

# מחלתו של איוב

תקציר:

בשנת 1966, דיווחו Davis וחב' בכתב העת Lancet על מחלה אימונולוגית חדשה שהתאפיינה במורסות סטפילוקוקיות "קרורות" (כלומר ללא סימני דלקת קלאסיים) וקראו למחלה "תסמונת איוב", מבלי שיביאו בחשבון את המשמעות הפסיכולוגית הקשה של כינוי זה על החולים ובני משפחותיהם. בהמשך התגלה שלחולים בתסמונת יש גם ערכים גבוהים של IgE. בתנ"ך נקראת מחלתו של איוב "שחין רע". Davis וחב' קראו לתסמונת על שם איוב, כפי הנראה, בגלל שבתרגום הקלאסי של התנ"ך לאנגלית (תרגום "המלך ג'יימס") המלה שחין תורגמה כ"מורסה", אך למעשה, המונח שחין מתייחס למחלת עור באופן כללי כלומר ל"דרמטיטיס" (לדברי חז"ל, "עשרים וארבעה מיני שחין הם"). לפיכך, הייחוס של מחלתו של איוב (מחלה נרכשת) לחוסר אימונולוגי גנטי של ילדים איננו מבוסס. אני ממליץ לנטוש לחלוטין את הכינוי "תסמונת איוב" ולקרוא למחלה על פי הבסיס הגנטי שלה, לדוגמה מחלת STAT3 או מחלת DOCK8.

בן ציון גרטי

מרפאה לאלרגיה ואימונולוגיה,  
מרכז שניידר לרפואת ילדים בישראל,  
פתח תקווה

מילות מפתח:

תסמונת איוב; מחלות חסר אימונולוגי; שחין; מורסות קרות; יתר-IgE.  
Job Syndrome; Immunodeficiency; Shin; Cold abscesses; Hyper IgE

KEY WORDS

## הקדמה

ספר איוב עוסק בסוגיה שמטרידה מאז ומתמיד את האדם המאמין והיא "צדיק ורע לו". סיפור המסגרת ידוע. על מנת להעמיד בניסיון את אמונתו, הצדיק איוב הוכה באסונות כלכליים (אובדן רכשו), משפחתיים (ילדיו נפטרו) ובריאותיים (מחלת עור קשה). תיאור מחלתו של איוב מתומצת, אך מכיל מרכיבים של פרשת חולה (case report) דרמטולוגי קלסי. "ויך (השטן) את איוב בשחין רע, מכף רגלו ועד קודקודו ויקח לו חרש להתגרד בו, והוא יושב בתוך האפר" (איוב ב' ז'). האבחנה: שחין; דרגת החומרה – רע; שטח הגוף הנגוע – מכף רגלו עד קודקודו; הסתמנות קלינית – גרד עז שמצריך אמצעי מכאני על מנת להתגרד; "אפר" – אולי תרופה מקובלת לטיפול במחלת עור, וייתכן שהתיאור "הוא יושב בתוך אפר" משמעותו שהוא נמצא בבידוד, מחוץ ליישוב, במזבלה, מחשש שמחלתו מדבקת. בהמשך הטקסט המקראי יש עוד שתי התייחסויות של איוב למחלתו: "לבש בשרי רימה וגוש עפר, עורי פגע וימאס" (איוב ז' ה') ו"עורי שחר מעלי" (איוב ל', ל'). ההנחה של המחקר המודרני, של אחדים מחכמי התלמוד ושל הרמב"ם (מורה נבוכים חלק ג' פרק כב'), היא שאיוב לא היה אישיות מציאותית אלא המצאה ספרותית: "איוב לא היה ולא נברא אלא משל היה" (בבא בתרא ט"ו). הנחה זו מתבססת, בין היתר, על הבדלי הסגנון והאיכות בין סיפור המסגרת הפשטני (בפרוזה), המכיל מרכיבים אגדתיים, לבין הטקסט הפיוטי-פילוסופי. אולם הדבר איננו גורע מהרצון להבין מה הייתה מחלתו של איוב, שכן, קרוב לוודאי, התיאור נובע ממחלה ספציפית שנצפתה על ידי מחבר הספר, ותוארה תיאור אלמותי.

