

SZKELETÁLIS TUBERKULÓZIS VÁLTOZATOS MEGJELENÉSI FORMÁI JUVENILIS KORÚ EGYÉNEKNÉL (TERRY ANATOMICAL COLLECTION, WASHINGTON D.C., USA)

Pálfi György¹, Donald J. Ortner² és Olivier Dutour^{3,4}

¹Embentani Tanszék, Szegedi Tudományegyetem, TTIK, Szeged;

²Department of Anthropology, National Museum of Natural History, Smithsonian Institution, Washington DC, USA; ³Laboratoire de Paléanthropologie de l'EPHE, Bordeaux, France;

⁴Laboratoire d'Anthropologie des Populations du Passé, CNRS UMR 5199 – PACEA, Université de Bordeaux 1, Bordeaux, France

Pálfi, Gy., Ortner, D. J., Dutour, O.: *Variable expressions of tuberculosis on the skeleton of juvenile cases (Terry Anatomical Collection, Washington D.C., USA).* In order to better define the variability of skeletal expression of tuberculosis, we studied 1728 skeletons from the Terry Anatomical Collection, dating from the first half of the 20th century. Among the numerous cases we studied three juvenile individuals who died from TB that are of particular interest. The spine of the first case exhibits lesions related to a multifocal cystic spondylitis, associated with rib lesions probably caused by a pneumo-pleural infection. The second skeleton has frontal and parietal endocranial lesions that can be attributed to TB meningitis. The associated multifocal vertebral and costal abnormalities apparent in this case may represent an early stage in the development of skeletal TB lesions. The skull vault of the third skeleton is perforated by lytic lesions compatible with a diagnosis of cranial TB. These lesions are associated with bone forming endocranial lesions that suggest TB meningitis. The postcranial skeleton shows mainly osteolytic lesions. These case-studies provide insight regarding the different manifestations of skeletal TB and provide the basis for identifying this infection in archaeological human remains.

Keywords: Terry Anatomical Collection; Juvenile skeletons; Skeletal tuberculosis; Multifocal cystic spondylitis; TB meningitis.

Bevezetés és elméleti háttér: a tuberkulózis paleopatológiája és evolúciós aspektusai

A gümőkór vagy tuberkulózis (tbc) az egyik legősibb ismert specifikus fertőző megbetegedés, amely hosszú évezredek óta együtt él és fejlődik az emberiséggel. A betegséget a Mycobacterium tuberculosis complex-be tartozó baktériumok okozzák, melynek tagjai a M. tuberculosis, M. bovis, M. africanum, M. canettii, M. microti, M. caprae, M. pinnipedii. A napjainkban leggyakrabban cseppfertőzéssel terjedő humán tbc háttérben ma az esetek többségében a M. tuberculosis áll. Az emberi gümőkóros megbetegedések között – a M. tuberculosis okozta kórformák mellett – a régebbi történelmi korokban nagy valószínűséggel a mainál jelentősebb arányban fordult elő a M. bovis kiváltotta alimentáris infekció, ami a fertőzött szarvasmarha-félék tej- és hústermékeinek fogyasztásával alakult ki. (A M. bovis okozta megbetegedések száma azonban ma sem elhanyagolható bizonyos fejlődő országokban.)

A modern orvostudomány és bakteriológia 19. század végétől kezdődő látványos fejlődése mintegy száz évvel a tbc-baktérium 1882-es felfedezése után arra a bátor állásfoglalásra készítette az Egészségügyi Világszervezetet (WHO), hogy 2000-re már a

gümökör eradikálását prognosztizálja. Az utóbbi három évtized negatív tapasztalatai azonban azt mutatják, hogy mindez rendkívül túlzott optimizmusnak bizonyult – a betegség prevalencia értékei a világ szinte minden táján növekedtek (különösen aggasztó módon Afrikában és Ázsiában), és folyamatosan jelennek meg újabb és újabb antibiotikum-rezisztens baktériumtörzsek. A WHO becslései szerint jelenleg több, mint 1,7 milliárd ember, a Föld lakosságának közel egyharmada – köztük a harmadik világ majdnem teljes népessége – *Mycobacterium tuberculosis* hordozó lehet (akik akár 5%-a élete folyamán hordozóból aktív beteggé válhat). Ebből ma legalább húszmillióra becsülhető az aktív betegek száma; a WHO jelentés 9,4 millió új 2009-es esetről számol be. Ugyanebben az évben összesen 1,7 millió beteg halálozott el tbc következtében (1,3 millió HIV-negatív, és mintegy 0,4 millió HIV-pozitív; WHO 2010). A tuberkulózis a legnagyobb számban halált okozó fertőző megbetegedés a világon. A szegénység, éhezés, a növekvő alkohol- és kábítószer-fogyasztás, a HIV-fertőzés terjedése és az immunszuppresszív gyógyszerek alkalmazása nagyban segítik az újabb multidrog-rezisztens változatok megjelenését és a tbc újabb térhódítását.

A tuberkulózis gyakoriságának növekedése következtében újra előtérbe kerültek a betegséggel, illetve a kórokozó *Mycobacterium*okkal kapcsolatos kutatások. A betegség elleni nemzetközi küzdelem rendkívül sokrétű, szerteágazó, ám sok ponton mégis összekapcsolódó tudományos irányvonalakat erősített meg, illetve hívott életre. Egyre nagyobb figyelmet élveznek a betegség és kórokozóinak evolúciós kérdéseivel foglalkozó munkák. Rendkívül fontos új eredmények születtek e téren az utóbbi évtizedben. A *Mycobacterium tuberculosis* teljes genom megszekvenálásához a kutatók 1998-ra jutottak el (Cole és mtsai 1998). A későbbi kutatások során kiderült, hogy a *Mycobacterium tuberculosis* complex tagjainak genomjában felhalmozott deléciók elemzése alkalmas lehet az egyes fajok és családfák elkülönítésére (Parsons és mtsai 2002). Ez alapján a korábbi elméletek a *M. tuberculosis* complex tagjainak törzsféjlődésével kapcsolatban átdolgozásra kerültek (Brosch és mtsai 2002, Mostowy és mtsai 2002). A tuberkulózis, mint betegség megjelenése a molekuláris genetika jelenlegi ismeretei szerint 2,5–3 millió évvel ezelőttre valószínűsíthető, megjelenési helyszíne Kelet-Afrika – hasonlóan a *Homo* genus legősibb képviselőihez, és a korai fertőzéseket egy feltételezett ősi *Mycobacterium*, a *M. protuberculosis* okozta. A ma ismert, evolúciós szempontból rendkívül sikeres humánpatogén kórokozó, a *M. tuberculosis* ebből az ősi vonalból csak meglehetősen későn vált ki, és mintegy 30–40 ezer éve jelenhetett meg (Guttiérrez és mtsai 2005, Brisse és mtsai 2006).

