

מיישרים קו עם מיקוזיס פונגואידס ליניארית (Linear mycosis fungoides)

תקציר:

מיקוזיס פונגואידס היא הסוג הנפוץ ביותר של לימפומת עור מסוג T. קיימים וריאנטים קליניים-פתולוגיים רבים להסתמנות מחלה זו עם תיאורים בודדים שלה בהסתמנות סגמנטלית, קיימות מספר תבניות ייחודיות שבהן מתפתחות תפרחות בעור בפיזור סגמנטלי ובכלל זאת הקווים על שם בלשקו. מחלות מולדות מופיעות בתבנית זו עקב מוזאיציזם בעור. לעומת זאת, על פי Happle, ההסבר להתפתחות מחלות נרכשות בפיזור זה הוא עקב superimposed segmental manifestation, מנגנון אשר מבטא מוזאיציזם בעור "המתלבש" על גבי מוטציה מולדת קיימת. ההסברים שניתנו להופעה סגמנטלית של מיקוזיס פונגואידס בדיווחי פרשות חולים קודמות לא הסבירו במלואם את המנגנון המולקולארי לכך.

מובאת בזה פרשת חולה אשר אובחן עם מיקוזיס פונגואידס בפיזור סגמנטלי על פי קווי בלשקו. במטופל הנדון נמצאה מוטציה נרכשת בפיזור דמוי-סיפס בגן GNAS בעור המעורב בלבד המשקפת ביטוי של superimposed segmental manifestation על פי התיאוריה של Happle.

פרשת החולה מדגימה את הפוטנציאל הטמון באותם מקרים סגמנטליים נדירים לחקר הפתוגנזה של מחלות נרכשות ולאיתור האטיולוגיה הגנטית בבטיסן. נוסף על כך, מחקר זה פותח צוהר למחקרים נוספים אודות הפתוגנזה של מוטציות אלו, ודרכם זיהוי מטרות טיפוליות חדשות עבור מטופלים הלוקים במיקוזיס פונגואידס בפרט ובמחלות נוספות עם בטיס גנטי דומה.

יהונתן קפלן¹
 עופר שריג¹
 תום רבינוביץ²
 ג'נאן מוחמד¹
 נועם שומרון²
 אלי שפרכר¹
 אילן גולדברג¹

¹מחלקת עור, מרכז רפואי סוראסקי, מסונף לפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב, תל אביב
²המחלקה לביולוגיה של התא וביולוגיה התפתחותית, הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב, תל אביב

מילות מפתח: מיקוזיס פונגואידס; קווי בלשקו.

KEY WORDS: Mycosis Fungoides; Blaschko Lines

הקדמה

תפרחות בעור נבדלות פעמים רבות בפיזור המגוון שלהן. בעוד שקיימות תפרחות ממושטות שיש להן פיזור נרחב בגוף, קיימות תפרחות מרובות שיש להן פיזור ממוקד בלבד. אחת מתבניות הפיזור הממוקמות הייחודיות לעור היא הפיזור על פי קווי בלשקו, אשר תואר לראשונה על ידי Alfred Blaschko בשנת 1901 [1]. במהלך השנים דווחו בספרות פרשות חולים רבות של תפרחות מולדות ונרכשות בפיזור זה. מובאת בזאת פרשת חולה שאובחן כלוקה במיקוזיס פונגואידס בפיזור בלשקו. נסקרים ההיבטים הקליניים והטיפולים הייחודיים להסתמנות זו. כמו כן, מוצגים מאמציו לאתר את האטיולוגיה לפיזור יוצא הדופן במטופל זה, ובאופן זה להעמיק את ההבנה בפתוגנזה של מחלה זו.

מפרשת החולה

גבר בן 57 שנים, יליד מולדובה, ברקע הרפואי היצרות עורקית התרדמה, יל"ד, דיסליפדימיה ועישון בעברו. התקבל לראשונה למרפאתנו בשל הופעת תפרחת אי תסמינית שהתפשטה בהדרגה מהגו השמאלי אל הגף השמאלי העליון במשך מספר חודשים. ללא חום, ירידה במשקל, הזעות לילה או תסמינים

מערכתיים גלויים נוספים. כמו כן, ללא חשיפה חדשה ראויה לציון טרם הופעת התפרחת וללא הופעת תסמינים דומים בקרב סובביו.

