
	glaucoma
Halláskárosodás (gr. s. 18. előtt)	egy- vagy kétoldali sükettség, halláskárosodás
Szív- és nagyér-rendellenességek (gr. s. 12. előtt):	szeptumdefektusok
	billentyűdefektusok
	Fallot-tetralógia
	myocarditis
Központi idegrendszer károsodása (gr. s. 16. előtt):	microcephalia
	mentalis retardatio
	meningoencephalitis
	microcephalia
Egyéb tünetek, szervi megbetegedések:	hepatitis, hepatosplenomegalia
	interstitialis pneumonia
	anaemia, thrombocytopenia
	osteopathia (femur distalis, tibia proximális része)
	intrauterin atrophia, növekedési retardáció (gr. s. 12-20. előtt)
	chr. rubeoliform exanthema
	blueberry muffin baby/rash
	lymphadenopathia
CRS késői kezdetű manifesztációi:	insulin dependens diabetes mellitus (IDDM, 20%)
	thyreoida működési zavarok
	halláskárosodás
	progresszív rethinopathia
	szekunder hypertónia (veseerek károsodásának következménye)
	progresszív szubakut rubeola panencephalitis

3. táblázat. CRS multiplex malformációs tünetegyüttesek és szervi megbetegedések



5. kép. Congenitalis rubeolafertőzés okozta congenitalis cataracta (31)



6. kép. Congenitalis rubeolafertőzésben szenvedő újszülött alsó végtagjainak röntgenfelvétele. A hosszú csöves csontok végei a röntgensugárzást átengedik és zellerszárhoz hasonló “szálkázott, rongyozódott” képet mutatnak (36)

4.3. CRS tünetek jellemzői, gyakorisága, pathogenesis

4.3.1. Blueberry muffin baby/rash jellegzetes újszülöttkori kiütés differenciáldiagnosztikája

A *blueberry muffin baby/rash* jellegzetes, bár CRS esetén ritkán jelentkező újszülöttkori kiütés, amely az extramedulláris erythropoiesis (vérképző sejtek dermális lokalizációja) következtében alakul ki, és nyomásra el nem halványuló, ibolyavörös, papulo-nodularis bőrtüneteket eredményez (7. A, B kép). Jellemzően toxoplasma, rubeola, cytomegalovírus és herpes simplex vírus, továbbá hepatitis B, coxsackie vírus, syphilis, varicella-zoster vírus és parvovirus B19 fertőzésekben észlelhető bőrtünet, de egyéb nem fertőző állapotokban is megfigyelhető, például hematológiai rendellenességek, újszülöttkori neuroblasztoma, veleszületett alveoláris rhabdomyosarcoma, újszülöttkori lupus erythematosus és veleszületett Langerhans-sejtek hisztiocitózisa esetén (30).



7. A és B kép: Blueberry muffin bőrtünet congenitalis rubeola-fertőzésben (30, 31)

4.3.2. Encephalitis, progresszív rubeola panencephalitis

A rubeola-fertőzés neurológiai szövődményei közé tartozik a fertőzést követő akut encephalitis, a veleszületett fertőzés során a neurológiai megnyilvánulások széles spektruma és egy ritka neurodegeneratív rendellenesség, a progresszív rubeola panencephalitis (PRPE). A PRPE kórképet a betegség lefolyása alapján a lassú vírusfertőzések közé sorolják. A kanyaróvírus okozta SSPE (subacute sclerotizing panencephalitis) megbetegedéshez hasonló kórkép, a jellegzetes EEG jelek azonban hiányozhatnak. A neurológiai tünetek jellemzően kamaszkorban vagy fiatal felnőtt korban jelentkeznek, miután a rubeolavírus a központi idegrendszerben éveken át perzisztál a congenitalis fertőzést, vagy ritkán a gyermekkorban átvészelt rubeolát követően. Egyes esetekben a celluláris immunitás károsodását mutatták ki a kórkép hátterében. A megbetegedés klinikai gyanúja és a rubeolavírus kóroki szerepének igazolása, a képalkotó eljárásokat és a patológiai folyamatok szövettani vizsgálatait kiegészítve mikrobiológiai módszerekkel történik:

- a vérminta és liquor párhuzamos vizsgálata során a vérből és a liquorból rubeola-specifikus *IgA- és IgG-antitestek* emelkedett szintje mutatható ki (IgM kimutathatósága nem jellemző), amely igazolja, hogy a liquor immunglobulinok aránya a serum immunglobulinokhoz viszonyítva magas (*immunglobulin liquor: immunglobulin serum = magas ratio* érték);
- az agyszövetből származó (biopsiával nyert) mintában a perzisztáló rubeolavírus jelenléte igazolható (vírusnukleinsav kimutatással, vírusizolálással);
- szövettani vizsgálatok során a demyelinizáció és a gliosis dominál;
- a CT (komputertomográf) vizsgálat lelete gyakran kisagyi atrófiára utal (26, 37).

4.3.3. Insulindependens diabetes mellitus és autoimmun betegségek

A gesztáció alatt zajló rubeola-fertőzés az utódokban megnöveli az 1-es típusú cukorbetegség gyakoriságát, amely jellemzően sok év után manifesztálódik. Akiknek a kórtörténetében veleszületett rubeola szerepelt, az esetek 25–40%-ában 10 és 30 éves kor között 1-es típusú cukorbetegség alakult ki és gyakran krónikus pajzsmirigygyulladás, vagy más autoimmun betegség is megjelenhet (22).

4.3.4. Patogenezis, az A-hypervitaminosiszal összefüggő embriopathiák, valamint a CRI és az autizmus patogenezisének kapcsolata

A rubeolavírus elsősorban endothelialis necrosist okoz, amely obliteratív angiopathiához vezet. A vírus direkt cytolytikus hatása kevésbé jelentős. A perzisztáló vírusreplikáció specifikus immunkomplexek és autoantitestek képződését okozza, amely immunpatológiai folyamatokat mediálva elsősorban a congenitalis rubeola késői manifesztációinak létrejöttében bír nagy jelentőséggel (26).

Több tanulmány a veleszületett rubeola-fertőzés és az autizmus megjelenése között erős ok-okozati összefüggést mutat, de az egyéb szisztémás vírusfertőzések és a különböző neurodegeneratív állapotok között is találtak hasonló összefüggést, például Alzheimer-kór, Parkinson-kór, amiotrófiás laterális szklerózis, sclerosis multiplex és az autizmus spektrum zavarai esetén (22). Chess (22, 38, 39) megfigyelése –miszerint a CRS-ben szenvedő gyermekek magas arányban gyógyultak fel az autizmusból– arra enged következtetni, hogy az autizmus a fertőzés következtében másodlagosan alakult ki. Míg a méhen belüli rubeola-fertőzés fizikai következményei – nevezetesen a vakság, sükettség, valamint a szív- és neuromuszkuláris rendellenességek – ezeknél a gyerekeknél változatlanok maradtak, az értelmi fejlődés elmaradottságának foka idővel javulást mutatott. Az 1960-as évek rubeolajárványa idején a CRS-ben szenvedő gyermekek 8–13%-ánál jelentkezett autizmus a populációra egyébként jellemző 1:5000 gyermekre eső új esethez képest. Az Egyesült Államokban és Európában a rubeola és a vele összefüggő CRS ma már ritkán fordul elő a széles körű védőoltások következtében. Ugyanakkor az autizmus spektrumzavar diagnosztizált eseteinek aránya az elmúlt évtizedekben jelentősen emelkedett, jelenleg a gyermekek mintegy 3%-át érinti. Az autizmus gyakran korai gyermekkori tünetekkel jelentkezik, bár az esetek egy részében korai, látszólag normális fejlődést követően alakul ki („regresszív autizmus”). A jelenlegi kutatások szerint az autizmus etiológiája túlnyomórészt genetikai és prenatális környezeti tényezőkre vezethető vissza, és az esetek többsége elkülöníthető a CRS által okozott idegrendszeri fejlődési zavaroktól (22).