A fentiekben ismertetett, Cristina Guttiérrez, Roland Brosch, Véronique Vincent és munkatársaik nevéhez kötődő molekuláris genetikai kutatási irányvonal és annak eredményei nagy fontosságúak mind az antropológia (történeti és paleoantropológia), mind a paleopatológia számára, és különösen ez utóbbinak jelentenek különleges kihívást. A tuberkulózisról, annak különböző csont-ízületi formáinak régészeti ásatásokból származó emberi csontokon való megjelenéséről a paleopatológia nagyon sok adattal rendelkezik (pl. Aufderheide és Rodríguez-Martín 1998, Ortner 1999, 2003, 2008, Pálfi és mtsai 1999). A betegség paleopatológiájának, járványtörténetének ismeretéhez magyarországi vonatkozásban is sok adattal, eredménnyel járultak hozzá a hazai kutatók (pl. Józsa 2006, Marcsik 1972, Marcsik és mtsai 2009, Pap és mtsai 1999, 2002, Pálfi és Molnár 1994, Pálfi és Marcsik 1999). Több, mint egy évszázada tudjuk, hogy a betegség legalább a neolitikum óta sújtja az emberiséget (Bartels 1907). A paleopatológiai kutatás a 20. század során régi tbc-s elváltozások ezreit írta le a világ szinte valamennyi tájáról,

ami alapján az ezredforduló táján már több paleoepidemiológiai összefoglaló munka is születhetett (pl. Blondiaux és mtsai 1999, Dutour és mtsai 1998, Pálfi és Marcsik 1999, Marcsik és mtsai 2009). A korábbi – az 1990-es évek közepe előtti – paleoepidemiológiai tanulmányok túlnyomó többsége a tuberkulózis ún. klasszikus paleopatológiai kritériumaira épít. Ezek alapvetően a csont-ízületi gümőkór leggyakoribb – illetve legáltalánosabban ismert – megjelenési alakjaihoz kapcsolódnak: gerinc esetében a spondylitis tuberculosa (krónikus formában teljes csigolyatest-pusztulással és több csigolya összezsugorodásával, ék alakú Pott-gibbus-hoz vezetve), vagy a nagyízületek jellegzetes gümőkóros eredetű pusztulása (legtöbbször coxitis, gonitis tuberculosa), előrehaladott formában olykor azok teljes pusztulásával, vagy ankylosissal párosultan). A krónikus gümőkóros csont-ízületi destrukció morfológiai diagnosztikáját mindkét lokalizációban erősítette a hidegtályog-nyomok régi maradványokon történő felismerése, amelyekre szintén számos példát találunk a szakirodalomban. A korábbi diagnosztika tehát általában a krónikus tünetek kései, sokszor már gyógyult formáit sorolta csak a tbc „paleopatológiai relikviái” közé, és rejtve maradtak a járványtörténet elől azok az esetek, ahol a betegek a súlyos tbc-s gyulladás korábbi fázisában haláloztak el – ahol a betegség csonttani tünetei még csak alig, vagy még egyáltalán nem fejlődhettek ki. A paleopatológia által észlelt fertőzőtségi vagy megbetegedési arányok így sok esetben ellentétesek lehetnek a valós tendenciákkal.

A 20. század utolsó évtizede jelentős áttörést hozott a tuberkulózis paleopatológiai diagnosztikájában. 1993-ban jelent meg az első, régi csontanyagban M. tuberculosis fertőzőtséget DNS-alapon bizonyító molekuláris biológiai („paleomikrobiológiai”) tanulmány (Spigelman és Lemma 1993), melyet hamarosan számos további közlés követett (pl. Salo és mtsai 1994, Donoghue és mtsai 1998, Dutour és mtsai 1999, Haas és mtsai 2000). A paleomikrobiológia az utóbbi évekre a paleopatológia speciális, interdiszciplináris ágává fejlődött (Donoghue 2008), és már nagyobb mintákra épülő molekuláris paleoepidemiológiai tanulmányok is napvilágot láttak a tbc-kutatás területén (pl. Fletcher és mtsai 2003, Zink és mtsai 2007, Molnár és mtsai 2010). A paleomikrobiológiai diagnosztikát hatékonyan egészítik ki egyéb molekuláris biológiai eljárások (pl. Gernaey és mtsai 1999, Boros-Major és mtsai 2011). A paleomikrobiológia és paleobiokémia közreműködése alapján tudjuk, hogy a ma ismert legrégebbi tbc-fertőzött humán vázmaradványok a Kelet-Mediterráneumból származnak, koruk körülbelül mintegy 9000 év (HersHKovitz és mtsai 2008). Ezen leletek esetében DNS vizsgálat és egyéb molekuláris vizsgálati eredmények is igazolták a *Mycobacterium tuberculosis* jelenlétét a csontmaradványokban.

Szintén a 20. század utolsó évtizedére tehető a csontvázakon megjelenő atípusos, ill. korai stádiumú tbc-s fertőzések iránti érdeklődés fokozódása. Kelley és El-Najjar (1980), ill. Kelley és Micozzi (1984) korábbi publikált eredményeit követően Roberts és munkatársai a washingtoni Terry Anatomical Collection vizsgálatával bizonyította a viscerális bordafelszínnek osteo-periostitise és a pulmo/pleurális tbc közötti ok-okozati összefüggést (Roberts és mtsai 1994). Néhány évvel később Schultz a gümőkóros eredetű meningitis endocranialis lenyomatairól publikált (Schultz 1999), míg Baker csigolyatesteken megfigyelhető felszíni elváltozásokat azonosított a tbc korai vertebralis manifesztációjaként (Baker 1999). Az ilyen típusú elváltozások magyarországi csontvázmintákon történő molekuláris biológiai azonosítása az elsők között erősítette meg azok diagnosztikai értékét a paleopatológiai szakirodalomban (Haas és mtsai 2000). A

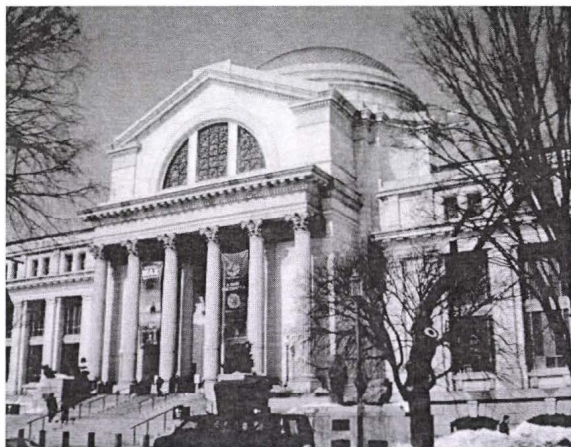
korai, ill. atípusos tbc-s eredetű csontelváltozások kiváló összefoglalóját adta Maczel tanulmánya (Maczel 2003).

Anyag és módszer:

tbc-kutatás a Terry Anatomical Collection csontváz-maradványain

A tuberkulózis szekeletális megjelenési formáinak pontosabb megismerése érdekében tanulmányoztuk a washingtoni „Terry Anatomical Collection” (NMNH, Smithsonian Institution, Washington DC) 20. század első feléből származó emberi csontvázmaradványait. A magyar-francia-amerikai együttműködés keretében folyó kutatást eddig 3 tanulmányút keretében folytattuk (1999, 2000, 2010), a teljes paleopatológiai adatbázis eredményeinek kiértékelése jelenleg is folyamatban van.

A „Terry Anatomical Collection” 1728 egyén csontvázmaradványából áll, és 1967 óta található a washingtoni Természettudományi Múzeum Embertani Tárában (1–2. ábra). A csontvázgyűjtemény létrehozója Robert J. Terry anatómia professzor, a Washington University Medical School (St. Louis, Missouri) egykori igazgatója volt. A csontvázakat az 1920-as és 1940-es évek között amerikai kórházakban elhunyt, általában hozzátartozó nélküli személyek maradványaiból preparálták oktatási és kutatási céllal. A Terry Collection hozzávetőlegesen fele-fele arányban tartalmazza euro-amerikai és afro-amerikai egyének csontvázait. A gyűjtemény 1728, elhalálozási életkorukat tekintve 16 és 102 év közötti egyének rendkívül jó megtartású, komplett csontvázából áll. Az anatómiai, antropológiai és paleopatológiai szempontból egyaránt igen értékes anyag alapvetően felnőtt vázából tevődik össze, az 1728 lelet között mindössze 61, 20 éves kora előtt elhunyt személy maradványait találjuk (Hunt és Albanese 2005).



