

# מחלות עור בתאומים זהים

תקציר:

מחקרים גנטיים בתאומים יכולים להצביע על השפעת בסיס גנטי או סביבתי של מחלות, ובכללן מחלות עור. בפרשות החולים שלפנינו מוצגים ממצאים בעור בארבעה זוגות תאומים זהים, ומובאת סקירת ספרות על מחקרי תאומים במקרים אלו.

דוד דיאס-פולק<sup>1</sup> זיאד חמאיסי<sup>1</sup>  
נדב פם<sup>1</sup> אמילי אביטן-הרש<sup>2,1</sup>  
<sup>1</sup>מחלקת עור, מרכז רפואי רמב"ם, חיפה  
<sup>2</sup>הפקולטה לרפואה, הטכניון, מכון טכנולוגי לישראל, חיפה

מילות מפתח:

תאומים זהים; גנים; המנגיומות; טרשת; שומות.  
:KEY WORDS  
Twins; Hemangioma; Nevus; Morphea; Lichen sclerosus

ובמשפחה בן דוד מצד האב עם המנגיומה על הפנים. בבדיקתם נצפו המנגיומות מורמות מעל פני השטח ומתחמות היטב על פני בית החזה לטרלית מימין וירך ימין בחלקה המכופף אצל אחד, ועל פני הקרקפת, גב מימין וירך שמאל בחלקה המכופף אצל השני. לנוכח ריבוי הנגעים, השניים השלימו גם סקירת על שמע (אולטרסאונד) של הבטן, ששלל הימצאות נגעים בכבד בשניהם.

## מפרשת חולות 2:

זוג תאומות זהות בנות שישה שבועות הופנו למרפאתנו בשל המנגיומות שהופיעו כשבוע לאחר הלידה. מהלך ההיריון תקין, התינוקות נולדו בניתוח חיתוך הדופן (קיסרי) בשבוע 35, כאשר באחת ידוע על רגורגיטציה קלה של המסתם הדו צניפי (מיטרלי) המחייבת מעקב בלבד. בבדיקתן נצפו המנגיומות על פני מצח וכתף ימין אצל אחת ועל פני הקרקפת, צוואר וגב אצל השנייה (תמונות 1א, 1ב). גם במקרה הזה השלימו השתיים סקירת על שמע (אולטרסאונד) של הבטן ששללה הימצאות נגעים בכבד בקרב שתיהן.

## מפרשת חולות 3:

שתי תאומות זהות בנות 11 שנים הופנו למרפאתנו בשל נגעים בעור שהופיעו מספר שנים קודם לכן. שתיהן בריאות בדרך כלל, מציגות התפתחות תקינה ומלבד האם הלוקה בספחת, ללא אנמנזה רפואית אישית או משפחתית ראויה לציון. לאחת תפרחת שהחלה על פני הגב בחלקו העליון לפני כארבע שנים, התפשטה מקומית וכן הופיעה בעכוזים, מלווה במעט גרד. בבדיקה הציגה על פני עור גב עליון ותחתון וכן העכוזים תפרחת עשויה קשריות ורבדים בקוטר כ-1 ס"מ בגוון ורדרד לבנבן, פניהם מדולדלים (אטרופיים) ומעט מבריקים (תמונה 1 ג). ביופסיה מאחד הנגעים התאימה לליכן סקלרוזוס ולאטרופיקוס (לס"א)<sup>1</sup> (lichen sclerosus et atrophicus). אחותה התאומה הציגה נגע בודד על פני הזרוע, מלווה במעט גרד שהופיע לפני כחמש שנים ומאז כמעט ולא השתנה. בבדיקתה על פני עור זרוע שמאל רובד ורדרד, מתוחם, בקוטר של כ-5 ס"מ, מבריק ומעט נוקשה למגע

<sup>1</sup>לס"א - ליכן סקלרוזוס ולאטרופיקוס.

## הקדמה

המודל של מחקרי תאומים ברפואה נשען על כך שתאומים מונוזיגוטיים חולקים במשותף כמעט 100% מרצפי הדנ"א, בעוד שתאומים דיזיגוטיים חולקים במשותף כ-50% [1]. על ידי השוואה של היארעות מחלות בזוגות תאומים מונוזיגוטיים אל מול זוגות תאומים דיזיגוטיים, ניתן לעמוד על השפעת המרכיב הגנטי לעומת השפעות אפיגנטיות וסביבתיות של מחלות שונות [1]. העובדה שלמחלות גנטיות עם מרכיב גנטי דומיננטי יש ביטוי פנוטיפי שונה בתאומים מונוזיגוטיים, מאפשרת לנו סביבת לנו מחקר ולימוד ייחודית על שינויים אפיגנטיים, שאינם משנים את רצף הדנ"א, אלא גורמים לשינוי בתהליך השעתוק ו/או ביטוי של גנים, ומהווים הסבר חלקי לשינויים הנ"ל [2]. בנוסף, מודל זה מאפשר לנו בחלק מהמקרים ללמוד על שינויים בביטוי גנים על ידי השפעות סביבתיות שאינן קשורות להורשה ועל האינטרקציה של גנים עם הסביבה [3].

