

זרקור על רפואת העור: ממחקר בסיסי עד למיטת החולה

לב פבלובסקי
אמיליה חודק

מרכז רפואי רבין, פתח תקווה והפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב, רמת אביב

בגיליון הנוכחי, מובאים מאמרים מכל מחלקות העור בישראל המשקפים את המהפכה שחלה בתחום רפואת העור. ממקצוע תיאורי ברובו וצר, בעל מערך מצומצם יחסית של טיפולים מקומיים, הפכה הדרמטולוגיה למקצוע מגוון עם תתי-התמחויות ותחומי מחקר רבים, אשר הובילו לפריצות דרך בהבנת הפתוגנזה של מחלות העור ולפיתוח טיפולים חדישים.

לכוביזקי וחב' [7] מדווחים על חולה עם הצהבת השיער (קסנטוכרומיה) כהשפעת לוואי של טיפול בתמיסת מינוקסידיל וסוקרים שינויים בצבע השיער בעקבות טיפולים תרופתיים שונים. **קפלן וחב'** [8] מדווחים מקרה של לימפומה של העור מסוג מיקוזיס פונגואידס בפזור ייחודי של קווי בלשקו. כחלק מניסיון להבין את הפתוגנזה של המקרה בוצעה בדיקת ריצוף אקסומי מלא ונמצאה מוטציה סומטית בעור המעורב בלבד. מקרה זה מדגים איך הסתמנות לא שגרתית של מחלה יכולה לתרום להבנת המנגנון שלה. דרך נוספת לחקר מנגנון של התפתחות המחלה ואת התפקיד היחסי של גנטיקה וסביבה זה מחקרים בתאומים. בסדרת מקרים וסקירת ספרות של **דיאס-פולק וחב'** [9] מוצגים ממצאים בעור בארבעה זוגות תאומים זהים, וסקירת ספרות באשר למחקרי תאומים במקרים אלו.

ומה מקומה של מחלת עור בניהול חולה מורכב? שלושה דיווחים על פרשות חולים משלוש מחלקות עור שונות מדגישים את חשיבות המקצוע שלנו בחולים אלו. **סולומון כהן וחב'** [10] מדווחים על מטופלת מושתלת כבד שאובחנה תחילה כלוקה בצלוליטיס בעור הירך ובנגעים של סרטן עור שאינו מלנומה בעור הפנים. במשטח צאנק זוהה המחולל האמיתי, קריפטוקוק, ועוד בטרם נתקבלו תשובות מעבדה, תרבויות רקמה והיסטולוגיה, הוחל טיפול נוגד-פטרט מהיר. **רייבר וחב'** [11] מדווחים על פרשת חולה אשר סבלה מתחלואה נלווית רבה, לרבות אי ספיקת כליות כרונית ושהתייצגה עם כיבים כרוניים קשיי ריפוי בגפיים התחתונים. המטופלת עברה ביופסיית עור אשר הדגימה ממצאים היסטופטולוגיים המתאימים לקלציפילקסיס. פרשת החולה מדגישה את הצורך בביופסיית עור לאבחון כיבים כרוניים.

אוטואימונית שכיחה – בחולה בן 78 שנים, לאחר כישלון טיפולים רבים המקובלים למחלה זו, וטיפול באומליזומאב (נוגדן חד שבטי ל-IgE) הביא לנסיגה דרמטית ומהירה במחלתו. סקירה של **רוזנבלט וזיו** [4] עוסקת בפוטנציאל של טיפולים ביולוגיים לדרמטוזות אוזינופיליות. מדובר בקבוצת מחלות לא שכיחות המאופיינות בתסנין אוזינופילי ניכר בעור. בסקירה נבדקו קשרים בין התרופות Etanercept, Ustekinumab, Infliximab, Adalimumab לבין דרמטוזות אוזינופיליות, ונמצא כי בחלק מהלוקים בדרמטוזות אוזינופיליות עשויות תרופות אלו להעניק טיפולים מוצלחים, בעוד שבקרב חולים מסוימים תרופות אלו משרות את התפתחות המחלה [5].