1. ábra: A washingtoni Természettudományi Múzeum.
Figure 1: The National Museum of Natural History,
Washington DC, USA.



2. ábra: A „Terry Anatomical Collection” a washingtoni Természettudományi Múzeumban.
Figure 2: The „Terry Anatomical Collection” in the National Museum of Natural History, Washington DC.

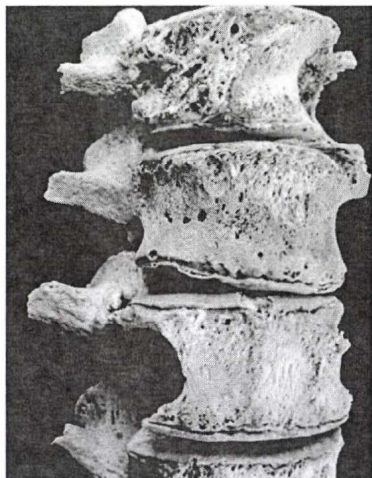
A fertőző megbetegedések paleopatológiai diagnosztikai kutatása szempontjából a gyűjtemény különleges jelentőségét adja, hogy a leletek az antibiotikumok alkalmazását megelőző modern időszakból származnak, és ez alapján olykor a csont-ízületi fertőzések a mai, fejlett országokban kevéssé megszokott formáit is tartalmazzák. Az egyének elhalálozási periódusa különösen jelentős a tbc kutatása szempontjából: a 20. század első felének súlyos tbc-prevalencia helyzetével összhangban, az archív források szerint az érintett 1728 személy több, mint 15%-a bizonyítottan tbc-ben hunyt el. A jelenleg is folyamatban lévő kutatási projektünk adatai közül e helyen három rendkívül érdekes, juvenilis korú, komplett csontváz makroszkópos morfológiai elváltozásainak ismertetésére és interpretációjára szorítkozunk.

Eredmények és diszkusszió: a tbc megjelenési formái 3 juvenilis korú egyén csontváz-maradványain

A 129-es számú lelet egy 19 éves korában elhunyt afro-amerikai férfi, akinél a halotti bizonyítvány tbc-s csigolyagyulladásat jelölt meg a halál okaként – ami egyedi jelenség a Terry Collection anyakönyveiben a meglehetősen gyakori tüdő-tbc halál-ok mellett. A csontváz legjellegzetesebb elváltozásai a gerincmaradványokon a felső hátszigolyák és a sacrum közötti szakaszokon megfigyelhető mintegy tucatnyi, átlagosan 10 és 30 mm közötti, gömbfelszínű formáló destruktív lézió (3–7. ábra). A 3. ábrán látható 1–3. lumbalis csigolyák jól mutatják, hogy a súlyosan pusztuló csigolyatestek és viszonylag ép csigolyák váltakoznak, ami önálló, egymástól független góccok fejlődésére utal. A csigolyatestek magassága minden esetben megtartott, akkor is, ha a corpus több, mint 50%-a elpusztult (4–5. ábra). Az 5. ábra tanúsítja, hogy a lézió szélein enyhe fokú újsont-képződés, az eredeti trabecularis állomány átépülése következett be – a csontos regeneráció aránya azonban minimális a csontpusztuláshoz képest. A léziók belső felszínein megfigyelhető elszíneződések (6. ábra) szerves anyag lenyomatai lehetnek – a 7. ábrán egy kisebb méretű lumbalis lézió belsejében a macerálási folyamat ellenére fennmaradt, beszáradt szerves maradványt láthatunk. A gerincen domináló lyticus folyamat mellett felszíni periostealis újsontképződés nyomai is megjelennek (3. ábra). Összefüggő újsont-réteg borítja a jobb csípőlapát belső szélét (8. ábra) és a jobb femur proximális vég trochanter-tájékát. Több borda mutat a csigolyatestekhez hasonló destrukció-nyomokat, ill. a visceralis felszín átépülésének nyomait (9. ábra). A koponya endocranialis felszíne a sagittalis varat körüli területen több helyen mutatja gyulladással járó folyamatra utaló hypervascularisatio és enyhe fokú csont-átépülés nyomait (10. ábra).

A csigolyatesteken megfigyelhető csont-pusztulás jellege egyértelműen granulomás folyamatra utal, a léziók belsejében megmaradt beszáradt granulóma-maradványokkal. Jóllehet számos folyamat okozhat a szervezetben granulóma-képződést, esetünkben az epidemiológiai kontextus és a halotti bizonyítvány adatai a tbc-s granulóma-képződést favorizálják. A csigolyák felszíni elváltozásai kiterjedt paravertebralis tályogra utalnak, míg az ilium és femur területén megfigyelhető újsont-réteg psoas-tályog nyomaként azonosítható (összhangban a lumbalis tbc-s folyamattal). A bordákon megfigyelt periostealis léziók pneumo-pleurális direkt infekcióra utalnak. A fiatal férfi koponyáján látható endocranialis elváltozások tbc-s meningitist jeleznek. Megállapítható, hogy a megfigyelt csonttani elváltozások összhangban állhatnak a halotti anyakönyvben feltüntetett halál-okkal, annak ellenére, hogy a szakirodalom adatai ritkán emlékeznek meg arról, hogy közvetlenül a gerinc csontos elemeinek gümőkóros pusztulása vezetne

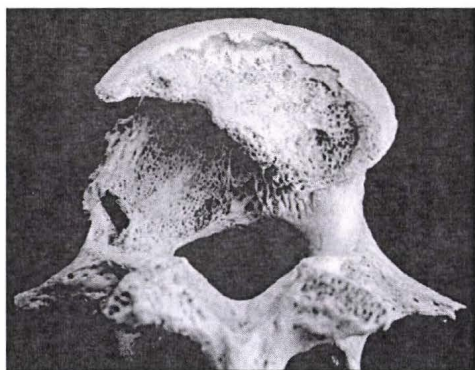
halálhoz. Esetünkben azonban a csigolyák a tbc-s spondylitis olyan cisztikus, multifokális, rendkívül destruktív formáját mutatják, amely megjelenésében mind a modern, mind a paleopatológiai szakirodalomban rendkívüli ritkaságnak számít (pl. Marudanayagam és Gnanadoss 2006, Ortner 2003, Sorrel és Sorrel-Dejerine 1932, Yalniz és mtsai 2000). Amennyiben valóban a spondylitis vezetett a beteg halálához, az esetleg összefügghet a gerinccelőt komprimáló tályogokkal (összhangban a gyors, multifokális csigolyapusztulással). A leleten felfedezett korai stádiumú endocranialis elváltozások azonban azt sugallják, hogy a beteg állapotát egyéb faktorok is súlyosbíthatták (és talán a tbc-s agyhártyagyulladás is felvetődhet, mint a lehetséges halál-okok egyike).



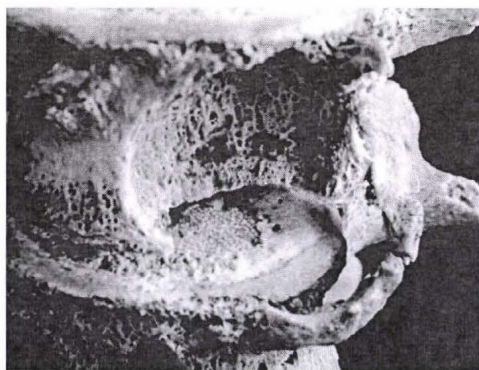
3. ábra: Cysticus léziók és felszíni újsont-képződés lumbalis csigolyákon (129. sz. lelet).
 Figure 3: Cystic lesions and superficial new bone formations on lumbar vertebrae (Case No 129).