## מה הייתה מחלתו של איוב?

היו ניסיונות רבים לזהות את מחלתו של איוב עם מחלה עכשווית מוכרת. הוצעו מחלות שונות כגון צרעת, עגבת,

אבעבועות שחורות, ועוד. אולם לפי דעת, תיאוריות אטיולוגיות אילו אינן מתאימות למחלה. אני סבור, כי התיאור שבספר איוב מתאים יותר לגרדת (scabies) או לדלקת עור אטופית (adult onset atopic dermatitis).

מחלת "השחין" מוזכרת לעיתים קרובות בתנ"ך ובתלמוד, ומוזכרת בעיקר כמכת מצרים השישית. גם שם היא מוזכרת בהקשר לאבק ופיח: "ויקחו (משה ואהרן) את פיח הכבשן, ויעמדו לפני פרעה, ויזרוק אותו משה השמימה. ויהי שחין אבעבועות פרח באדם ובבהמה. ולא יכלו החרטומים לעמוד לפני משה מפני השחין. כי היה שחין בחרטומים ובכל מצרים" (שמות ט', י'-י"א). לפי תיאור זה, מחלת השחין היא מחלת שלפוחית שפוגעת בני אדם וגם בבעלי חיים.

בשנת 2002 פרסם Ben-Noun [1] מאמר בכתב העת "הרפואה", ובו הוא מציע לזהות את השחין כגחלת (anthrax). לפי התיאוריה הזו, במכת מצרים השישית משה זרק לאוויר "פיח כבשן" שהכיל נבגים של גחלת [1].

חולה מפורסם אחר שחלה בשחין ושמחלתו הייתה אנושה הוא מלך יהודה חזקיהו. בספר דברי הימים מסופר "בימים ההם חלה חזקיהו עד למות" (דברי הימים ב' – ל"ב, כ"ד). הנביא ישעיהו, שהתגלה כרופא מחונן, ריפא אותו על ידי שימוש בתמצית (?) תאנים ויאמר ישעיהו "קחו דבלת תאנים ויקחו וישמו על השחין ויחי" (מלכים ב', כ"ז) ושוב בספר ישעיהו "ויאמר ישעיהו: ישאו דבלת תאנים וימרחו על השחין ויחי" (ישעיהו ל"ח כ"א).

יש שזיהו את מחלת השחין עם מחלת הצרעת (leprosy), כפי שמופיע בתרגום השבעים ליוונית ובכתבי יוסף בן מתתיהו (קדמוניות היהודים" ג', 4-261). בתלמוד מתואר חולה מוכה שחין שאיבד את אבריו, כפי שקורה במקרים מתקדמים של צרעת; "אמרו עליו על נחום איש גם – זו, שהיה סומא משתי עיניו, גידם משתי ידיו, קיטע משני רגליו וכל גופו מלא שחין והיה מוטל בבית רעוע ורגלי מיטתו מונחים בספלים של מים כדי שלא יעלו עליו נמלים" (בבלי תענית, כ"א-ע"א). כמו כן

לגילוי של Buckley ו'חב' [3] לגבי רמות ה-IgE הגבוהות הייתה חשיבות גדולה, מאחר שהיא נתנה בידי הקלינאים ממצא מעבדה אבחוני בעל סגוליות גבוהה (אך בעל רגישות בינונית בלבד). עדיין קיים קושי, לעיתים, להבחין בין דרמטיסיס אטופית לבין תסמונת Hyper IgE. רמות ה-IgE בנסיוב בחולים תסמונת Hyper IgE עשוי להגיע למספרים אסטרונומיים של 100,000 יחידות/מ"ל ויותר, כלומר פי 1,000 מהערכים התקינים בדם. לעלייה זו אין תקדים במערכות ביולוגיות. כמו כן, רמות ה-IgE אינן קשורות לפתוגנזה של המחלה, אלא תוצר לוואי להפרעה ברגולציה של המערכת האימונולוגית.