רפואת העור היא ייחודית בכך שהפנוטיפ של מחלות עור נראה לעין ובעת הצורך נגיש לביופסיה. לפיכך, בשנים האחרונות באמצעות מחקרי תאומים הודגמו צורות ההורשה והמרכיבים הגנטיים במגוון רב של מחלות ושאתות בעור כדוגמת מלנומה, דרמטיטיס אטופית וספחת (פסוריאזיס) [1]. במחלות נוספות נמצא כי ביטוי המחלה בתאומים זהים שכיח יותר מתאומים שאינם זהים לדוגמה חטטת (אקנה), מחלות רקמת חיבור, סרקואידוזיס וליכן סקלרוזוס [4,1]. קרוב לוודאי שבעתיד, עם התקדמות האמצעים הטכנולוגיים בגנטיקה ובפרט באפיגנטיקה, נוכל להבין טוב יותר את הפתוגנזה של מחלות עור.

להלן מתוארות ארבע פרשות חולים, המציגים ממצאים בעור בתאומים זהים, ומובאת סקירת ספרות.

## מפרשות החולים

### מפרשת חולים 1:

זוג תאומים זהים בני ארבעה חודשים הופנו למרפאתנו בשל המנגיומות שהופיעו בסמוך ללידה והלכו וגדלו עם הזמן. ברקע: היריון ולידה תקינים, התאומים מחוסנים ומפותחים לגילם,

**תמונה 1:**

תמונות קליניות של תאומות עם המנגיומה וא,ב, תאומות עם לס"א ג) ומורפיאה (ד) ותאומות עם ריבוי שומות ה,ו)



(תמונה 1 ד), ביופסיה מהנגע התאימה למורפיאה. היות שהמשפחה הגיעה מאזור אנדמי לבורליה ממזרח אירופה, הושלמה סרולוגיה לבורליה שהייתה שלילית בשתייהן וכן לקולגנוגרם מלא שהיה שלילי אף הוא.

**מפרשת חולות 4:**

שתי תאומות זהות בנות 43 שנים הופנו למרפאתנו למעקב ממוחשב של נבוסים (nevuses) (תמונות 1 ה, 1 ו). ידוע על ספחת אצל האב והאח, ויש אנמנזה של חשיפה לשמש אם כי עתה מקפידות על הימנעות והגנה. שתייהן עברו בעבר סילוק של נבוסים (האחת שבעה והשנייה ארבעה נבוסים) ולא ידוע על אנמנזה אישית או משפחתית של מלנומה. בבדיקתן שתייהן הציגו ריבוי ניכר של שומות, מעל 100, וצולמו רפואית ומאז הן נמצאות במעקב במרפאתנו. לאחת מהן, שנחשפה לשמש גם באזורי גוף מוצנעים, התפתחו נבוסים גם באזורים אלה.

**דיון**

המנגיומה היא אחת השאתות השכיחות בילדות [5], ותוארה בשכיחות שווה בתאומים זהים ולא זהים [6,5]. המחקר הקליני הראשון בהמנגיומה של הילוד בתאומים נערך בשנת 1997 וכלל 118 זוגות תאומים [7]. נמצא בו, כי שיעור התאומים אשר לשניהם הייתה המנגיומה, דומה בתאומים מונוזיגוטיים ודיזיגוטיים, אך גבוה יותר בתאומות בנות, כמעט פי ארבעה יותר בהשוואה לתאומים בנים [7]. במחקר נוסף של Greco וחב' [6], שנבדקו בו 202 זוגות תאומים, אוששו ממצאים אלו. בנוסף נמצא במחקר, כי השכיחות עולה כשקיימת אנמנזה משפחתית של המנגיומות, וכן ככל שגיל הלידה צעיר יותר ומשקל הלידה נמוך יותר [6]. מחקרים אלה מדגימים, שהנטייה להמנגיומה אינה מורשת בתורשה מנדליאנית, אלא שהיא רבת-גורמים. בשני המקרים של המנגיומה בתאומים שהצגנו היו לשני התאומים המנגיומות מרובות. המנגיומות מרובות קיימות בכ-30% מהמקרים [5], אך שכיחות המנגיומות מרובות בתאומים אינה ידועה ולכן נדרש מחקר נוסף.