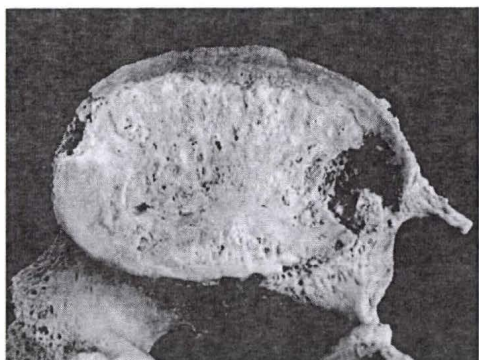
4. ábra: Hátszigolya corpusának súlyos destrukciója (129. sz. lelet).
 Figure 4: Serious destruction of a thoracic vertebral body (Case No 129).



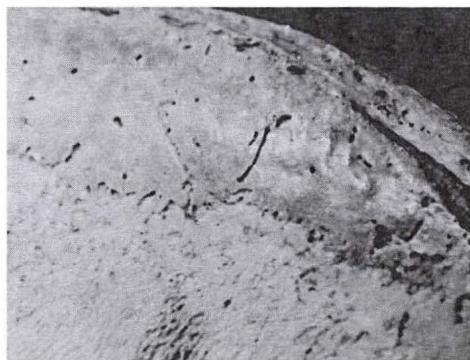
5. ábra: Lumbalis csigolya corpusának destrukciója (129. sz. lelet).
 Figure 5: Destruction of a lumbar vertebral body (Case No 129).



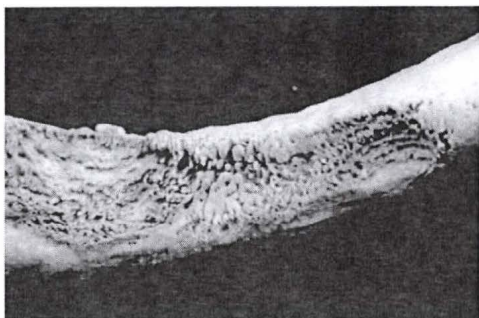
6. ábra: Csigolyatest-pusztulás az eredeti tbc-s granulóma körül (129. sz. lelet).
 Figure 6: Vertebral body destruction around the original TB granuloma (Case No 129).



7. ábra: Kis méretű csigolyatest-lézió az eredeti TB granuloma maradványával (129. sz. lelet).
 Figure 7: Small lesion of a vertebral body with the remnants of the original TB granuloma (Case No 129).



8. ábra: Tbc-s hidegtályog mentén kialakult periosteális újszont-réteg jobb os ilium felszínén (129. sz. lelet).
 Figure 8: Periosteal new bone formation on right iliac bone indicating TB cold abscess (Case No 129).

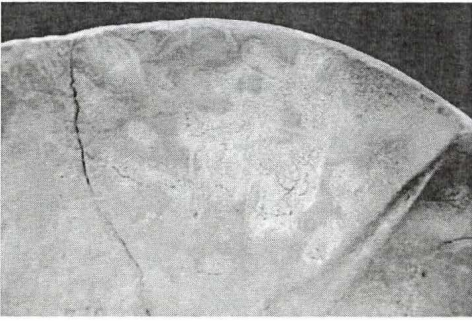


9. ábra: Periosteális újszont-képződés és erózió osteitis nyomai bordán (129. sz. lelet).
 Figure 9: Periosteal appositions and traces of an erosive osteitis on a rib (Case No 129).

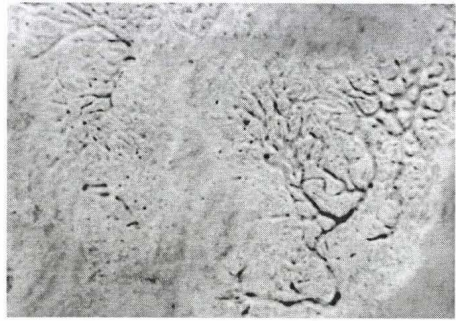


10. ábra: Korai stádiumú endocranialis elváltozások (129. sz. lelet).
 Figure 10: Early-stage endocranial alterations (Case No 129).

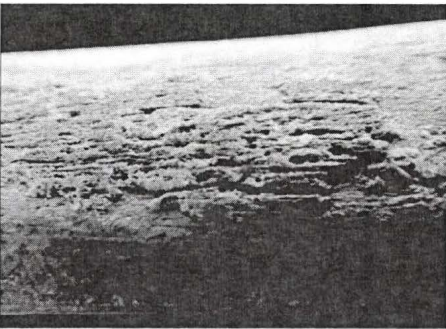
A 306-es számú lelet a halotti bizonyítvány tanúsága szerint egy 17 éves korában, tüdő-tuberkulózisban elhunyt euro-amerikai nő csontváza. Legfeltűnőbb jelenség a koponya belső felszínein megfigyelhető kiterjedt, aszimmetrikus, kétoldali hipervaskularizáció, és az érbnyomatok körül felszíni újszont-képződéssel párosuló léziók jelenléte (11–12. ábra). Diffúz periosteális újszont-képződés nyomait észleljük a postcranialis váz számos elemén, így a hosszú csontok diafizisein (13. ábra), illetve számos borda visceralis felszínén (14. ábra). A thoracalis és felső lumbalis csigolyatestek szembetűnő, gödörszerűen kiszélesedő érbnyomatokat mutatnak (15. ábra), a legtöbb esetben felszíni csont-átépülési folyamat nyomaival kísértén (16. ábra).



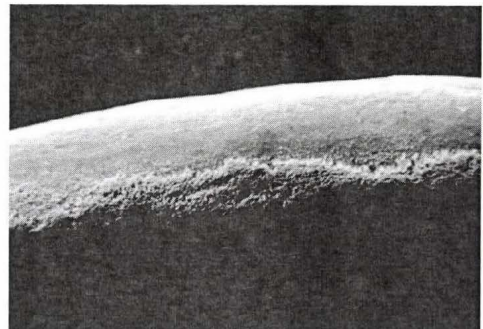
11. ábra: Tbc-s meningitis okozta endocranialis elváltozások (306. sz. lelet).
 Figure 11: Endocranial lesions due to TB-meningitis (Case No 306).



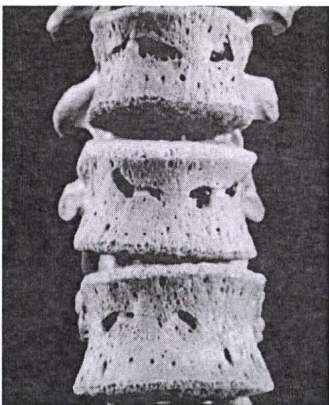
12. ábra: Tbc-s meningitis okozta endocranialis elváltozások (306. sz. lelet).
 Figure 12: Endocranial lesions due to TB-meningitis (Case No 306).



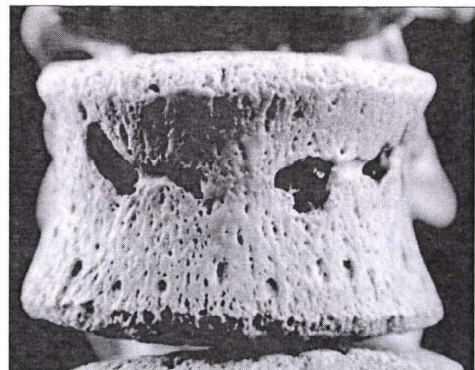
13. ábra: Periostealis újcsont-képződés hosszú csont diafizisén (306. sz. lelet).
 Figure 13: Periosteal new bone formations on long bone diaphysis (Case No 306).