בשנים הבאות ניסו למצוא את הגורם הגנטי למחלה, אך ללא הצלחה. הדבר נבע, בין היתר, מהכללת הלוקים בתסמונת Hyper IgE עם תורשה דומיננטית ותורשה רצסיבית תחת קורת גג אחת, מבלי להבחין כי אלו הן שתי מחלות שונות.

בשנת 2006 דיווח החוקר היפני מניגישי על מוטציה הומוזיגוטית בגן TYK2 במשפחה עם הסתמנות קלינית של תסמונת Hyper IgE זיהומים במיקובקטריה [4]. שנה לאחר מכן הוא גילה את השינוי הגנטי שאחראי לרוב חולי תסמונת ה-IgE בעלי תורשה דומיננטית, מוטציה בגן של STAT3 [5], האחראי, כפי שהתברר מאוחר יותר, גם לירידה במספר הלימפוציטים מתת הקבוצה TH17.

התגלית התקבלה בתחילה בחוסר אמון מסוים בקהילת האימונולוגים, אך זמן קצר לאחר מכן אישור הולנד ו'חב' [6] מה-NIH את הממצא של מניגישי. בהמשך התגלה כי הצורה הרצסיבית של Hyper IgE syndrome נגרמת לרוב בעקבות מוטציה בגן DOCK8 [7]. לאחרונה פורסם בנוסף דיווח על מספר משפחות עם מוטציה נדירה יותר הגורמת למחלה רצסיבית, משפחות מטוניס, ממרוקו ומתורכיה עם מוטציה בגן PGM3 [8], ומספר משפחות מישראל (מגסר אֶזֶרְקָא) ומתורכיה עם מוטציה ב-ZNF341 [9].

## מה הקשר בין מחלות אלו למחלתו של איוב?

מדוע קשרו Davis ו'חב' [2] בין המחלה האימונולוגית-פדיאטרית למחלתו של איוב?

בתרגום הקלסי של התנ"ך לאנגלית, שתורגם על ידי צוות מלומדים שמינה המלך האנגלי ג'יימס הראשון במאה ה-16 (הידוע "כתנ"ך של המלך ג'יימס"), השם שחין תורגם ל-boils שמשמעותו בסלנג האמריקאי העכשווי "מורסות". אם כן, לפי התרגום האנגלי, מחלתו של איוב היא מחלה זיהומית המאופיינת ב"מורסות" מרובות. אולם תיאוריה זו איננה מתאימה למחלות האימונולוגיות הגנטיות המוכרות לנו כיום, הן בגלל גיל ההופעה והן בגלל הגרד, שהיה התלונה הדומיננטית בתיאור התנכ"י, ולא הזיהומים, שהם ההסתמנות הקלינית הדומיננטית בילדים החולים.

## לסיכום

המחלה שתוארה על ידי Davis ו'חב' [2] וכוונתה בשם "תסמונת איוב", אינה מחלה אחת, כי אם מקבץ של מספר מחלות גנטיות אימונולוגיות ספציפיות עם מאפיינים ייחודיים, הסתמנות בגיל הילדות, ורמות גבוהות של IgE.

מסופר שמוכי שחין נהגו לקבור את אבריהם שנשרו (בבלי כתובות כ'- ע'ב).

נראה שהמונח "שחין" היה שם כללי למחלות עור שונות. מקור המילה היא כנראה מארמית מלשון שחן שפרושו חם, כלומר זוהי מחלה דלקתית. רש"י פירש: "שחין – לשון חמימות והרבה יש במשנה "שנה שחונה". במספר מקומות במשנה ובתלמוד אכן מצויין שהמונח שחין מתייחס למחלות עור מאטילוגיות שונות. "איזה הוא שחין? לקה בעץ או באבן או בגפת או במי טבריא" (משנה נגעים ט', א'). ללמדך שחמי טבריה עלולים לגרום גם להחמרה של מחלות עור. סיכם את הנושא רבי יוסי: "שחן לי זקן מאנשי ירושלים, עשרים וארבע מיני שחין הן (תוספת א) (כתובות פ"ז, ה"א).