לא אחת מובילה יד המקרה למציאת גישות טיפוליות חדישות. כך גם התגלית האקראית על מעכב JAK שניתן כטיפול לספחת במסגרת מחקר קליני, אשר הוביל במפתיע לצמיחת שיער בחולה עם קרחת סגלגלה קשה. קרחת סגלגלה היא מחלה דלקתית שבצורותיה הקשות גורמת לחסר מוחלט של השיער בעור הקרקפת או בכל הגוף, ועד היום לא נמצא לה טיפול יעיל. בגיליון זה, **רמות וזלוטוגורסקי** [6] סוקרים את המחקרים המעבדתיים והקליניים המצביעים על יעילות הטיפול במעכבי JAK כטיפול בקרחת סגלגלה, מתוך תקווה שטיפול זה יאושר בעתיד הלא רחוק על ידי רשויות הבריאות השונות. בהמשך הגיליון מובאות מספר פרשו חולים שניתן ללמוד מהן על הרב-גוניות של המקצוע שלנו.

נפתח את הגיליון בסקירה של **סמואלוב ושפרכר** [1] אשר מדגימה כיצד התקדמות במחקר בסיסי הביאה להבנה של תפקיד המרכיבים השונים של האפידרמיס ביצירת המחסום האפידרמי וחשיבותו בפתוגנזה של דרמטיטיס אטופית. במחלה נפוצה זו קיימת הפרעה במרכיבים רבים של המחסום האפידרמי, לרבות בחלבונים הממוקמים בשכבות העליונות של האפידרמיס (בעיקר בפילגרין ובמטבוליזם שלו), בהרכב ומטבוליזם השומנים הבין תאיים, בקשרים בין-תאיים ובתהליך קילוף העור (desquamation).

המהפכה שחלה בטיפולים של מחלות העור מודגמת בסקירתם של **מימוני ובאום** [2] אודות ריטוקסימאב כטיפול בפמפיגוס. עד לאחרונה חולים הסובלים ממחלה אוטואימונית קשה זו נאלצו לקבל טיפול ממושך בסטרואידים מערכתיים שכידוע כרוך בהשפעות לוואי רבות. ריטוקסימאב, נוגדן חד שבטי (מונוקלונלי) כנגד תאי CD20, מביא למוות תאי מתוכנת (אפופטוזיס) של תאי B ובעקבות כך לירידה בייצור נוגדנים. בשנים האחרונות, גוברות העדויות בספרות על היעילות הרבה והבטיחות של הטיפול בריטוקסימאב במחלת הפמפיגוס. בסקירה זו מובאות העבודות העיקריות מהעולם וכן מוצג הניסיון הישראלי בטיפול זה.

לצד ריטוקסימאב, הוכנסו בשנים האחרונות לשימוש בתחומי הרפואה השונים טיפולים ביולוגיים רבים. **נוימרק וחב'** [3] מדווחים על חולה בבולוס פמפיגואיד – מחלת שלפוחיות

מילות מפתח:
דרמטולוגיה; רפואת עור; ריטוקסימאב; סטרואידים מערכתיים.

Key words:
Dermatology;
Rituximab;
Systemic steroids.

מחבר מכותב: לב פבלובסקי
 מערך לרפואת עור
 מרכז רפואי רבין, פתח תקווה
 זאב ז'בוטינסקי 39
 פתח תקווה
טלפון: 03-9377160
דוא"ל: levp@cclalit.org.il

תחלואת הבסיס [13].
 אנו תקווה שגיליון מיוחד זה, המאפשר הצצה לעולם התוכן העכשווי של מקצוע הדרמטולוגיה, בשימת דגש על תרומת המחקר הרפואי-מדעי בישראל, ישפוך מעט אור על השינוי הגדול שחל בתחום בשנים האחרונות. ●

אלעטאונה וזבולונוב [12]
 מדווחים על חולה שאובחנה קלינית והיסטופתולוגית כלוקה בדמרטוזה נויטרופילית של כפות הידיים, ואבחנה זו הובילה לגילוי של ליקמיה לימפוציטית כרונית. פרשת חולה זו מדגימה את חשיבותם של הממצאים בעור בגילוי