Vizsgálati adatok arra utalnak, hogy a rubeola-fertőzés enyhe májműködési zavar következtében az A-vitamin (retinoidok) májban történő metabolizmusának megváltozását okozza. A raktározott A-vitamin vegyületek nagy mennyiségben kerülnek a keringésbe, ami az A-hypervitaminosis endogén formájához vezet. Az A-vitamin ismert teratogén hatású molekula, ezért feltételezhető, hogy a várandósság korai heteiben fellépő CRS-t okozó rubeola-fertőzésben az anyai májműködési zavarból adódó, emelkedett A-vitamin szint toxicitása érvényesül a magzatban (22).

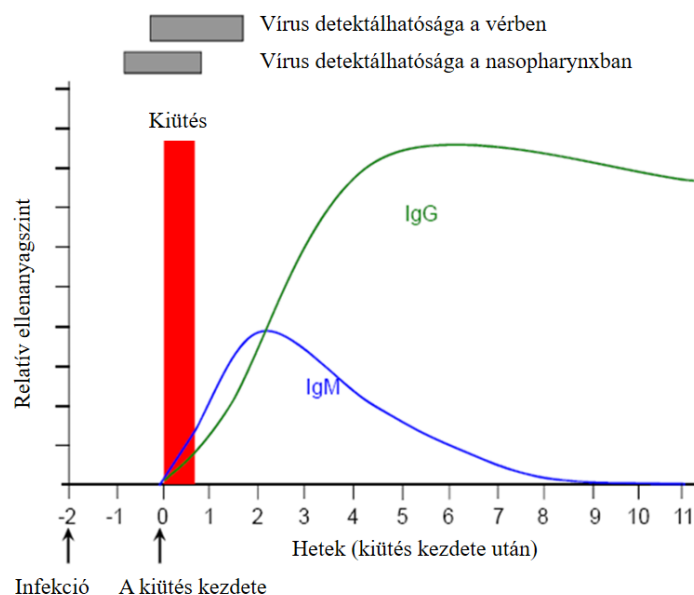
5. Immunválasz, laboratóriumi diagnosztika

Rubeola-fertőzés igazolása céljából a rutin diagnosztika során a vírusnukleinsav és a rubeola-specifikus antitestek mielőbbi kimutatására kell törekedni és indokolt e vizsgálati módszerek párhuzamos elvégzése. A diagnosztikus vizsgálatok eredményét elsősorban a rendelkezésre álló vizsgálati minták vétele és a betegség kezdete között eltelt időintervallum befolyásolja. Minél korábbi a mintavétel, annál nagyobb eséllyel lehet a vírusnukleinsavat kimutatni és a fertőzést igazolni.

A megfelelő időben levett és megfelelő módon tárolt vizsgálati minták esetében a diagnosztika vírusizolálással is kiegészül. A tünetek kezdetekor az immunválasz igazolása során ablakperiódusra lehet számítani, ettől -az egyén immunállapotától függően- eltérhetnek a fertőződéskor már fennálló részleges védettség esetei. CRS/CRI gyanújakor a születést követően az anya-gyermek savópár szerológiai vizsgálatai és a molekuláris vizsgálatok – szükség esetén vírus izolálással is kiegészítve –, egyaránt döntő jelentőségűek, indokolt párhuzamos elvégzésük. A vírusnukleinsav nukleotid sorrendjének és a vírus genotípusának meghatározása a rubeolavírus genetikai variabilitásának monitorozását szolgálja, valamint nemzetközi szinten és országonként segíti a járványok kitörésének, terjedésének nyomonkövetését. Mindezek által a rubeola elimináció globális folyamatának elengedhetetlen részét képezi és az adatokkal összefüggésben visszajelzés nyerhető a védőoltások hatékonyságáról, eredményességéről is.

5.1. Szerológiai vizsgálatok jellemzői

Rubeola-fertőzést követően humorális és sejtközvetített immunválasz alakul ki. A rubeola-specifikus IgM- és IgG-antitestek megjelenését körülbelül 14-18 nappal a rubeola-fertőzés után figyelték meg (7. ábra).



7. ábra. A humorális immunválasz kialakulása rubeola-fertőzésben (2)

A rubeola-specifikus IgM-antitestek (ELISA, CLIA módszerrel történő) kimutatása rubeola-fertőzés laboratóriumi megerősítése céljából alkalmazható. Az IgM olykor már a kiütés megjelenésekor kimutatható, 5 nappal a kiütés kezdete után azonban már az esetek több mint 90%-a IgM pozitív.

Primer fertőzés esetén a rubeola-specifikus IgM-antitestek szintje gyorsan csökken, és általában két hónap elteltével már nem mutathatók ki, míg a rubeola IgG-antitestek továbbra is termelődnek. Természetes fertőződés esetén élethosszig fennmarad a rubeola-specifikus ellenanyag termelés (B-sejtek), amely a humorális immunválasz közreműködőjeként hozzájárul a védettség fenntartásához. A rubeola-specifikus sejtközvetített limfocitaválasz (T-sejtek) a humorális immunválasz után egy héttel kezdődik, és egész életen át fennmarad (7. ábra) (1, 2).

A rutin szerológiai vizsgálatok szükség esetén kiegészíthetők a rubeola-specifikus ellenanyagok egyéb módszerekkel történő meghatározásával (rubeola-specifikus IgG ellenanyagok aviditási indexének meghatározása; az E1, E2 glikoproteinek elleni antitestek kimutatása Western blottal; az összellenanyagszint meghatározása hemagglutináció gátlással; az IgM-, IgA-, IgG-antitestek kimutatása indirekt immunfluoreszcens eljárással; sejt kultúrán végzett vírusneutralizáció) (40, 41).

5.2. Rubeolavírus-fertőzés igazolása molekuláris módszerekkel és vírusizolálással

A rubeola-specifikus RNS kimutatás reverz transzkriptáz-quantitatív polimeráz láncreakcióval (RT-qPCR) végzett vizsgálata a gyanús esetek megerősítésére szolgál, a genotípus meghatározás járványügyi jelentőséggel bír (lásd 5. fejezet).