מחלת השחין לצורותיה השונות העלתה שאלות של טהרה ושל סכנת הדבקה. "ובשר כי יהיה בו בעורו שחין ונרפא. "והיה במקום השחין שאת לבנה או בהרת לבנה אדמדמת ונראה אל הכהן" (ויקרא י"ג-י"ח-י"ט). הכהן היה מחליט האם החולה החלים והאם יישב בהסגר קצר (7 ימים), או האם הוא טמא.

לפי התלמוד – חולה שחין חייב להיפרד מאשתו. שחין הוא אחד מארבעה מצבים שבהם כופים גט על בני הזוג גם את האדם חלה לפני הנישואין או לאחריהם. גם אם בני הזוג אינם מעוניינים בפרידה, אלא אם כן הוסכם בנוכחות עדים שלא יקיימו חיי אישות (כתובות ע"ז, א). למרות זאת, במקרה של אונס, האנס חייב לשאת את האישה "אפילו היא חוגרת, אפילו היא סימא ואפילו היא מוכת שחין" (כתובות פ"ג מ"ה). הפרוגנוזה של "שחין" במקרא ובעיקר "שחין רע" היא לרוב פסימית. כדברי הפרידה של משה לפני מותו, הוא מזהיר את עמו שבמידה ולא יצייתו למצוות האל הם ייענשו בעונשים רבגוניים, כולל "יככה ה' בשחין מצרים... אשר לא תוכל להירפא" (ויקרא כ"ח, כ"ז) ובהמשך "יככה ה' בשחין רע על הברכיים ועל השוקיים אשר לא תוכל להירפא מן רגלך ועד קודקודך" (דברים כח' לב).

## המונח "תסמונת איוב"

המונח "תסמונת איוב" הוכנס לספרות הרפואית המודרנית בשנת 1966 על ידי Davis ו'חב' [2]. הם תיארו שתי ילדות בנות שבע ותשע שנים, שחלו במחלה שהתאפיינה בעיקר במורסות "קרות", כלומר מורסות עם מיעוט תופעות דלקתיות מקומיות (כגון אודם, חום מקומי ורגישות), ומיעוט סימנים מערכתיים כללים. אומנם הילדות לקו גם בדלקות אוזניים ובדלקות ריאה, אך מספרם היה מועט יחסית לזיהומים בעור. המחברים ציינו, כי המחלה אינה דומה לתסמונת חוסר חיסוני מוכרת. בסוף המאמר החברים מדגישים, שהופעתן מעוררת הרחמים של החולות והתחלואה החוזרת של מורסות בעור, עשויה להתאים לאבחנה של "תסמונת איוב".

בשנת 1972 פרסמו Buckley ו'חב' [3] תסמונת דומה. לחולים היה מאפיין אימונולוגי חדש – רמות גבוהות (< 2000 יחידות/מ"ל) של האימונוגלובולין IgE. לפיכך, המחלה נקראה hyper IgE syndrome ותקופה קצרה תסמונת Buckley, אך כינוי זה לא החזיק מעמד ובספרות הרפואית חזרו למינוח "תסמונת איוב".

**מחבר מכותב: בן ציון גרטי**  
 רחוב אריה דיסנציק 10, תל אביב  
**טלפון:** 03-6472489  
**פקס:** 03-9253913  
**דוא"ל:** gartyb@gmail.com

עקב המועקה הקשה המתלווה לשם התנכ"י, המגבלות המובנות ביכולתנו לפענח מונחים רפואיים עתיקים, והדמיון הקלוש בין התיאור התנכ"י לבין המחלות האימונולוגיות הפדיאטריות, מומלץ להשאיר את "מחלתו של איוב" לכתבי הקודש ולהימנע משימוש במונח זה. ●