ביבליוגרפיה

1. Samuelov L & Sprecher E, Atopic dermatitis as a primary epidermal disease: clinical implications. Harefuah, 2020; 159:43-48.
2. Mimouni D & Baum S, Rituximab for the treatment of pemphigus – a review of recent studies and the personal experience from the Rabin Medical Center and the Sheba Medical Center. Harefuah, 2020;159:31-33.
3. Neumark M, Tal Y, Zlotogorski A & Molho-Pessach V, Effective treatment for bullous pemphigoid with omalizumab. Harefuah, 2020;159:29-30.
4. Rozenblat M & Ziv M, Systemic review of eosinophilic dermatoses patients treated by TNF-α inhibitors and ustekinumab. Harefuah, 2020;159:34-37.
5. Rozenblat M, Cohen-Barak E, Dodiuk-Gad R & Ziv M, Wells' Syndrome Induced by Ustekinumab. Isr Med Assoc J. 2019 Jan;21(1):65.
6. Ramot Y & Zlotogorski A, JAK inhibitors for the treatment of alopecia areata. Harefuah, 2020;159:38-42.
7. Lyakhovitsky A, Warshavsky K, Ben Mordechai Y & al, Xanthotrichia (yellowing of the hair) due to Minoxidil treatment. Harefuah, 2020;159:6-10.
8. Kaplan Y, Sarig O, Rabinowitz T & al, Case report: Linear mycosis fungoides in a Blaschkoid distribution. Harefuah, 2020;159:25-28.
9. Dias-Polak D, Pam N, Khamaysi Z & Avitan-Hersh E, Dermatologic conditions in monozygotic twins. Harefuah, 2020;159:18-20.
10. Solomon-Cohen E, Didkovsky Y, Avni T & al, Disseminated cryptococcosis in a liver transplant recipient diagnosed by Tzanck smear. Harefuah, 2020;159:14-17.
11. Raiber S, Pam N, Khamaysi Z & al, At the bottom of the ulcer - the importance of a biopsy in diagnosing hard to treat ulcers. Harefuah, 2020; 159:21-24.
12. Alatawneh I & Zvulunov A, Neutrophilic dermatosis of the hands associated with chronic lymphocytic leukemia. Harefuah, 2020;159:11-13.
13. Goldberg I, Finkel O, Gat A & al, Concomitant occurrence of pyoderma gangrenosum and erythema nodosum in inflammatory bowel disease. Isr Med Assoc J. 2014 Mar;16(3):168-70.

כרוניקה

מחלת מלחמת המפרץ - תיאוריה מאוחדת



רבים, שבכולן דווח על פגיעה בתפקודי כבד. מצב זה העלה תיאוריה מאוחדת למחלה.
מאוסן וקרופט מציעים תיאוריה אשר לפיה ריבוי החיסונים, יחד עם חשיפה בו זמנית או מאוחרת יותר לפירידוסטיגמין, ו/או חשיפה לכימיקלים הפוגעים בכבד, עשויה להסביר את הפתוגנזה ואת ההתמשכות (האופי הכרוני) של תסמונת המפרץ. המנגנון המוצע כולל פגיעה בכבד עקב חשיפה לכימיקלים, יחד עם הצפה של תרכובות ויטמין A (רטינואידים) למחזור הדם, בריכוזים רעילים, והתוצאה היא היפרויטמינוזה מתמשכת. יש להוסיף כי התיאוריה קודמת הוצגה תסמונת מלחמת המפרץ כחלק מתסמונת ASIA, מאחר שהיא עונה לכל הקריטריונים של תסמונת זו. בתיאוריה זו הוצגה ההתאמה של תסמיני מלחמת המפרץ לרמת נוגדנים לסקוואלן בדם החיילים - אדז'ובנט שהיה כלול בתרכיבים שקיבלו החיילים, בין אם יצאו לחזית ובין אם נשאר מאחור (International J Environ Res 2019;16:111).

ההערכה היא, כי 25%-32% מוותיקי מלחמת המפרץ הראשונה בשנת 1991 עדיין לוקים במגוון תסמינים בריאותיים. התסמינים העיקריים המדווחים כוללים: כאב מתמשך, חולשת שריר-שלד, כאבי ראש, פגיעה ביכולת השכלית, שינויי מצב רוח, ותלונות רבות במערכות הגוף.
 רוב האירועים שלהם נחשפו החיילים בזמן המלחמה - והועלו השערות לגביהם בקשר הסיבתי למחלה - לא תועדו, וכללו חשיפה למספר רעלי עצבים ולתרופה פירידוסטיגמין-ברומיד, שניטלה על ידי החיילים כטיפול מונע לחשיפה אפשירת לגז העצבים סומן. חלק מהחיילים נטלו גם כלורוקוויין, תרופה נגד מלריה, אך ברוב המחקרים מדגישים את הקשר הסיבתי לקבלת חיסונים מרובים (שאוּלי פעלו בשילוב עם חשיפות אחרות) לקראת יציאה למלחמה במפרץ. אומנם חשיפות של חיילים לגזים, עשן או חומרים רדיואקטיביים, היו עלולות לגרום לתסמונת המפרץ, אך התסמונת הופיעה גם בחיילים שלא נשלחו למערכה במפרץ (אך קיבלו את החיסונים). התופעות של תסמונת מלחמת המפרץ חופפות מחלות אחרות דוגמת פיברומיאליגיה, תסמונת עייפות כרונית ורגישות לכימיקלים

איתן ישראלי