14. ábra: Osteo-periostitis borda visceralis felszínén (306. sz. lelet).
 Figure 14: Osteo-periostitis on visceral surface of a rib (Case No 306).



15. ábra: Hypervascularisatio thoracalis csigolyatesteken (306. sz. lelet).
 Figure 15: Hypervascularisation on thoracic vertebral bodies (Case No 306).

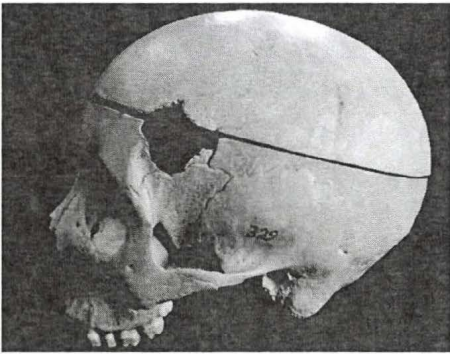


16. ábra: Hypervascularisatio és a csontfelszín átépülésének nyomai thoracalis csigolyán (306. lelet).
 Figure 16: Hypervascularisation and cortical remodelling on a thoracic vertebra (Case No 306).

A koponya belső felszínein jól látható endocranialis léziók súlyos agyhártyagyulladásra utalnak. A paleopatológiai szakirodalomban az 1990-es évek vége óta többször referált jelenség ilyen jellegű manifesztációjára Hershkovitz és munkatársai 2002-ben az 'SES' (Serpens Endocrania Symmetrica) elnevezést javasolták (Hershkovitz és mtsai 2002). Meg kell jegyeznünk, hogy a jelenség leírására a 'szimmetrikus' elnevezés nem minden esetben helytálló, kezdeti alakjaira nézve pedig a „kígyózó” kifejezés nem fedi a valóságot (ld. a tanulmányunkban bemutatott másik két esetet is). A páciens hátszigolyáin észlelt abnormális fokú hipervaszcularizáció nem magyarázható a még fejlődésben lévő gerinc anatómiai jellegzetességeivel. Az eset iskolapéldáját adja az elmúlt évtized paleopatológiai szakirodalmában gyakran „korai stádiumú” tbc-s csigolyagyulladásoként említett jelenségnek (pl. Baker 1999, Haas és mtsai 2000, Pálfi és Ardagna 2002, Maczel 2003). Fontos megemlítenünk, hogy hasonló csonttani tüneteket már a 19. század végén is közöltek az orvosi szakirodalom (pl. Ménard 1888), az azonban több mint egy évszázadon át észrevétlenül maradt a paleopatológia számára. Esetünkben a fiatal nő generalizált csontváz-fertőzése a hosszú csontokon és a bordákon csonthártyagyulladás formájában jelent meg (utóbbi lokalizációban minden bizonnyal a pulmo/pleurális tbc következményeként). A felsorolt léziók asszociációjában egy rendkívül agresszív, multifokális, korai stádiumú csont-tuberkulózis kórformát tanulmányozhatunk.

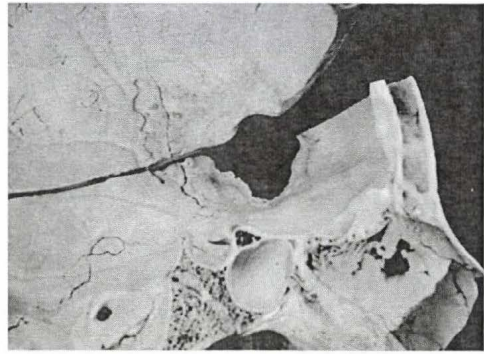
A 329-es számú lelet egy 17 éves korban afro-amerikai férfi csontváza, amelyen együttesen figyelhetők meg csontépitő és csontpusztulással járó folyamatok nyomai. A halotti bizonyítvány a tuberkulózis, mint halál-ok mellett „szifilisz koponyaléziókat” is megemlíti. A komplex és a csontváz szinte valamennyi elemén megjelenő, meglehetősen heterogén léziók közül talán legmarkánsabb elváltozás a koponyatető egyértelműen kóros eredetű perforációja (17–18. ábra). Jól látható, hogy a tabula externa felől egyszerű, ép szélű lézió endocranialisán kiszélesedik, és jelentős csontátépülést, hypervascularisatio-t, rendellenes érbenyomatokat mutató 'holdudvar' veszi körül. A postcranialis váz kóros tünetei közül, a teljesség igénye nélkül, megemlíjtük a csipőcsontok osteolyticus, vékony újcsontréteggel övezett perforációit (20. ábra), az ulnák diafiziseinek megvastagodását és azokon sipolynyílás megjelenését (21. ábra), illetve a teljes gerincre kiterjedő intenzív csontpusztulást. Számos hosszú csont diafizisében láthatunk még üregerőszerű csontpusztulás-nyomokat. A csigolyák érintettsége az első nyakcsigolyától a sacrumig húzódik, a csigolyatestek magasságának megtartása mellett azokon kisebb perforációkkal és kiterjedt felszíni újcsont-képződéssel, a nyakcsigolyákon az ízületi felszínnek destruktívásával is párosulva (22–24. ábra). A bordákon egyaránt megfigyelhetünk felszíni osteo-periostitist, ill. az eredeti és átépült csontfelszíneket átszelő osteolyticus zónákat (25–26. ábra).

A lelet átanulmányozása során megállapítottuk, hogy a boncolás során „első ránézésre” szifiliszre utaló koponya-elváltozások sokkal inkább súlyos tbc-s osteitis következményei, és élesen elkülönülnek a szifilisz caries sicca jelenségétől. A koponyatető gümőkóros eredetű pusztulása viszonylag kevés figyelmet kap a fejlett országok orvosi szakirodalmában, de a 20. század első felében megjelent tanulmányokban bőséggel találunk hasonló példákat (pl. Beatty és Russell 1940, Sorrel és Sorrel-Dejerine 1932). Sajnálatos módon a magas tbc-prevalenciájú ázsiai, afrikai országokból ma is gyakorta publikálnak hasonló eseteket (pl. Amin és mtsai 2004, Diyora és mtsai 2009). Esetünkben a lyticus folyamatok az endocranialis felszíneken gazdagon asszociáltak a tbc-s meningitis különböző fázisú csonttani lenyomataival („gödörke”-, „fereg”-, „pók”-, ill. „csillag”-szerű lenyomatok). A postcranialis vázon multifokális, döntően destruktív gyulladásos folyamatok jeleivel találkozunk.



17. ábra: Nagy méretű perforáció az os frontale bal oldalán (329. sz. lelet).

Figure 17: Large perforation in the left side of the frontal bone (Case No 329).



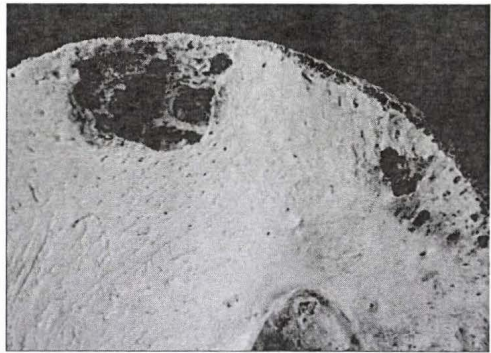
18. ábra: A 15. képen bemutatott lézió endocranialis nézete (329. sz. lelet).

Figure 18: Endocranial view of the lesion presented in the Picture No. 15 (Case No 329).