בבדיקתו (תמונה 1) נצפתה על פני הגו, באזור בית החזה והבטן משמאל, גב ומותן שמאל, בגף שמאלי עליון, בחלקה המכופף של הזרוע וצידה המימין של האמה, תפרחת חד צידית המורכבת מפפולות אדומות עם קשקש מועט. באזור כף יד שמאל תפרחת דומה המורכבת מפפולות המסודרות באופן ליניארי, המתמשכת מאזור שורש כף היד לאורך החלק המדיאלי של הבהן עד לציפורן, כאשר בציפורן הרס חלקי של פלטת הציפורן עם הצהבה. שאר בדיקת העור הייתה תקינה.

מבחינה קלינית, הועלו מספר אפשרויות באבחנה המבדלת ובכלל זאת, ליכן פלנוס ליניארי, ליכן סטריאטוס, בלשקיטיס, ובסבירות נמוכה יותר מחלת דרייר או דלקת עור אטופית ליניארית. במסגרת הבירור נלקחו בתחילה בדיקות דם רוטיניות שנמצאו תקינות. כמו כן, דגימה מציפורן הבהן לתרבית מיקולוגית פורשה כשלילית. בביופסיות עור מהגו ומזרוע שמאל נצפה (תמונה 2) תסנין ליכנואידי לימפוציטי בדרימס החודר אל תוך שכבת האפידרמיס עם ספונגיוזיס מזערי. בצביעות אימונוהיסטוכימיות (תמונה 3) ניתן היה לראות כי הצביעה ל-CD8 היתה בולטת יותר באפידרמיס והצביעה ל-CD4 הייתה בולטת יותר בדרימס, כאשר הצביעה

תמונה 1:

פיזור התפרחת במטופל. ניתן לראות תפרחת פפולרית אדמנתית (אריתמית) בפיזור ליניארי המסתמנת על פני הפיזור של קווי בלשקו; א' פפולות אריתמיות בפיזור ליניארי ע"פ גב ומותן שמאל; ב' פיזור התפרחת על פני בית החזה ובטן עליונה משמאל - ניתן להבחין בפיזור הליניארי ומעורבות חד צידית; ג' מעורבות גף שמאלי עליון בחלקה המכופף של הזרוע וצידה המיישר של האמה; ד' המשך התפרחת מאזור שורש כף יד שמאל לאורך החלק המדיאלי של הבוהן, כאשר בציפורן בוהן ראשונה משמאל ישנו הרס חלקי של פלטת הציפורן עם הצהבה



דיון

החולה הציג ממצאים קליניים והיסטופתולוגיים אופייניים למיקוזיס פונגואיד, אולם פיזור התפרחת בצורה ליניארית במקרה זה היה ייחודי והתאים לפיזור המתואר של קווי בלשקו. קווים אלו תוארו לראשונה על ידי Blaschko [1] בשנת 1901 ולהם תבנית ייחודית אשר נבדלת מהפיזור הדרמטומלי או המהלך האנטומי של עצבים, כלי דם או כלי ליפמה. הקווים אותם תיאר מתמשכים לכדי צורת V בגב, צורת S בבית החזה, בטן וצדי הגו וצורה ליניארית בגפיים העליונים והתחתונים. במקביל לפרסום של Blaschko, פרסם Montgomery [3] באותה שנה ממצאים דומים אודות דרמטוזות בפיזור ליניארי. הוא העלה לראשונה את התיאור העומדת בבסיס קווים אלו הגורסת, כי הצורה הייחודית משקפת שגשוג תאי אב קרטינוציטיים הנוודים לאורך הפס הפרמיטיבי במהלך

ל-CD7 צבעה חלק קטן מהתאים בדרמיס והייתה כמעט חסרה באפידרמיס. בדיקת PCR מהרקמה הדגימה חד שבטיות בארגון מחדש של הגן האחראי על הקולטן של תאי T (T cell receptor gene rearrangement), בעוד שבדיקת PCR מהדם הדגימה רב שבטיות (poly-clonal) בארגון מחדש של הגן האחראי על הקולטן של תאי T (T cell receptor gene rearrangement).