A **vírusizolálás** igazolja a rubeola-fertőzést, azonban a rubeolavírus sejttenyészetben történő szaporítása munka- és időigényes módszer. A WHO Globális Laboratóriumi Hálózatában jelenleg Vero/SLAM sejttenyészet használatos kanyaró- és rubeolavírusok izolálására, azonban a Vero sejtek is alkalmasak lehetnek erre a célra.

A rubeolavírus általában nem fejt ki citopátiás hatást (CPE) sejttenyészetben, ezért a vírus replikációját egyéb módszerekkel – például a vírus nukleinsavának kimutatásával, immunhisztokémiával vagy immunfluoreszcens eljárással – kell igazolni.⁸

A vírusizolátumok forrásként szolgálnak a *vírusok molekuláris jellemzéséhez* és hozzájárulnak a *vírusbankok* törzsgyűjteményéhez.

A molekuláris vizsgálatokhoz és a vírusizoláláshoz szükséges vizsgálati mintákról és a tárolásuk, szállításuk feltételeiről a 8. fejezet tartalmaz részletes információt.

5.3. Reinfekció igazolása

5.3.1. Korábbi természetes átvészeltséget és aktív immunizálást követő rubeolavírus reinfekció

A természetes rubeola-fertőzés általában egész életen át tartó immunitást biztosít, ritka esetekben korábbi fertőzés, vagy immunizálás után bekövetkező szerológiailag igazolt újrafertőződésről számoltak be. Természetes vagy vakcinából származó átvészeltséggel rendelkező várandós nőknél is előfordultak újrafertőződést követően CRS esetek, ez azonban rendkívül ritka (1, 2).

5.3.2. Anyai antitestek postnatális védőhatása, befolyásuk a védőoltással szemben fellépő immunválaszra

Az anyai rubeola-specifikus antitestek az élet első hónapjaiban védelmet nyújtanak az utód számára. Az anyai antitestek eliminálódása előtt történő védőoltás azonban annak sikertelenségét (primary vaccine failure) vagy gyengített immunválaszt eredményezhet a csecsemőnél.

5.3.3. Oltott személyek reinfekciója

Oltott személyek igen kis százalékában az oltás eredménytelen lesz (*primary vaccine failure*). Ilyenkor az egykori rubeola elleni védőoltást követően nem alakul ki immunválasz, ezért rubeola-fertőzéskor a primer fertőzésnek megfelelően alakul a klinikai kép és az

⁸ *Megjegyzés:* A fertőzött Vero sejtekben a rubeola E1 glikoprotein kimutatására monoklonális antitestek alkalmazhatók, akár immunfluoreszcens, akár immunkolorimetriás tesztekben (CDC/Atlanta által kifejlesztett módszer); az eljáráshoz a monolayer Vero/SLAM vagy Vero sejteket a beoltást követően 35°C-on 3 vagy 5 napig kell inkubálni.

immunválasz: specifikus IgM- és IgG-antitestek alakulnak ki, alacsony az aviditási index (<40%), továbbá a viraemia és a rubeolavírus napokig detektálható a klinikai mintákban.

Oltott személyek esetében a kezdetben kialakult immunválasz idővel gyengülhet vagy megszűnhet, ami fogékonysághoz vezethet (*secondary vaccine failure*). Ez rubeola esetében is lehetséges, de ritka (az élő, attenuált rubeola vakcina hatékonysága >95%). *Részleges vagy hiányos immunitás* akkor is kialakulhat, ha az oltást követően nem jön létre megfelelő immunválasz például immunszuprimált egyéneknél, vagy ha a vakcinációt túl korán, még az anyai ellenanyagok jelenlétében végezték el (pl. csecsemőkorban). Részleges immunitás mellett kialakuló rubeola-fertőzés esetén a szervezet immunválasza elsősorban az IgG-típusú ellenanyagok szintjének emelkedésében nyilvánul meg. A primer fertőzéshez képest az IgG-titer gyorsabb növekedése figyelhető meg, amelyet az IgA-ellenanyagok megjelenése is kísér. Ugyanakkor a rubeola-specifikus IgM-ellenanyag kimutatása során a teszt eredmények negatív tartományban maradhatnak. A viraemia, a vírusürítés igen rövid ideig tarthat, mivel a vírus korán eliminálódik a szervezetből. Ezért a rubeola-fertőzés igazolásához ezekben az esetekben kiváltképpen fontos, hogy a tünetek kezdetekor mielőbb megtörténjen a mintavételezés a vírusnukleinsav molekuláris módszerekkel történő sikeres detektálásának érdekében. A részleges védettség esetén bekövetkező reinfekció mellett szólhatnak a korai és későbbi időpontból származó savópár párhuzamos vizsgálatok mutatkozó alábbi mérési eredmények:

- a rubeola-specifikus IgM-antitest és vírusnukleinsav kimutatás negatív eredménye esetén a vérsavóból a rubeola-specifikus IgA-ellenanyagok kimutatása (immunfluoreszens eljárással) diagnosztikus támpontot jelent, a keresztreakciók és egyéb immunstimuláció lehetőségével azonban az IgA-ellenanyagokkal kapcsolatban is számolni kell;
- a rubeola-specifikus IgG-antitestek (ELISA, CLIA, immunfluoreszens eljárással) vagy az összellenanyagok meghatározása során tapasztalt szignifikáns (az ismert szerológiai szabály szerint bizonyító erejű a legalább négyszeres) titeremelkedés, amely verifikálható hemagglutinációgátló vizsgálattal, kísérleti esetekben élő sejt kultúrán végzett vírusneutralizációval;
- a tünetek jelentkezésekor vett kezdeti vérmintában mérhető, a védőoltottakra jellemző átlagos védettségi szinttől eltérő, szokatlanul magas IgG-ellenanyag szint esetében a későbbi savópárban már nem minden esetben várható további szignifikáns emelkedés;
- valamint mindezen jellemzők mellett a rubeola-specifikus IgG-ellenanyagok magas (>60%), sőt kifejezetten magas aviditás index értéke (>90-100%) mérhető.

5.4. Álpozitív rubeola IgM-antitest eredmények verifikálása

A rubeola-specifikus IgM-antitest vizsgálata során a reaktív eredmény nem minden esetben jelent valós fertőzést. Ismeretes, hogy **aspecifikus reakcióknak és keresztreakcióknak** köszönhetően álpozitív rubeola IgM eredményekkel is szembesülhetünk (pl. gyakori a Parvovírus B19, hCMV és EBV fertőzésekben). Olykor az újszülötteknél is tapasztalható a rubeola-specifikus IgM-ellenanyag vizsgálatok során álpozitív reakció (pl. congenitalis hCMV fertőzés).