מעיד ככל הנראה על היעדר תורשה גנטית של מחלות אלה. מספר הנבוסים באדם מושפע הן מנטייה גנטית והן מגורמים סביבתיים כגון חשיפה לשמש, שימוש במכונות שיזוף וכדומה [12]. הבסיס הגנטי לריבוי שומות עדיין לא הובן במלואו. בתסמונת משפחתית שבה יש ריבוי שומות דיספלסטיות וכן סיכון מוגבר למלנומה, נמצאה מוטציה ב-CDKN2A ב-20%-30% מהחולים [14-15]. מחקר בתאומים יכול לשפוך אור על ההשפעה הגנטית לריבוי נבוסים, אך המחקרים שנעשו הם מועטים [14,12] ומייחסים את עיקר ההשפעה לחשיפה לשמש. במחקר שנבדק בו הקשר בין מספר הנבוסים והרקע הגנטי ב-172 זוגות תאומים, מתוכם 61 מונוזיגוטיים, נמצא כי עיקר ההשפעה היא זו של חשיפה לשמש וחשיפה לאור כחול בתקופת הינקות, ולא רקע גנטי, אך מספר הנבוסים בכל המטופלים שנבדקו היה קטן מ-50 [12]. במחקר נוסף שנערך באוכלוסייה הבריטית נטען, כי הרגלי החשיפה וההגנה משמש של תאומים זהים דומים מאוד, ולכן מספר השומות שלהם דומה אף הוא [14]. לעומת זאת, קבוצה אחרת טענה, כי מתאם מספר הנבוסים בתאומים מונוזיגוטיים היה גבוה מזה של תאומים דיזיגוטיים [16]. **כלומר, קיימת השפעה גנטית ולא רק סביבתית.** לתאומה אחת שהרבתה להיחשף לשמש גם באזורי גוף מוצנעים, יש נבוסים גם באזורים הללו, בניגוד לתאומה שנמנעה מחשיפה לשמש במיקום זה. ממצא זה עולה בקנה אחד עם מה שתואר לעיל, כלומר הנטייה לריבוי נבוסים היא ככל הנראה מורשת, אך הופעתם מושפעת בסופו של דבר גם ממרכיב סביבתי - החשיפה לקרינת שמש.

**לסיכום**

בסדרת פרשות חולים במאמרנו, מובאים ממצאים בעור שהסתמנו בתאומים זהים. בעוד שבהמנגיומות לא נמצא הבדל בין תאומים מונוזיגוטיים ודיזיגוטיים, המתאם באשר לנטייה לריבוי שומות גבוה יותר בתאומים מונוזיגוטיים ומצביע על השפעת הגורם הגנטי. תוארו מקרים בודדים

לס"א היא מחלה דלקתית בעור, שבה מופיעים רבדים מדולדלים צלקתיים, בעיקר בעור הפות (העריה), אך ייתכן שגם בגו [8]. הגורם למחלה אינו ידוע, אך יש שכיחות יתר למחלות אוטואימוניות, וכן דווח על אנמנזה משפחתית [8]. מורפיאה היא צורה ממוקמת של סקלרודרמה, שבה הקולגן בדרמיס מתעבה [9]. היארעות במקביל של לס"א ומורפיאה תוארה בעבר באותו חולה ואף באותו הנגע, כך שניטש ויכוח בספרות האם אלו שתי מחלות או למעשה מחלה אחת עם הסתמנויות שונות [10,9]. במחקרם של Kreuter וחב' [10] נמצא, כי מתוך חולי מורפיאה ב-6% נמצאה גם לס"א. יחד עם זאת, שכיחות הופעת מורפיאה ולס"א בהתאמה בתאומים היא נדירה, ומלבד פרשת חולה זו, דווח על מורפיאה ולס"א בתאומות בנות במקרה נוסף אחד בלבד. Lis-Swiety וחב' [11] דיווחו על תאומות בנות 10 שנים, אחת מהן לקתה במורפיאה פסית (ליניארית) עמוקה והשנייה בלס"א טיפתי בעור הגו, בדומה לאחת התאומות במקרה שלפנינו [11]. האטיולוגיה של מורפיאה פסית אינה ידועה, אך פיזור פסי יכול להצביע על רקע גנטי אפשרי, כמוטציה פוסט זיגוטיית. עם זאת, מיעוט התיאורים של מורפיאה וכן של לס"א בתאומים