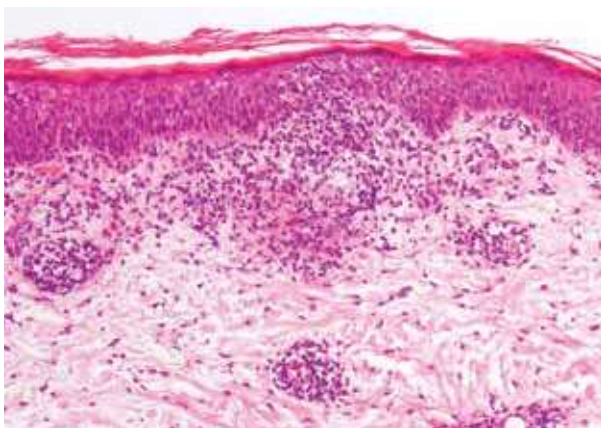
בבירור נוסף במעבדה בוצעו משטח דם שבו לא נצפו תאי סזרי ובדיקת FACS בדם שפורשה כתקינה. כמו כן, בבדיקת PET CT שבוצעה בהמלצת המטולוג שאיתו התייעץ החולה מחוץ לבית החולים, לא הודגמה קליטה פתולוגית. השילוב של ההסתמנות הסגמנטלית, ממצאי הביופסיה והמעבדה, תמכו באבחנה של מיקוזיס פונגואידס ליניארי ושללו את האבחנות המבדלות האחרות. ליכן סטריאטוס אומנם מופיעה בפיזור בלשקואידי דומה אך אופייני שמופיעה בגילאי הילדות [2]. בנוסף, הממצאים ההיסטולוגיים והחד שבטיים תמכו באבחנה של מיקוזיס פונגואידס.

לנוכח פיזור התפרחת בהתאם לקווי בלשקו ובהתאם לתיאוריה של Happle, לקחנו שתי דגימות עור מהמטופל, מהעור המעורב ומהעור הבריא, הפקנו דנ"א גנומי מהדגימות וביצענו לשתי דגימות הדנ"א בדיקה של ריצוף כלל אקסומי המאפשר לקבוע את הרצף הגנטי של כל האזורים המקודדים לחלבון בגנום האנושי. ניתוח ביואינפורמטי באמצעות מספר תוכנות ייעודיות חשף מוטציה סומטית בכרומוזום 20 בגן GNAS⁻ בעור המעורב בלבד, אשר אינו נמצא כלל בעור הבריא. המוטציה שאותרה בגן GNAS גורמת להופעת קודון פסק מוקדם ולהפסקה בתרגום החלבון, וכתוצאה מכך ליצירת חלבון שאינו תפקודי. קיום המוטציה אושר הן בריצוף ישיר של הדנ"א מהעור המעורב והן באמצעות בדיקה מולקולארית מיוחדת שפותחה בטכנולוגיה של TqaMan.

המטופל טופל כמקובל ב-Acitreten⁻ במינון 25 מ"ג ביום במקביל לטיפול פוטותרפיה מסוג NB-UVB ו-Topical PUVA לכף יד שמאל עם תגובה קלינית טובה והגעה להפוגה (remission) במעקב של כשנתיים.

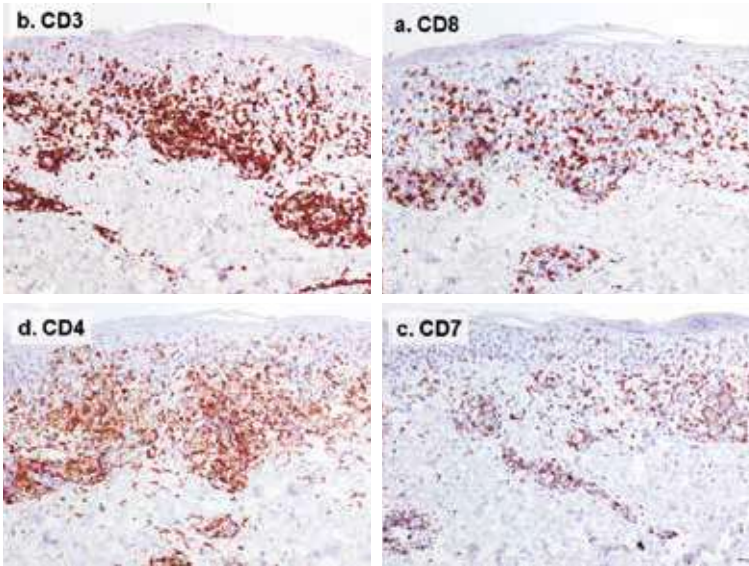
תמונה 2:

בהיסטולוגיה מן התפרחת ניתן לראות תסנין ליכנואידי לימפוציטי בדרמיס החודר אל תוך שכבת האפידרמיס עם ספוגיוזיס מינימאלי



תמונה 3:

בצביעות אימונוהיסטוכימיות ניתן לראות כי הצביעה ל-CD8 היתה בולטת יותר באפידרמיס והצביעה ל-CD4 היתה בולטת יותר בדרמיס, כאשר הצביעה ל-CD7 צבעה חלק קטן מהתאים בדרמיס והיתה כמעט חסרה באפידרמיס. a. צביעה ל-CD8. b. צביעה ל-CD3. c. צביעה ל-CD7. d. צביעה ל-CD4



התפתחות העובר, כאשר הצמיחה והכיפוף של העובר יוצרים את הפיזור האופייני של קווים אלו בגוף. הבסיס המולקולארי להופעת תפרחות בתבנית זו הוא התפתחות מוזאיציזם בעור [4]. בדרך כלל, בכל התאים בגוף יש שני כרומוזומים המכילים מידע גנטי תקין, ולכן גם המראה של העור הוא אחיד ותקין. מנגד, מוזאיציזם הוא מצב שבו בשלב מאוחר של ההתפתחות, לאחר שלב ההפריה, נוצרת מוטציה סומטית, שלא הייתה קיימת בלידה. במצב זה, הביטוי הקליני של אותם התאים שבהם קיימת המוטציה הסומטית, יהיה שונה. כאשר תהליך זה מתרחש בתאי האב של תאי הקרטינוציטים בעור, כלל התאים אשר יתפתחו מהם במהלך התפתחות העובר יכילו את המוטציה המשותפת, ועל כן יבטאו פנוטיפ שונה בפיזור נדידתם – כלומר בפיזור על שם בלשקו. זהו הבסיס להבנת הפיזור של דמטוזות מולדות בפיזור בלשקואידי כדוגמת Inflammatory linear verrucous epidermal nevus, ועוד.

במהלך השנים דווח בספרות על פרשות חולים רבות נוספות, של מחלות נרכשות שהופיעו אף הן בפיזור סגמנטלי או בלשקואידי, כדוגמת ספחת, דלקת עור אטופית, מפמיגוס וולגריס, ליכן פלנוס, זאבת אדמנתית בעור, תפרחת מתגובה לתרופה ועוד [5,6]. בחלק מחולים אלו, ביטוי המחלה בכלל הגוף היה קל, בעוד שהביטוי בפיזור על פי קווי בלשקו היה חמור יותר ועל כן מודגש יותר. מקרים מעין אלו הוסברו על ידי Happle [6] בשנת 1977 באמצעות תהליך שהוא קרא לו *superimposed segmental manifestation*. על פי Happle [6], גם במחלות אלו מדובר בתהליך בו מתרחש מוזאיציזם בעור, אך זאת בנוסף למוטציה נוספת הקיימת מלידה. כלומר במצב זה למעשה יש תערובת של שני פגמים. מחד גיסא, יש מוטציה הקיימת בכל תאי הגוף כבר בשלב ההפריה, כמו זו הגורמת למחלות גנטיות רגילות. מאידך גיסא, על רקע המוטציה הקיימת בכל תאי הגוף, מופיעה מוטציה נוספת רק בחלק מתאי הגוף, הנוצרת לאחר תהליך ההפריה. במצב זה, באזור הנושא את המוטציה השנייה, יהיה ביטוי פנוטיפי שונה, כלומר תהיה מחלה קשה יותר מאשר בשאר תאי העור שנושאים רק מוטציה אחת.