Előfordulhat, hogy a **várandós nőktől** vett vérminták **átvérszeltség szűrésekor** rubeola IgM-ellenanyag tesztet is végeznek. Az ilyen körülmények között kapott reaktív (pozitív) IgM eredmények **további verifikáló vizsgálatokat igényelnek, és a vizsgált vérmintát a WHO Kanyaró és Rubeola Nemzeti Referencia Laboratóriumba kell továbbítani.** A WHO által akkreditált, működési engedéllyel és tanúsítvánnyal rendelkező referencia laboratóriumok megfelelő módszerekkel rendelkeznek a rubeola gyanús esetek megerősítésére és a laboratóriumi eredmények értékelése során egyaránt figyelembe veszik a járványügyi információkat és az oltási anamnézist.

A WHO irányelvei alapján az olyan országokban, ahol a rubeola eliminációját már elérték – így Magyarországon is –, a várandósság alatti védettség ellenőrzésére végzett (antitest-szűrő) vizsgálatok során nem javasolt a rubeola IgM-antitestek meghatározása. A védettséget igazoló szűrővizsgálatok elvégzését legcélszerűbb a családtervezést megelőző életszakaszra időzíteni, hogy a rubeola-fertőzés iránt fogékony személyek védettsége védőoltás segítségével kialakítható legyen.

A rubeola-specifikus IgM-ellenanyagokat a fertőződés kizárására/vagy megerősítésére diagnosztikus célból kell vizsgálni. Rubeola tekintetében a diagnosztikus célú mikrobiológiai laboratóriumi vizsgálatokat kötelezően a WHO Kanyaró és Rubeola Nemzeti Referencia Laboratóriumban kell elvégezni (18/1998. (VI.3.) NM rendelet; lásd 2. és 8. fejezet).

Amennyiben a rubeola-specifikus IgM-ellenanyag vizsgálat reaktivitása álpozitív eredményként értékelhető és az aktuális rubeola-fertőzés kizárható, **a keresztreakciók lehetősége miatt célszerű kiterjeszteni a vizsgálatokat,** kiváltképpen a várandósoknál és az anya-újszülött párosoknál egyéb fertőzések irányában is (pl. hCMV, VZV, Parvovírus B19, enterovírusok).

6. Vizsgálati minták a gesztáció időszakában

6.1. Mintabeküldés gesztációs időszakban jelentkező rubeola-fertőzés gyanúja esetén

A kötelező diagnosztikus laboratóriumi vizsgálat egyaránt vonatkozik minden **rubeola-fertőzés gyanúra** [18/1998. (VI.3.) NM rendelet], így a gesztáció teljes idő tartamára is függetlenül a fejlődési rendellenességek kialakulásának kockázatától. A vizsgálandók körébe értendő esetek:

- amennyiben a kismama igazolt rubeolás vagy rubeola-fertőzésre gyanús személlyel találkozik,
- vagy a kismamánál rubeola gyanús tünetek jelentkeznek,
- vagy ultrahang eltérés észlelhető,
- illetve egyéb laboratóriumi vizsgálatok eredményei miatt felmerül a gyanú.

Gesztáció alatt a várandósnál a rubeola diagnosztika azonos módon történik az egyéb esetben fellépő rubeola gyanú mikrobiológiai vizsgálatával.

6.2. Magzatvíz, magzati vér vizsgálata

Igazolt rubeolafertőzés esetén a várandós kérésére lehetőség van a magzatvíz és kivételes esetben a magzati vér vizsgálatára. A magzatvízben a rubeolavírus nukleinsav igazolt jelenléte önmagában elégséges a magzati rubeola-fertőzés kimondásához, a negatív eredmény alapján azonban nem lehet kizárni a congenitalis fertőzést. Az újszülöttnél/csecsemőnél a CRS/CRI kivizsgálás szabályainak megfelelően kell eljárni (lásd 7. fejezet; 8.A, B ábra) (1).

6.3. Rubeola elleni védettség vizsgálata gesztációs időszakban

Különösen a várandósság időszakában történő szűrővizsgálatok során fordulnak elő álpozitív IgM-ellenanyag eredmények az akut fertőzés felesleges gyanúját keltve, maga után vonva azt a megengedhetetlen következményt, hogy a kismama félelme miatt művi abortuszra kerüljön sor. Ezért verifikálás céljából *haladéktalanul* tovább kell küldeni a rubeola-specifikus tesztekben IgM reaktivitást mutató vérmintákat a Nemzeti Referencia Laboratóriumba.

A rubeola átvészeltégi vizsgálatokat célszerűbb graviditást megelőzően családtervezési időszakban elvégezni. Ezáltal elkerülhető lenne a kismamák bizonytalansága és félelme az álpozitív IgM eredmények verifikálásáig, különös tekintettel a 10–14 nap különbséggel levett savópárból történő megerősítő vizsgálatok eredményeire való hosszas várakozás ideje alatt.

7. CRS/CRI laboratóriumi monitorozásának szabályai

A veleszületett rubeola-fertőzések igazolása a megszületést követően a WHO előírásoknak megfelelően a következő vizsgálatokon alapulnak:

- a rubeolavírus izolálása, a vírusürítés további monitorozása vírusizolálással a fertőzőképesség igazolása céljából
- a virális nukleinsav detektálása,
- az anya és gyermeke szerológiai vizsgálata savópárban,
- a gyermeknél a saját immunválasz kifejlődésének és az anyai ellenanyagok eliminálódásának szerológiai monitorozása.

A szerológia elsősorban a rubeola-specifikus IgM és IgG antitestek kimutatását jelenti, amelyek szükség esetén verifikálás céljából kiegészíthetők savópárok együttes vizsgálatával, az IgG aviditási index meghatározásával, hemagglutináció gátlással és az E1, E2 glikoproteinek elleni antitestek elkülönítését lehetővé tevő vizsgálatokkal. A szerológiai verifikáló vizsgálatok célja az aktuális fertőzések elkülönítése az oltatlan és oltott korosztályban, az aspecifikus reakciók kizárása a szerológiai tesztekben, valamint a kongenitálisan fertőződött újszülöttek saját immunválaszának elkülönítése a transzplacentális úton átjutott anyai ellenanyagoktól. **A CRS/CRI mikrobiológiai vizsgálatait a 4. táblázat és a 8.A és B ábra foglalja össze. Minden esetben egységesen törekedni kell mind a szerológiai, mind a molekuláris vizsgálatok és szükség esetén a fertőzőképességet bizonyító vírusizolálás elvégzésére (1, 2).**

7.1. CRS/CRI gyanús esetek szerológiai monitorozásának szabályai

7.1.1. Az álpozitív IgM eredmények kizárása

A klinikailag gyanús eset laboratóriumiilag megerősített CRS/CRI esetnek minősül, amennyiben pozitív a rubeola-specifikus IgM-ellenanyagok vérvizsgálati eredménye és az álpozitivitás lehetősége kizárásra került. Utóbbira minden reaktív minta esetén szükség van, különös tekintettel a hCMV fertőzések okozta IgM reaktivitásokra.

7.1.2. A negatív és a pozitív rubeola-specifikus IgM-ellenanyag eredmények értékelése

A születést követően levett mintákban az IgM ellenanyag nem minden esetben mutatható ki, ezért a vizsgálatot 1–3 hónapos korban ismételni szükséges. Az IgM-antitestek kimutathatóságáról 3-6 hónapos kor között kaphatunk legmegbízhatóbb információt, és bár a rubeola-specifikus IgM-antitestek akár 1 évig, vagy még tovább is fennmaradhatnak, a CRS esetek körülbelül 50%-a 6 hónapos kor után már IgM negatívnak bizonyul (8.A ábra).