### ביבליוגרפיה

1. Ben-Noun L, Characteristics of anthrax: its description and biblical name-Shehin. *Harefuah* 2002; 141 Spec No:4-6: 124. [Hebrew]
2. Davis SD, Schaller J & Wedgwood RJ, Job's Syndrome. Recurrent, "cold", staphylococcal abscesses. *Lancet* 1966; 1: 1013-5.
3. Buckley R, Wray B & Belmaker E, Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics* 1972; 49: 59-70.
4. Minegishi Y, Saito M, Morio T & al, Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. *Immunity* 2006; 25: 745-55.
5. Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S & al, Dominant negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature* 2007; 448: 1058-62.
6. Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ & al, STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med* 2007; 357: 1608-19.
7. Boss AC, Hagl B, Schlesinger A & al, Atopic dermatitis, STAT3- and DOCK8- hyper-IgE syndromes differ in IgE-based sensitization pattern. *Allergy* 2014; 69: 943-53.
8. Sassi A, Lazaroski S, Wu G & al, Hypomorphic homozygous mutations in phosphoglucomutase 3 (PGM3) impair immunity and increase serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1410-1419, 1419.e1-e13.
9. Frey-Jakobs S, Harberger JM, Fliegau M & al, ZNF341 controls STAT3 expression and thereby immunocompetence. *Sci Immunol* 2018. (In press)

### כרוניקה

## רופאים כרתו שאת (Tumor) מפיו של ילד ומצאו בה 526 שיניים



דוגמת חבלה לשיניים. הילד החלים במהירות ושוחרר כעבור שלושה ימים [https://www.reuters.com/article/us-india-oddly-teeth-idUSKCN1US1TR?utm\\_campaign=trueAnthem%3A+ Trending+ Content&utm\\_content=5d448e2c08fd96000181d6c8&utm\\_medium=trueAnthem&utm\\_source=twitter](https://www.reuters.com/article/us-india-oddly-teeth-idUSKCN1US1TR?utm_campaign=trueAnthem%3A+ Trending+ Content&utm_content=5d448e2c08fd96000181d6c8&utm_medium=trueAnthem&utm_source=twitter).

איתן ישראלי

ילד בן 7 מצ'ונאי, הודו, הגיע לבית החולים עם שאת טבה (benign) של 200 גרם בלסתו התחתונה. ההורים דיווחו, כי הילד לקה בשאתות בפה מגיל שלוש שנים. הרופאים ניתחו את הילד וכרתו את השאת מפיו. להפתעתם, הם מצאו בה 526 שיניים בגדלים שונים שלא בקעו. הרופאים מדווחים, כי מספר כזה של שיניים שלא בקעו הוא שיא עולמי. מצב זה של שאתות בפה הוא גנטי, העלול להיגרם בהשפעת גורמים חיצוניים

### כרוניקה

## ריפוי בהקת (ויטיליגו) באמצעות גופרית



ולאחר 48 חודשים נרפאו לחלוטין. המטופל חי כבר 21 שנים מאז, ללא הישנות המחלה. החוקרים מציעים, כי ניתן לייחס את התופעה לפעילות גופרית דו-מימנית המעכבת שגשוג של לימפוציטים, לפעילות נוגדת חיידקים של חומצה פנטוטנית - שתי תרכובות הנוצרות מהגופרית - וכן לפעילות נוגדת החמצון של המלפפון הירוק. אכן ניסים ונפלאות מתרחשים בסין הארץ הנידחת, מתוך מעל מיליארד תושבים מקרה אחד של ריפוי בהקת... (Phytotherapy Res) (2019;33:1241).

איתן ישראלי

בהקת היא מחלה אוטואימונית הנגרמת בעקבות איבוד מלנוציטים בעור, אך המנגנון בבסיס התופעה אינו ברור. ליו חוב' משנחאי, סין, מדווחים על אדם בן 42 שנים שלקה בהקת בגיל שמונה שנים, שהחלה מתחת לברך והתפשטה לאזורים נרחבים בגב, בבית החזה ובבטן בשנים שלאחר מכן. ניסיונות לטיפול בחולה בבית חולים מקומי לא צלחו. בגיל 19 שנים החל האיש לטפל באזורי הבהקת על ידי מריחה באבקת גופרית על גבי פרוסות מלפפון ירוק. האיש סיפר כי תוך מספר ימים מתחילת הטיפול, חזר הצבען (פיגמנט) לשורשי השיער סביב האזור המטופל. לאחר 12 חודשים של טיפול מתמשך, אזורי הבהקת ברגליים, בגב ובבית החזה, החלו להיעלם,