במחקרים נוספים שבוצעו בהמשך, איששו חוקרים את הימצאותו של המוזאיציזם בעור במחלות מולדות בפיזור בלשקו [5,7]. אולם הם התקשו להוכיח זאת בצורה דומה במחלות נרכשות, זאת לנוכח היותן מחלות פוליגניות שבהן במרבית החולים רב הנסתר על הנגלה בהבנה המלאה של בסיסן הגנטי.

מעיון בספרות נמצאו אף פרשות חולים קודמות של מיקוזיס פונגואידס בפיזור סגמנטלי [8-11]. שלוש מפרשות החולים שתוארו התאימו מבחינה קלינית והיסטולוגית למיקוזיס פונגואידס, והופיעו בתבנית ממוקדת, אך תוארו בספרות כמתאימות לפיזור זוסטריפורמי או דרמטומי. בפרשת חולה נוספת [11], דווח על תפרחת אשר דווח כי דמתה קלינית ל-*Inflammatory linear verrucous epidermal nevus*. השימוש במונחים שונים אלו לתיאור הפיזור הסגמנטלי במקרים הללו אינו מדויק, וייתכן שכפי שתואר בפרשת החולה במאמרנו, נכון היה לשייך את פיזורן לקווי בלשקו [12]. בדומה לפרשת החולה שלנו, בשתיים מתוך ארבע הפרשות שתוארו, דווח כי נמצאה ב-PCR חד שבטיות ב-T cell receptor

gene rearrangement. בנוסף, בשתיים מפרשות החולים הועלתה סברה שזוהי תופעה דמוית קובנר להתפרצות שלבכת חוגרת קודמת בפיזור זהה. תופעת קובנר מסוג זה הנקראת *post-herpetic isotopic response*, תוארה לראשונה על ידי Wolf וחב' [13] ודווחה בהמשך במחלות עור רבות שהופיעו בפיזור זוסטריפורמי. Wolf וחב' [13, 14] העלו סברות רבות להופעת תפרחות בתבנית זו, עקב זיהום קודם בשלבכת חוגרת רבות פגיעה וסקולרית או עצבית משנית, שינויים חיסוניים (אימוניים) או אף מוזאיציזם על פי התיאוריה של Happle. למרות זאת, תופעה זו לא הסבירה את פיזור התפרחת בחולה הנדון בפרשה זו, מאחר שהמטופל לא חלה בעבר בשלבכת חוגרת.

למרות הסברות שהועלו בתיאורי המקרים הקודמים, לא נמצא הסבר מולקולארי לביטוי הקליני הסגמנטלי. על מנת לברר שאלה זו במקרה הנוכחי, בוצע ריצוף אקסומי מלא להשוואת השינויים הגנומיים במטופל זה בין העור המעורב, בו נצפתה המחלה, לבין העור הבריא. בבדיקה זו נמצאה מוטציה סומטית בכרומוזום 20 בגן *GNAS* בעור המעורב בלבד. ייתכן שמוטציה פתוגנית זו היא ביטוי של מוזאיציזם בעור עם *superimposed segmental manifestation*.

מוטציה סומטית בגן *GNAS* נקשרה לביטוי דמוי-פסיפס במספר תסמונות אנדוקריניות, אורתופדיות ובכלל זאת גם עוריות [15]. מאחר שמוטציה ג'רמינלית בגן זה אינה תואמת חיים, קיומה מתאפשר אך ורק במצב של מוזאיציזם בו לא נגרמת פגיעה קטלנית בעקבות הימצאות המוטציה בכלל מערכות הגוף. בהקשר הדרמטולוגי ידוע, כי מוטציה ב-*GNAS* נצפית בצורה דמוית-פסיפס בתסמונת על שם *McCune-Albright*.

יתרה מכך, בספרות מדווח גם על קשר בין *GNAS* למחלות מיאלופרוליפרטיביות. Bejar וחב' [16] בדקו דגימות דנ"א

הקרטינוציטים המכילים את המוטציה דמוית-הפסיפס לבין אותם תאים.