7.1.3. Késő csecsemőkorban felmerülő CRS gyanú szerológiai monitorozásának szabálya

A 6 hónaposnál idősebb csecsemőknél felmerülő CRS gyanú esetén nem elégséges a congenitalis fertőzés kizárásához a negatív eredményt mutató IgM-ellenanyag vizsgálatokra támaszkodni. Ilyen esetekben sorozatos rubeola-specifikus IgG-antitest vizsgálatokat kell végezni. Az IgG-antitest több hónapon át fennálló tartós szintje megerősíti a CRS diagnózist.

7.1.4. CRI esetek laboratóriumi monitorozásának szabályai

A congenitalis fertőzés klinikai jelei megszületéskor nem minden esetben mutatkoznak, ez a 20. gesztációs hét után jelentkező rubeola-fertőzésekre kifejezetten jellemző. **A congenitalis rubeola-fertőzéssel (CRI) született tünetmentes újszülöttek esetében szükséges az immunválasz, a vírusürítés és a vírusnukleinsav jelenlétének monitorozása. A csecsemők a klinikai tünetek hiánya ellenére akár 1 éves korukig is üríthetik a vírust.**

7.2. Anya-gyermek savópár vizsgálata

CRS/CRI gyanú esetén az első mikrobiológiai vizsgálat során anyai vérminta beküldése is szükséges a Nemzeti Referencia Laboratóriumba anya-gyermek savópár vizsgálata céljából. Optimális esetben az első vérvétel röviddel a szülést követően történik, és az anyai vérminta a gyermekével egyidőben kerül levételre, de a későbbi időpontból származó első anyai vérminta vizsgálata is szolgáltat hasznos információt. A rubeola-specifikus IgG-ellenanyag, amennyiben anyai eredetű, várható eliminálódási ideje az oltott korosztályba tartozó anyák gyermekeinél általában kevesebb, mint 6 hónap. Védőoltásban részesült anyák átlagos ellenanyagszintje alacsonyabb, mint a rubeolát korábban természetes úton átvészelt anyáké. A gyermekvállalásban aktív korosztály napjainkban már többségében az oltott korcsoportba tartozik a hazai kötelező oltási rendnek megfelelően (1. táblázat).

7.3. Immunválasz hiánya, immuntolerancia, éretlen immunrendszer és ablakperiódus

Az újszülötteknél, de még inkább a koraszülötteknél az immunválasz éretlensége és hiánya esetén a congenitalis fertőzés igazolásához elsősorban vírusizolálás, illetve vírusnukleinsav kimutatás a célravezető. Az újszülött saját immunválaszára utal, ha a rubeola-specifikus IgG-antitest szintje **szignifikánsan magasabb az anyáénál** és nem történt a vérvétel előtt ellenanyagszintet befolyásoló terápiás beavatkozás (vérkészítmények adása). Születést követően enyhe mértékű különbség plusz-mínusz irányban mutatkozhat az anya és az újszülött savópár vizsgálatakor (utalhat vérvesztésre, volumen terápiára). Az egyidőben levett anyai vérmintával összehasonlítva az újszülöttnél mért kissé magasabb érték nem jelent feltétlen

congenitalis fertőzést. Az anyai közel azonos szintű rubeola-specifikus IgG jelenléte anyai eredetű ellenanyag jelenlétét igazolja, ezen esetekben azonban a megszületést követően vett **korai vérminták maternális ellenanyagot tükröző szerológiai eredményéből nem dönthető el, történt-e congenitalis fertőzés és várható-e idővel a gyermek saját immunválaszának kifejlődése. CRS/CRI-t kizárni a vizsgálati minták vírus-, illetve vírusnukleinsav kimutatásának negatív eredménye és az anyai ellenanyagok teljes eliminálódása után lehetséges.**

Intrauterin fertőzés gyanúja esetén javasolt havonta megismételni a szerológiai vizsgálatokat az anyai ellenanyagok eliminálódásának monitorozása céljából, amelyre a havonta feleződő titerértékek jellemzőek. Olykor az idő előrehaladtával az intrauterin fertőződött csecsemők rubeola-specifikus IgG termelődése is mutathat csökkenő tendenciát.

7.4. Rubeola-fertőzés közvetlenül a megszületés előtt

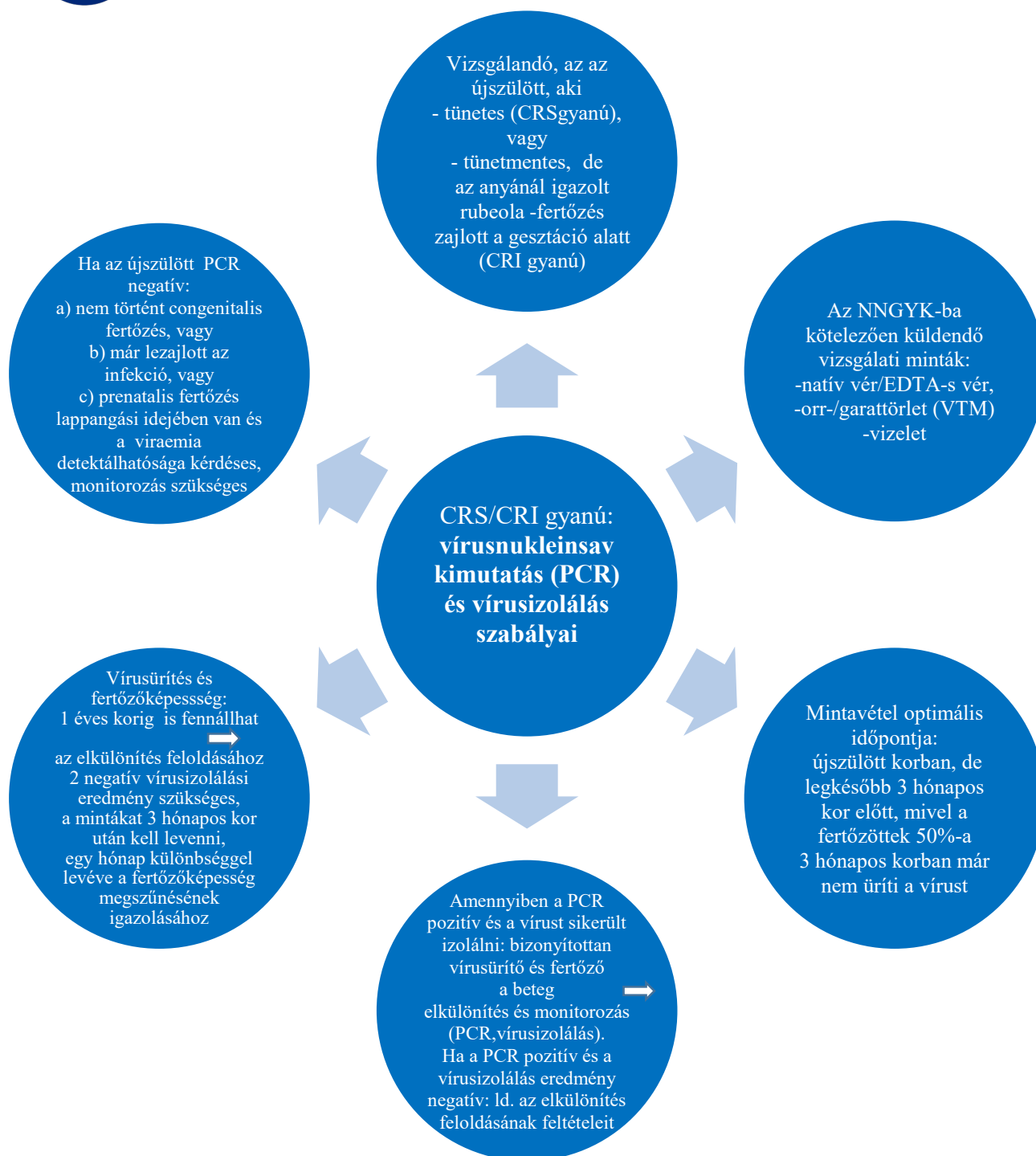
Közvetlenül megszületés előtt bekövetkező fertőzés esetén, amikor az immunválasz hiánya és a víruskimutatás negatív eredménye a lappangási időszakkal magyarázható, az aktuális rubeolafertőzés ablakperiódusát figyelembe véve indokolt a további vizsgálatok tervezése a fertőződés bizonyításához.