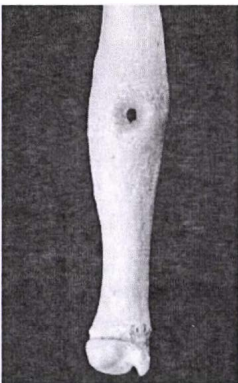
19. ábra: Az osteolyticus lézió körüli egyéb endocranialis elváltozások (329. sz. lelet).

Figure 19: Endocranial changes associated with the lytic lesion (Case No 329).



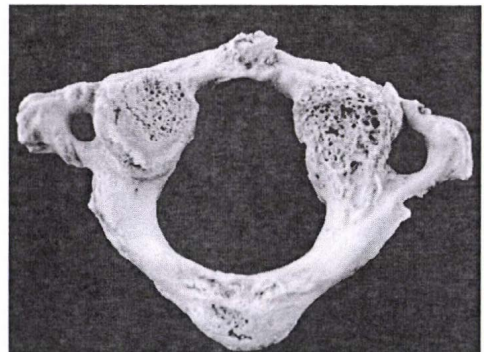
20. ábra: Jobb os ilium tbc-s osteitise (329. sz. lelet).

Figure 20: Tuberculous osteitis of the right iliac bone (Case No 329).



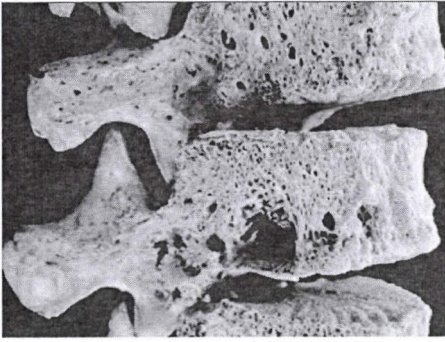
21. ábra: Gümőkóros osteomyelitis bal ulna diafizisén (329. sz. lelet).

Figure 21: TB osteomyelitis in the diaphysis of the left ulna (Case No 329).

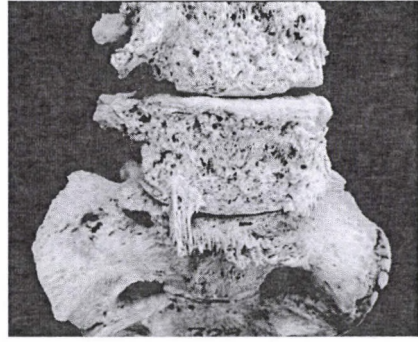


22. ábra: Az első nyakcsigolya ízületi felszíneinek destrukciója (329. sz. lelet).

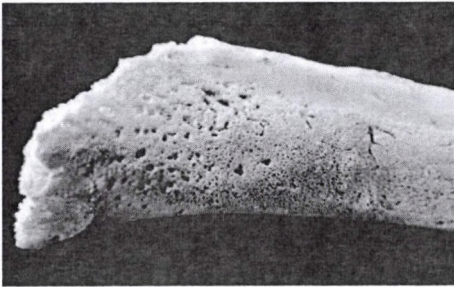
Figure 22: Destruction of the articular surfaces of the atlas (Case No 329).



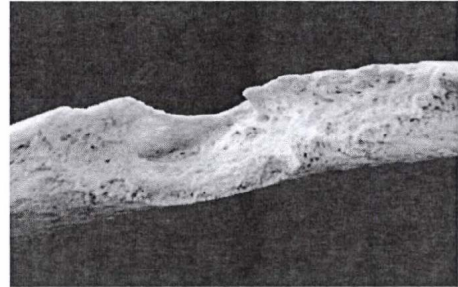
23. ábra: Felszíni átépüléssel kísért destrukciók csigolyákon (329. sz. lelet).
 Figure 23: Destruction and cortical remodelling of vertebrae (Case No 329).



24. ábra: Súlyos gyulladásoos elváltozások a lumbo-sacralis régióban (329. sz. lelet).
 Figure 24: Severe inflammatory/infectious changes in the lumbo-sacral region (Case No 329).



25. ábra: Periostealis újsont-képződés borda visceralis felszínén (329. sz. lelet).
 Figure 25: Periosteal new bone formation on visceral surface of a rib (Case No 329).



26. ábra: Kiterjedt lyticus lézió bordán (329. sz. lelet).
 Figure 26: Large lytic lesion in a rib (Case No 329).

Meg kell említenünk még a tbc-re jellemző, de ritka előfordulású, ulnaris lokalizációjú gümőkóros osteomyelitis, valamint a tbc-s iliitis jelenségeit. Megállapítottuk, hogy a csontváz nem mutat szifiliszre utaló elváltozást. Véleményünk szerint egy komplexitásában atípusos, multifocalis, részben cysticus, nagyon agresszív és vélhetően viszonylag gyors lefolyású osteitis tuberculosa esettel állunk szemben.

Konklúziók és perspektívák

Összegzésül megállapítható, hogy e három, a csont-ízületi tbc általános „paleopatológiai imázsához” képest szokatlan megjelenési formájú, komplex eset valamennyi megfigyelt léziója gümőkóros eredetűnek tulajdonítható. Az elváltozások asszociált jellege erősíti bizonyos, olykor vitatott etiológiájú elemek – endocranialis tünetek, vertebralis hypervascularisatio, bordaperiostitis, hosszú csontok diffúz periostitise, stb. – diagnosztikus súlyát. A ritka lokalizációjú (koponya, hosszúcsontok, medence) tbc-s osteitis tünetek, illetve a cysticus megjelenési formák bemutatása hozzájárulhat ahhoz, hogy más hasonló paleopatológiai eseteknél nagyobb biztonsággal legyen megállapítható a gümőkóros kóreredit – ahogy például egy közelmúltban megjelent tanulmány szerzői azt helyesen felvállalták (Dabernat és Crubézy 2010).

E három, 20. század elejéről származó juvenilis csontváz esettanulmánya segítséget nyújthat a régészeti ásatások során feltárt régebbi emberi maradványok gyulladásoz tüneteinek jobb megértéséhez, paleopatológiai interpretációjához. A humán tuberkulózis lehetséges csont-ízületi manifesztációinak teljes körű tanulmányozása elengedhetetlen fontosságú továbbá ahhoz, hogy a tanulmányunk első részében ismertetett célnak – a neolitikum előtti időkből származó potenciális gümőkór-fertőzött leletek Mycobacterium-evolúciós vizsgálatok számára történő felkutatásához – a humán paleopatológia hatékonyan megfelelhessen.

A morfológiai alapú paleopatológiai vizsgálatok egy különleges, de sajnos vitatható adatot is szolgáltatottak a közelmúltban: a mintegy félmillió éves törökországi (Denizli) Homo erectus leletnél bizonyos endocranialis elváltozásokat a tbc nyomainak tulajdonítottak (Kappelman és mtsai 2008). A lelet fontos adat lenne a tbc-fertőzés adatot eddig nem szolgáltató időszakra nézve, hátránya azonban, hogy a léziók nem specifikusak, és egyelőre nem igazolja azokat molekuláris eredmény sem. Jelenlegi ismereteink szerint továbbra is 9000 éves a legrégebb morfológiai és paleomikrobiológiai bizonyosságokat egyaránt szolgáltató tbc-s lelet (Hershkovitz és mtsai 2008). A Mycobacteriumok törzsfajlásával kapcsolatos, elméleti genetikai számításokkal becsült értékek – M. protuberculosis megjelenése 2,5–3 millió éve; M. tuberculosis megjelenése 35–40 ezer éve (Guttiérrez és mtsai 2005, Brisse és mtsai 2006) – és az eddig elért konkrét paleopatológiai/paleomikrobiológiai eredmények kronológiai tartományai között tehát ma még hatalmas a szakadék, ami feltétlenül indokoltá teszi a kutatások folytatását. Reménykeltő az érintett területek újkeletű interdiszciplináris összefogása. A tbc paleopatológiai diagnosztikájában alkalmazott morfológiai kritériumok finomítása, azok paleoantropológiai mintákon való alkalmazása és a paleomikrobiológiai metodikák továbbfejlesztése új távlatokat nyithat a tuberkulózis evolúciós problémáinak kutatásában.