**מחברת מכותבת: אמילי אביטן-הרש**  
 מחלקת עור, מרכז רפואי רמב"ם, חיפה  
 ת.ד. 9602 מיקוד 3109601  
**טלפון:** 04-7771806  
**דוא"ל:** e\_avitan@rambam.health.gov.il

בלבד של מורפיאה ולס"א בתאומים, ולא נעשתה השוואה בין תאומים מונוזיגוטיים ודיזיגוטיים במקרה זה. בנוסף, ניתן ללמוד ממחקרי תאומים גם על השפעת הסביבה. כך לדוגמה, על אף מטען גנטי זהה, השפעה סביבתית שונה כגון דרגת החשיפה לשמש, מובילה להסתמנות קלינית שונה. ●

## ביבליוגרפיה

1. Bataille V, Lens M & Spector TD, The use of the twin model to investigate the genetics and epigenetics of skin diseases with genomic, transcriptomic and methylation data. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(9):1067-1073. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04444.x
2. Czyz W, Morahan JM, Ebers GC & al, Genetic, environmental and stochastic factors in monozygotic twin discordance with a focus on epigenetic differences. *BMC Med.* 2012;10. doi:10.1186/1741-7015-10-93.
3. Castillo-Fernandez JE, Spector TD & Bell JT, Epigenetics of discordant monozygotic twins: Implications for disease. *Genome Med.* 2014;6(7). doi:10.1186/s13073-014-0060-z.
4. Bogdanos DP, Smyk DS, Rigopoulou EI & al, Twin studies in autoimmune disease: Genetics, gender and environment. *J Autoimmun.* 2012;38(2-3). doi:10.1016/j.jaut.2011.11.003.
5. Couto RA, Hassanein AH, MacLellan RA & Greene AK, Infantile hemangioma in four siblings. *Pediatr Dermatol.* 2013;30(3):14-15. doi:10.1111/j.1525-1470.2012.01779.x
6. Greco ME, Frieden IJ, Drolet BA & al, Infantile hemangiomas in twins: A prospective cohort study. *Pediatr Dermatol.* 2016;33(2):178-183. doi:10.1111/pde.12781.
7. Cheung DSM, Warman ML & Mulliken JB, Hemangioma in twins. *Ann Plast Surg.* 1997;38(3):269-274. doi:10.1097/00000637-199703000-00014.
8. Doulaveri G, Armira K, Kouris A & al, Genital vulvar lichen sclerosis in monozygotic twin women: a case report and review of the literature. *Case Rep Dermatol.* 2013;5(3):321-325. doi:10.1159/000356775.
9. Arif T, Adil M, Amin SS & Mahtab A, Concomitant morphea and lichen sclerosis et atrophicus in the same plaque at the site of intramuscular drug injection: an interesting case presentation. *Acta Dermatovenerologica Alp Pannonica Adriat.* 2018;27(2):111-113. doi:10.15570/actaapa.2018.23.
10. Kreuter A, Wischniewski J, Terras S & al, Coexistence of lichen sclerosis and morphea: A retrospective analysis of 472 patients with localized scleroderma from a German tertiary referral center. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(6):1157-1162. doi:10.1016/j.jaad.2012.04.003.
11. Lis-Świety A, Mierzwińska K, Wodok-Wieczorek K & al, Co-existence of Lichen Sclerosis and Localized Scleroderma in Female Monozygotic Twins. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2014;27(6):e133-e136. doi:10.1016/j.jpag.2013.11.010.
12. Csoma RZ, Tóth-Molnár E, Varga A & al, Risk Factors and Relationship of Cutaneous and Uveal Melanocytic Lesions in Monozygotic and Dizygotic Twin Pairs. *PLoS One.* 2016;11(8):e0160146. doi:10.1371/journal.pone.0160146
13. Fusaro RM, Lynch HT & Kimberling WJ, Familial Atypical Multiple Mole Melanoma Syndrome. Vol 119.; 1983. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21249757>. Accessed July 15, 2018.
14. Duffy DL, Macdonald AM, Easton DF & al, Is the genetics of moliness simply the genetics of sun exposure? A path analysis of nevus counts and risk factors in British twins. *Cytogenet Genome Res.* 1992;59(2-3):194-196. doi:10.1159/000133243.
15. Lynch HT & Shaw TG, Familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM) syndrome: history, genetics, and heterogeneity. *Fam Cancer.* 2016;15(3):487-491. doi:10.1007/s10689-016-9888-2.
16. Bataille V, Snieder H, MacGregor AJ & al, Genetics of Risk Factors for Melanoma: an Adult Twin Study of Nevi and Freckles. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2000;92(6):457-463. doi:10.1093/jnci/92.6.457.