CRS/CRI vizsgálatok jellemzői	
Szerológiai vizsgálatok összefoglalása:	
• A CRS/CRI megerősítésére szolgáló szerológiai tesztek közé tartozik a rubeola-specifikus IgM-antitestek kimutatása vagy az IgG -antitestek növekvő szintjének monitorozása az első életévben.	
• CRS/CRI esetekben az IgM-antitestek gyakran röviddel a születés után kimutathatók, de negatív esetben újbóli vizsgálatot kell végezni, mivel egyes csecsemőknél néhány hétig nem képződik antitest.	
• Az IgM akár 1 évig is jelen lehet, bár 3-6 hónapos kor között ad legmegbízhatóbb információt. Az álpozitív IgM eredmények lehetőségét ki kell zárni, ezzel együtt javasolt a differenciáldiagnosztikai vizsgálatok elvégzése.	
• A 6 hónaposnál idősebb csecsemőknél a CRS/CRI megerősítéséhez a rubeola-specifikus IgG monitorozása és értékelése javasolt.	
Vírusreplikálódás, fertőzőképesség igazolása – vírusizolálás összefoglalása:	
• A CRS/CRI-esetek a megszületést követően akár egy évig is üríthetik a vírust, és fertőző forrást jelenthetnek a környezetük számára, beleértve a fogékony várandós nőket is.	
• A vírus kimutatására szolgáló mintákat születéskor az egészséges újszülöttektől is be kell gyűjteni a várandósság alatt igazolt vagy gyanított anyai fertőződés eseteiben, mivel az újszülöttnél előfordulhat tünetmentes CRI lehetősége és fertőzőképesek lehetnek.	
• Ideális esetben a mintákat 3 hónapos korig le kell venni. Az érintett csecsemők körülbelül 50%-a 3 hónapos kor után már nem üríti a vírust.	
• Az igazolt CRS/CRI-ben szenvedő csecsemőket legalább 1 éves korukig monitorozni kell annak bizonyítására, hogy a vírusürítés már megszűnt. A korábban pozitív klinikai minták negatívvá válását kétszer ismételt mintagyűjtésből szükséges ellenőrizni, amelyek vételére egy hónap különbséggel kerüljön sor, miután a csecsemő betöltötte a 3 hónapos életkort. Mindkét időpontbeli mintagyűjtésből származó vírustenyésztés eredményének negatívnak kell lennie.	

4. táblázat. CRS/CRI gyanú esetén végzett mikrobiológiai vizsgálatok jellemzői (1)



8.A ábra. CRS/CRI gyanú esetén a szerológiai monitorozás szabályai az életkortól és eredménytől függően (1)



8.B ábra. CRS/CRI gyanú esetén a vírusnukleinsav/vírus kimutatás monitorozásának szabályai az eredmény függvényében (1)

8. Veleszületett rubeola-fertőzést igazoló vizsgálatok és vizsgálati minták

8.1. Vizsgálati minták

CRS/CRI igazolása céljából 2 éves korig a vizsgálati minta beküldés kötelező. CRS kései kezdete vagy kései felismerése esetén 2 éves kor feletti gyermek mintáinak vizsgálata is eredményre vezethet, a 15 hónapos korban megkapott kötelező MMR védőoltást követően is.

A hatályos hazai jogszabály értelmében és a WHO ajánlása alapján CRS/CRI gyanú esetén az alábbi minta beküldési szabályoknak megfelelően kell a vizsgálati mintákat a WHO Kanyaró és Rubeola Nemzeti Referencia Laboratóriumba beküldeni:

Szerológiai vizsgálatokhoz:

- szülést követően *vérminta az anyától és az újszülöttyétől;*
- az anyai vérminta *az anya-gyermek savópár első vizsgálatához* mindig szükséges, beküldendő kései első mintavétel esetén is;
- a natív és az EDTA-s vérminta egyaránt alkalmas a vizsgálatra.

Vírusnukleinsav kimutatáshoz/vírusizoláláshoz:

- *orr-/garattörlet* vírus transzport mediumba (VTM-be) /vagy VTM hiányában, kivételes esetben 3-5 ml fiziológiás sóoldatba belemosva;
- *vizelet* (10-50 ml);
- *natív és EDTA-s vérminta;*
- Congenitalis szürkehályog esetén a *műtéti úton eltávolított szürkehályog* is alkalmas vírusnukleinsav jelenlétét igazoló molekuláris vizsgálatokra. A tapasztalatok szerint, a rubeolavírus RNS-e a megszületést követően akár hároméves korig is sikeresen kimutatható a szürkehályogból.

A kötelezően beküldendő vizsgálati anyagokat és a további, lehetséges, vizsgálatra alkalmas mintákat az 5. táblázat foglalja össze (1, 2).

A CRS/CRI diagnózisának rubeolavírus RNS kimutatással történő megerősítéséhez és a rubeolavírus genotípusának meghatározásához eredményesség szempontjából elsődlegesen a (vírustranszport mediumba belemosott) garattörlet mintákat kell előnyben részesíteni. Egyéb jól vizsgálható minták az orrtörlet VTM-ben (vagy aspirátum) és a vizelet, továbbá neurológiai tünetek esetén a cerebrospinalis folyadék (CSF). A CRS/CRI esetekből vett szájüregi nyálminták szintén alkalmasak a rubeola RNS kimutatására. A natív vérrel szemben az EDTA-s vér gyakrabban bizonyul hasznosnak a rubeola molekuláris diagnosztikájában. A biopsziából vagy boncolásból származó szövetek szintén felhasználhatók a CRS laboratóriumi

megerősítésére. Ezeket szintén vírus transzport mediumban, vagy ennek hiányában fiziológias sóoldatban kell elhelyezni (1, 2).