*

Köszönetnyilvánítás: A jelenleg is folyamatban lévő kutatás az OTKA K 78555 projekt keretében kerül megvalósításra. Az OTKA támogatásáért a szerzők köszönetüket fejezik ki.

Ajánlás: A cikk szerzői, szakmai és baráti tiszteletük jeléül, sok szeretettel ajánlják tanulmányukat Pap Ildikónak, az MTM Embertani Tár vezetőjének, 60. születésnapja alkalmából.

Irodalom

- Amin, Y., Shakat, A., Mian, B.A. (2004): Intracranial manifestations of tuberculosis – an imaging study. *Biomedica*, 20:1–4.
- Aufderheide, A.C., Rodríguez-Martín, C. (1998): *The Cambridge Encyclopedia of Human Paleopathology*. Cambridge University Press, Cambridge. pp. 478.
- Baker, B.M. (1999): Early manifestations of tuberculosis in the skeleton. In: Pálfi, Gy., Dutour, O., Deák, J., Hutás, I. (Eds). *Tuberculosis: Past and Present*. Golden Book – TB Foundation, Budapest – Szeged, pp. 301–311.
- Bartels, P. (1907): Tuberculose in der Jüngerer Steinzeit. *Archiv für Anthropologie*, 6: 243–255.
- Beatty, G.L., Russell, C.A. (1940): Tuberculosis of the flat bones of the vault of the skull. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 22: 207–210.
- Blondiaux, J., Hedouin, V., Chastanet, P., Pavaut, M., Moyart, V., Flipo, R-M. (1999): Epidemiology of tuberculosis: A 4th to 12th c. AD picture in 2498-skeleton series. In: Pálfi, Gy., Dutour, O., Deák, J., Hutás, I. (Eds) *Tuberculosis: Past and Present*. Golden Book – TB Foundation, Budapest – Szeged, 509–521.

- Boros-Major, A., Bóna, A., Lovász, G., Molnár, E., Marcsik, A., Pálfi, Gy., Márk, L. (2011): New perspectives in biomolecular paleopathology of ancient tuberculosis: a proteomic approach. *Journal of Archaeological Science*, 38: 197–201.
- Brisse, S., Supply, P., Brosch, R., Vincent, V., Gutierrez, M.C. (2006): "A reevaluation of *M. prototuberculosis*": Continuing the debate. *PLoS Pathog.*, 2(9): e95.
- Brosch, R., Gordon, S.V., Marmiesse, M., Brodin, P., Buchrieser, C., Eiglmeier, K., Garnier, T., Gutierrez, C., Hewinson, G., Kremer, K., Parsons, L.M., Pym, A.S., Samper, S., van Soolingen, D., Cole, S.T. (2002): A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, 99/6: 3684–3689.
- Cole, S.T., Brosch, R., Parkhill, J. (1998): Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature*, 393: 537–544.
- Dabernat, H., Crubézy, É. (2010): Multiple bone tuberculosis in a child from predynastic Upper Egypt (3200 BC). *International Journal of Osteoarchaeology*, 20(6): 719–730.
- Diyora, B., Kumar, R., Modgi, R., Sharma, A. (2009): Calvarial tuberculosis: A report of eleven patients. *Neurology India*, 57(5): 607–612.
- Donoghue, H.D., Spigelman, M., Zias, J., Gernaey-Child, A.M., Minnikin, D.E. (1998): *Mycobacterium tuberculosis* complex DNA in calcified pleura from remains 1400 years old. *Letters in Applied Microbiology*, 27: 265–269.
- Donoghue, H.D. (2008): Paleomicrobiology of Tuberculosis. In: Raoult, D., Drancourt, M. (Eds) *Paleomicrobiology*. Springer, 75–99.
- Dutour, O., Pálfi, Gy., Brun, J.P., Bérato, J., Paniel, M., Haas, C.J., Zink, A., Nerlich, A.G. (1999): Morphological, paleoradiological and paleomicrobiological study of a French medieval case of tuberculous spondylitis with cold abscess. In: Pálfi, Gy., Dutour, O., Deák, J., Hutás, I. (Eds) *Tuberculosis: Past and Present*. Golden Book – TB Foundation, Budapest – Szeged, 393–400.
- Dutour, O., Signoli, M., Pálfi, Gy. (1998): How can we reconstruct the epidemiology of infectious diseases in the past? In: Greenblatt, C.L. (Ed.) *Digging for pathogens. Ancient emerging diseases - their evolutionary, anthropological and archaeological context*. Balaban Publishers, Rehovot, pp. 241–263.
- Fletcher, H.A., Donoghue, H.D., Holton, J., Pap, I., Spigelman, M. (2003): Widespread occurrence of *Mycobacterium tuberculosis* DNA 18–19th Century Hungarians. *Am. J. Phys. Anthropol.*, 120: 144–152.
- Gernaey, A.M., Minnikin, D.E., Copley, M.S., Ahmed, A.M.S., Robertson, D.J., Nolan, J., Chamberlain, A.T. (1999): Correlation of the occurrence of mycolic acids with tuberculosis in an archaeological population. In: Pálfi, Gy., Dutour, O., Deák, J., Hutás, I. (Eds) *Tuberculosis: Past and Present*. Golden Book – TB Foundation, Budapest – Szeged, pp. 273–282.
- Gutiérrez, M.C., Brisse, S., Brosch, R., Fabre, M., Omais, B., Marmiesse, M., Supply, P., Vincent, V. (2005): Ancient Origin and Gene Mosaicism of the Progenitor of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog.*, 1(1): e5.
- Haas, C.J., Zink, A., Molnár, E., Szeimes, U., Reischl, U., Marcsik, A., Ardagna, Y., Dutour, O., Pálfi, Gy., Nerlich, A.G. (2000): Molecular evidence for different stages of tuberculosis in ancient bone samples from Hungary. *Am. J. Phys. Anthropol.*, 113: 293–304.
- Hershkovitz, I., Donoghue, H.D., Minnikin, D.E., Besra, G.S., Lee, O.Y.-C., Gernaey, A.M., Galili, E., Eshed, V., Greenblatt, C.L., Lemma, E., Bar-Gal, G.K., Spigelman, M. (2008): Detection and Molecular Characterization of 9000-Year-Old *Mycobacterium tuberculosis* from a Neolithic Settlement in the Eastern Mediterranean. *PloS One*, 3(10): e3426.
- Hershkovitz, I., Greenwald, C.M., Latimer, B., Jellema, L.M., Wish-Baratz, S., Eshed, V., Dutour, O., Rothschild, B.M. (2002): *Serpens Endocrania Symmetrica* (SES): A new term and a possible clue for identifying intrathoracic disease in skeletal populations. *Am. J. Phys. Anthropol.*, 118: 201–216.
- Hunt, D.R., Albanese, J. (2005): History and Demographic Composition of the Robert J. Terry Anatomical Collection. *Am. J. Phys. Anthropol.*, 126: 406–417.
- Józsa, L. (2006): *Paleopathologia. Elődeink betegségei*. Semmelweis Kiadó, Budapest. pp.180.