Vizsgálati minták CRS/CRI gyanú esetén	
Minta típusok	Megjegyzés
garattörlet VTM-ben	KRNRL-be beküldése kötelező
orrtörlet VTM-ben	KRNRL-be beküldése kötelező
vizelet	KRNRL-be beküldése kötelező
cerebrospinalis folyadék (CFS)	amennyiben a klinikai tünetek alapján indokolt a mintavétel, vizsgálata a KRNRL-ben történik
szájüregi nyál minta VTM-ben	mintavétel esetén vizsgálata a KRNRL-ben történik
biopsziából származó minták VTM-ben	mintavétel esetén vizsgálata a KRNRL-ben történik
boncolásból származó minták VTM-ben	mintavétel esetén vizsgálata a KRNRL-ben történik
újszülött/kisgyermek natív vér/EDTA-s vér anyai vérmintával együtt	KRNRL-be beküldése kötelező 2 éves korig
magzatvíz	mintavétel esetén vizsgálata a KRNRL-ben történik
köldökszínórvér	mintavétel esetén vizsgálata a KRNRL-ben történik
műteti úton eltávolított szürkehályog (szemlencse) VTM-ben	mintavétel esetén vizsgálata a KRNRL-ben történik

5. táblázat, CRS/CRI diagnosztika mikrobiológiai vizsgálati mintái

8.2. A minták tárolási és szállítási hőmérséklete

Az ellenanyag kimutatására alkalmas minták a vérminta (teljes natív vér/vérsavó, EDTA-s vér) és a liquor, optimális tárolási és szállítási hőmérsékletük $+2-8^{\circ}\text{C}$ között vagy fagyasztva (-20°C fokon). A hűtés és a fagyasztás elősegíti a szerológia mellett az eredményes vírusnukleinsav kimutatást is. A már lefagyasztott minta felolvadását kerülni kell!

A vírusnukleinsav kimutatáshoz (és a genotípus meghatározás céljából végzett további szekvenálásokhoz) hűtve, $+2-8^{\circ}\text{C}$ - között tárolva és szállítva a mintavételtől számított 4 órán belül kell biztosítani a vizsgálati anyag beérkezését a referencia laboratóriumba. Amennyiben a laboratóriumba érkezés optimális ideje nem biztosítható, a tárolás és a szállítás idejére -20°C körüli hőmérsékletet szükséges fenntartani.

Vírusizolálás céljára a mintavételt követően 4 órán belül beérkező $+2-8^{\circ}\text{C}$ között hűtött minta a legalkalmasabb. Annak érdekében, hogy a vírus replikálódó képességét megőrizzük, a

fagyasztás kizárólag -70°C -on lehetséges, mivel a rubeolavírus burokkal rendelkező RNS vírus és a -20°C -on történő tárolás és felolvasztás során izolálásra alkalmatlanná válik (1, 2).

9. Összefoglalás

1. Rubeola és CRS eliminációs program, kötelező járványügyi surveillance

- A kanyaró és a rubeola együttes, kötelező járványügyi surveillance rendszerének fenntartása magában foglalja a lázzal és kiütéssel járó megbetegedések referencia laboratóriumi vizsgálatát, a kanyaró- és rubeola-fertőzések kizárása vagy igazolása érdekében.
- Az életkorhoz kötött kötelező védőoltási program kulcsfontosságú szerepet játszik a rubeolavírus hazai eliminációjában és a helyzet fenntartásában, valamint a magzati kockázatok csökkentésében.

2. Járványügyi vizsgálat

- Minden bejelentett esetben kötelező a járványügyi kivizsgálás.

3. Bejelentési kötelezettség

- Kötelező bejelenteni minden rubeola-, congenitalis rubeola-infekció (CRI) és congenitalis rubeola-szindróma (CRS) gyanús, valószínűsíthető vagy megerősített esetet.
- A CRS 2 éves korig bejelentendő.

4. Mintavételi szabályok

- Fokozottan ügyelni kell a fertőződés igazolásához szükséges vizsgálati mintatípusok levételére, a helyes mintavételezési technikára, a minták tárolására és szállítására vonatkozó szabályok betartására.

5. Klinikai, laboratóriumi és járványügyi kivizsgálás kritériumai

- A klinikai tünetek, a laboratóriumi eredmények és a járványügyi kivizsgálás együttes eredményei alapján történik a fertőzések igazolása és az esetek osztályozása.

6. Referencia-laboratóriumi vizsgálatok

- Minden rubeola, congenitalis rubeola-infekció (CRI) és congenitalis rubeola-szindróma (CRS) gyanú esetén a mintákat az NNGYK Nemzeti Referencia Laboratóriumában kell vizsgálni.
- Újszülött és csecsemőkorban CRI/CRS gyanú esetén a fertőződés igazolásához vagy kizárásához szükség lehet több időpontból származó minta szerológiai



monitorozására és az anyától származó minták párhuzamos vizsgálatára. A megerősített CRS esetekben kötelező a vírusürítés eliminálódásának igazolása (felszabadító vizsgálat). A mintákat az NNGYK Nemzeti Referencia Laboratóriumában kell vizsgálni.

7. Védettséget ellenőrző (szűrő-) vizsgálatok

- Rubeola védettséget ellenőrző vizsgálatot bármely laboratórium végezhet, amely a jogi szabályozásoknak megfelel. Ezzel szemben az expozíciónak kitett személyek, a tünetes betegek, a várandósok rubeola-fertőződés, illetve az újszülöttek, csecsemők és kisdetek CRI/CRS irányában végzett differenciáldiagnosztikai vizsgálata diagnosztikus vizsgálatnak minősül és a mintákat az NNGYK Nemzeti Referencia Laboratóriumába kell beküldeni.
- Rubeola védettséget ellenőrző vizsgálatok során kapott rubeola-specifikus IgM ellenanyag vizsgálat reaktív (pozitív) eredménye esetén a mintát haladéktalanul továbbítani kell az NNGYK Nemzeti Referencia Laboratóriumába verifikáló vizsgálatokra.
- A várandósság időszakában nem ajánlott a rubeola védettség ellenőrzése céljából a rubeola-specifikus IgM ellenanyag rutin vizsgálata a gyakran előforduló álpozitív eredmények miatt. A rubeola védettség ellenőrzése elsősorban családtervezési időszakban ajánlott.