- Kappelman, J., Alçiçek, M.C., Kazanci, N., Ozkul, M., Schultz, M., Sen, S. (2008): First Homo erectus from Turkey and implications for migrations into temperate Eurasia. *Am. J. Phys. Anthropol.*, 135: 110–116.
- Kelley, M.A., El-Najjar, M.Y. (1980): Natural variation and differential diagnosis of skeletal changes in tuberculosis. *Am. J. Phys. Anthropol.*, 52: 153–167.
- Kelley, M.A., Micozzi, M.S. (1984): Rib lesions in chronic pulmonary tuberculosis. *Am. J. Phys. Anthropol.*, 65: 381–386.
- Maczel, M. (2003): *‘On the Traces of Tuberculosis. Diagnostic criteria of tuberculosis affection of the human skeleton and their application in Hungarian and French anthropological series.* PhD Thesis, University of Szeged - University of La Méditerranée, pp. 263 (TTK-49/2004)
- Marcsik, A. (1972): Diagnose einer Generalisierten TBC-Erkrankung auf einen AWARENZEITLICHEN Skelett. *Anthrop. Közl.*, 16: 99–103.
- Marcsik, A., Molnár, E., Ósz, B., Donoghue, H., Zink, A., Pálfi, Gy. (2009): Adatok a lepra, tuberculosis és syphilis magyarországi paleopatológiájához. *Folia Anthropologica*, 8: 5–34.
- Marudanayagam, A., Gnanadoss, J.J. (2006): Multifocal skeletal tuberculosis. *The Iowa Orthopaedic Journal*, 26: 150–153.
- Ménard, V. (1888): *Tuberculose vertébrale.* Asselin et Houzeau, Paris.
- Molnár, E., Hüber, Z., Tatai, R., Szigeti, M., Márk, L., Donoghue, H.D., Minnikin, D.E., Besra, G.S., Lee, O.Y.-C., Pálfi, Gy. (2010): Mycobacterial infections in an 8th century osteoarchaeological series from Hungary. In: *18th European Meeting of the Paleopathology Association. Program and Abstracts.* Vienna, Austria. 172.
- Molnár, E., Pálfi, Gy. (1994): Probable cases of skeletal infections in the 17th century anthropological series of Bácsalmás (Hungary). *Acta Biologica Szeged.*, 40: 117–133.
- Mostowy, S., Cousins, D., Brinkman, J., Aranaz, A., Behr, M.A. (2002): Genomic deletions suggest a phylogeny for the Mycobacterium tuberculosis complex. *J. Infect. Dis.*, 186: 74–80.
- Murray, R.O. (1953): Observations on Cystic Tuberculosis of Bone. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 47: 133–138.
- Ortner, D.J. (1999): Paleopathology: Implications for the history and evolution of tuberculosis. In: Pálfi, Gy., Dutour, O., Deák, J., Hutás, I. (Eds), *Tuberculosis: Past and Present.* Golden Book – TB Foundation, Budapest – Szeged, pp. 253–261.
- Ortner, D.J. (2003): *Identification of pathological conditions in human skeletal remains.* Academic Press, New York. pp. 645.
- Ortner, D.J. (2008): Differential diagnosis of skeletal lesions in infectious disease. In: Pinhasi, R., Mays, S. (Eds) *Advances in Human Palaeopathology.* John Wiley & Sons Ltd, Chichester; 191–214.
- Pap, I., Józsa, L., Repa, I., Bajzik, G., Lakhani, S.R., Donoghue, H.D., Spigelman, M. (1999): 18–19th century tuberculosis in naturally mummified individuals (Vác, Hungary). In: Pálfi, Gy., Dutour, O., Deák, J., Hutás, I. (Eds) *Tuberculosis: Past and Present.* Golden Book – TB Foundation, Budapest – Szeged, pp. 419–428.
- Pap, I., Kustár, Á., Bernert, Zs., Szikossy, I., Donoghue, H.D., Spigelman, M., Hershkovitz, I., Kristóf, L., Barta, M., Pálfi, Gy. (2002): Paléopathologie rachidienne de deux momies du XVIIIe s. In: Bérato, J. (Ed.) *Centre Archéologique du Var*, 2001, Toulon, France, 40–42.
- Parsons, L.M., Brosch, R., Cole, S.T., Somoskövi, Á., Loder, A., Bretzel, G., Van Soolingen, D., Hale, Y.M., Salfinger, M. (2002): Rapid and simple approach for identification of Mycobacterium tuberculosis complex isolates by PCR-based genomic deletion analysis. *J. Clin. Microbiol.*, 40: 2339–2345.
- Pálfi, Gy. (2002): Paleoepidemiological reconstruction of tuberculosis, with particular attention to Europe. In: Bennike, P., Susanne, C. (Eds) *Biennial Books of EAA*, 2: 193–210.
- Pálfi, Gy., Ardagna, Y. (2002): Gerincbetegségek és tuberkulózis a török hódoltság korából. Bácsalmás-Óalmás (Bácsalmás-Homokbánya) 16–17. századi antropológiai leletgyűjtés fontosabb paleopatológiai adatai. In: Gerelyes, I., Kovács, Gy. (Eds) *A hódoltság régészeti kutatása.* Opuscula Hungarica III., Magyar Nemzeti Múzeum, Budapest, pp. 237–244.

- Pálfi, Gy., Marcsik A. (1999): Palaeoepidemiological data of tuberculosis in Hungary. In: Pálfi, Gy., Dutour, O., Deák, J., Hutás, I. (Eds) *Tuberculosis: Past and Present*. Golden Book – TB Foundation, Budapest – Szeged, pp. 531–540.
- Pálfi, Gy., Dutour, O., Deák, J., Hutás, I. (1999, Eds): *Tuberculosis: Past and Present*. Budapest-Szeged: Golden Book Publisher - Tuberculosis Foundation: pp. 608.
- Roberts, C., Lucy, D., Manchester, K. (1994): Inflammatory lesions of ribs: an analysis of the Terry Collection. *Am. J. Phys. Anthropol.*, 95: 169–182.
- Salo, W.L., Aufderheide, A.C., Buikstra, J., Holcomb, T.A. (1994): Identification of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in a pre-Columbian Peruvian mummy. *Proceedings of National Academy of Science*, 91: 2091–2094.
- Schultz, M. (1999): The role of tuberculosis in infancy and childhood in prehistoric and historic populations. In: Pálfi, Gy., Dutour, O., Deák, J., Hutás, I. (Eds) *Tuberculosis: Past and Present*. Golden Book – TB Foundation, Budapest – Szeged, pp. 501–507.
- Spigelman, M., Lemma, E. (1993): The use of polymerase chain reaction (PCR) to detect *Mycobacterium tuberculosis* in ancient skeletons. *International Journal of Osteoarchaeology*, 3: 137–143.
- Sorrel, É., Sorrel-Dejcrine, Y. (1932): *Tuberculose osseuse et ostéo-articulaire*. Vol. 1–3, Masson, Paris: pp. 515.
- Yalniz, E., Pekindil, G., Aktas, S. (2000): Atypical tuberculosis of the spine. *Yonsei Medical Journal*, 41(5): 657–661.
- World Health Organisation (2010): *Global Tuberculosis Control 2010*. WHO Report, World Health Organisation, Geneva, pp. 218.
- Zink A., Molnár, E., Motamedi, N., Pálfi, Gy., Marcsik, A., Nerlich, A.G (2007) Molecular history of tuberculosis from ancient mummies and skeletons. *Int. J. Osteoarchaeol.*, 17: 380–391.

Levelezési cím: Pálfi György
Mailing address: Szegedi Tudományegyetem
 TTIK, Embertani Tanszék
 6722 Szeged
 Egyetem u. 2.
 Hungary
 palfigy@bio.u-szeged.hu