Irodalom

1. Manual for the Laboratory-based Surveillance of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome (Third edition), World Health Organization (2018);
<https://www.technet-21.org/en/manual-introduction>
2. Manual for the laboratory diagnosis measles and rubella virus infection (Second Edition) World Health Organization (2007) WHO/IVB/07.01
3. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, CDC;
<https://www.cdc.gov/pinkbook/hcp/table-of-contents/chapter-20>
<https://www.cdc.gov/pinkbook/hcp/table-of-contents/chapter-20-rubella.html>
4. Rubella, WHO; <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rubella>
5. Measles and rubella monthly update—WHO European Region Vaccine-preventable Diseases and Immunization Division of Communicable Diseases, Environment and Health Data as of 09 February 2024
6. Kanyaró megbetegedések és laboratóriumi tapasztalatok 2017-2020. Hazai adatok a kötelező kanyaró, rubeola és mumpsz védőoltások tükrében; Rigó Z. és mtsai; Mikrobiológiai Körlevél, 2020. XX. évfolyam 3-4. szám
7. Eliminating measles and rubella in the WHO European Region, Integrated guidance for surveillance, outbreak response and verification of elimination, WHO 2024;
<https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289060783>
8. Global measles and rubella, strategic plan 2012-2020, WHO(2012)
http://www.who.int/immunization/newsroom/Measles_Rubella_StrategicPlan_2012_2020.pdf
9. Measles and rubella strategic framework: 2021-2030;
<https://www.who.int/publications/i/item/measles-and-rubella-strategic-framework-2021-2030>
10. Eliminating measles and rubella. Framework for the verification process in the WHO European Region, WHO (2014); <https://iris.who.int/handle/10665/350499>
11. Rubella. <https://history.nih.gov/display/HC/Rubella>
12. Rashes to Research: Scientist and Parents confront the 1964 Rubella epidemic. NIH, National Library of Medicine,
<https://www.nlm.nih.gov/exhibition/rashestoresearch/index.html>.
13. Paul D. Parkman. Chapter 55, Togaviruses: Rubella Virus. Medical Microbiology. 4th edition. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8200/>
14. Parkman P, Buescher E, Artenstein M. Recovery of rubella virus from army recruits. *Proc Soc Exp Biol Med* 1962;111;225–30.

15. Weller T, Neva F. Propagation in tissue culture of cytopathic agents from patients with rubella-like illness. *Proc Soc Exp Biol Med* 1962;111(1);215–25.
16. ScienceDirect; Rubella Vaccine
<https://www.sciencedirect.com/topics/immunology-and-microbiology/rubella-vaccine>
17. Rubella Vaccine Recommendations, Information for Healthcare Professionals, CDC, Sept.20, 2024; <https://www.cdc.gov/rubella/hcp/vaccine-considerations/index.html>
18. Gavin B. Grant, MD; Susan E. Reef, MD; Minal Patel, MD; Jennifer K. Knapp, PhD; Alya Dabbagh, PhD. Progress in Rubella and Congenital Rubella Syndrome Control and Elimination — Worldwide, 2000–2016. Morbidity and Mortality Weekly Report. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/pdfs/mm6645a4-H.PDF>
19. Epiinfo, 1996.év, 3. évfolyam, 4. szám, 46. oldal
20. Népjóléti statisztikai évkönyv 1992, Központi Statisztikai Hivatal, Budapest, 1993
21. Prof. Dr. Mészner Zs. és mtsai, Felnőttkori védőoltások kézikönyve, MMR védőoltás. Második, átdolgozott kiadás, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2019, 205-214. oldal
22. Anthony R. Mawson and Ashley M. Croft. Rubella Virus Infection, the Congenital Rubella Syndrome, and the Link to Autism. Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2019, 16, 3543; doi:10.3390/ijerph16193543
23. Ueno Y. Rubella arthritis. An outbreak in Kyoto. *J Rheumatol.* 1994 May;21(5):874-6.
24. Rubella, NHS; <https://www.nhs.uk/conditions/rubella/>, Page last reviewed: 23 May 2022
25. Rubella Symptoms and Complications, CDC; <https://www.cdc.gov/rubella/signs-symptoms/index.html>
26. Szalka A. (ed), Infektológia. Rubeola. Congenitalis rubeola szindróma. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 2005; 536-537., 768-779. oldal
27. Prof. Dr. Takács M. és mtsai, Orvosi virológia. Matonaviridae. Kiütéses vírusbetegségek differenciáldiagnosztikája. Congenitalis és perinatalis fertőzések. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2022, 249-254., 402-428., 454. oldal
28. Prof. Dr. Takács M. és mtsai, Klinikai és járványügyi virológia. Togaviridae. A kiütéses vírusbetegségek differenciáldiagnosztikája. Transzplacentáris és perinatális fertőzések. Vox Medica Kiadó Kft, Veszprém, 2010, 513-522., 577-592., 651-654. oldal
29. Binder L., Budai J., Kátay A., Nyerges G., Fertőző betegségek. Rubeola. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1981, 303-308. oldal
30. Amrani, et al. Cutaneous signs in infectious diseases. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, Volume 88, Issue 4, July-August 2022, DOI: 10.25259/IJDVL_727_20

31. Public Health Image Library (PHIL), CDC; <https://phil.cdc.gov>
32. Reddy AK, et al. Gregg syndrome aka embryopathia rubeolaris: CT illustration. BMJ Case Rep. 2014 Jun 9;2014:bcr2014204204.; doi: 10.1136/bcr-2014-204204.
33. E. Gudeloglu, et al., Congenital Rubella syndrome: A short report and literature review, SageJournal, Volume 53, Issue 1, January 2023, Pages 171-175; © The Author(s) 2022, Article Reuse Guidelines, <https://doi.org/10.1177/00494755221134327>
34. Nagy B., Lázár L., Rigó J.Jr. Prenatalis molekuláris genetika. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2011, 133-141. oldal
35. Munro ND, Sheppard S, Smithells RW, Holzel H, Jones G. Temporal relations between maternal rubella and congenital defects. Lancet. 1987 Jul 25;2(8552):201-4. doi: 10.1016/s0140-6736(87)90775-6.
36. For health professionals: Rubella, Government of Canada; <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/rubella/information-health-professionals-rubella.html>
37. Brenda L. Tesini. Progressive Rubella Panencephalitis. Reviewed/Revised May 2023 | Modified Jul 2023 https://www.msdmanuals.com/professional/pediatrics/common-viral-infections-in-infants-and-children/progressive-rubella-panencephalitis#Diagnosis_v12812261
38. Chess, S. Follow-up report on autism in congenital rubella. J Autism Dev Disord 7, 69–81 (1977). <https://doi.org/10.1007/BF01531116>
39. Hutton J. Does Rubella Cause Autism: A 2015 Reappraisal? Review Front Hum Neurosci. 2016 Feb 1;10:25. doi: 10.3389/fnhum.2016.00025.
40. P. Cordoba, A. Lanoel, S. Grutadauria, and M. Zapata. Evaluation of Antibodies against a Rubella Virus Neutralizing Domain for Determination of Immune Status. Clinical And Diagnostic Laboratory Immunology, Vol. 7, No. 6., Nov. 2000, p. 964±966,
41. W. Dimech, L. Grangeot-Keros, Ch. Vauloup-Fellous. Standardization of Assays That Detect Anti-Rubella Virus IgG Antibodies. Clinical Microbiology Reviews, January 2016 Volume 29 Number 1