לסיכום

בפרשת החולה במאמרנו, מוצג אדם הלוקה במיקוזיס פונגואידס בפיזור סגמנטלי ייחודי על פי קווי בלשקו, אשר על פי התיאוריה של Happle משקף הסתמנות סגמנטלית מורכבת (superimposed segmental manifestation). במטופל הנדון נמצאה מוטציה נרכשת בפיזור דמוי-פסיפס בגן GNAS בעור המעורב בלבד, אשר טרם ידוע תפקידה המלא בהתפתחות המחלה. פרשת החולה מדגימה את הפוטנציאל הטמון באותם מקרים נדירים לחקר הפתוגנזה של מחלות נרכשות ואיתור האטיולוגיה הגנטית בבסיסן. נוסף על כך, מחקר זה פותח צוהר למחקרים נוספים אודות הפתוגנזה של מוטציות אלו ובאמצעותם – זיהוי מטרות טיפוליות חדשות עבור מטופלים הלוקים במיקוזיס פונגואידס בפרט ובמחלות נוספות עם בסיס גנטי דומה בכלל.

מחבר מכתב: אילן גולדברג

רחוב ויצמן 6, תל אביב 64239

טלפון: 03-6973356

פקס: 03-6974810

דוא"ל: ilangoldberg1@gmail.com

של חולים במחלות מיאלודיספלסטיות, בניסיון לאתר גנים הקשורים להתפתחות ממאירויות המטולוגיות שונות, והראו כי למוטציות בגן GNAS יש קשר עם התפתחות של דיסקרזיות המטולוגיות. כמו כן, Xie וחב' [17] מצאו כי מוטציה ב-GNAS קשורה לשגשוג חד שבטי במחלות ממאירות המטולוגיות.

התיאוריה העומדת בבסיס הקשר בין גן זה להתמרה סרטנית ולהתפתחות אותן ממאירויות המטולוגיות, נקשרת לתפקידו הפיזיולוגי התאי. GNAS משמש כבקר מרכזי ביצירה של cyclic AMP, המתווך אותות הכרחיים לשגשוג (proliferation) ולהתמיינות (differentiation) של רקמות שונות ובכלל זאת עצמות, רקמות אנדוקריניות ותאים המטופויאטיים. לכן, בכוחה של מוטציה בגן זה להביא לשגשוג לא מבוקר, ובעקבות זאת להתפתחותן של מחלות ממאירות, בין היתר, להתפתחותן של מחלות מיאלופרוליפטיביות. אף על פי כן, פרטי מנגנון הפעולה המלא של מוטציות ב-GNAS בפתוגנזה של מחלות מיאלופרוליפטיביות בכלל והקשר שלהן למיקוזיס פונגואידס בפרט, נותר עדיין מושא למחקר בעתיד.

יתרה מכך, פרשת החולה הנוכחית מלמדת על תיווך המסרים בין הקרטינוציטים לבין התאים הנוספים המעורבים בתהליכי תחלואה בעור וחודרים אליו. הסיבה לכך היא, שקווי בלשקו הם ייחודיים להתפתחות הקרטינוציטים. מתוך התפתחותן של מחלות נוספות בפיזור זה אשר בבסיסן פעילות של תאי מערכת החיסון, כגון פמפיגוס וולגריס, זאבת אדמנתית בעור ומיקוזיס פונגואידס, ניתן להסיק על הקשר בין

ביבליוגרפיה

1. Blaschko A, Die Nevenverteilung in der Haut in ihrer Beziehung zu den Erkrankungen der Haut. The VII Congress of the German Dermatological Society, 1901.
2. Patrizi A, Neri I, Fiorentini C & al, Lichen striatus: clinical and laboratory features of 115 children. *Pediatr Dermatol.* 2004;21:197-204.
3. Montgomery DW, The cause of the streaks in naevus linearis. *J Cutaneous Genitourinary Dis* 1901;19:455-64.
4. Happle R, Mosaicism in human skin. Understanding the patterns and mechanisms. *Arch Dermatol.* 1993;129:1460-70.
5. Molho-Pessach V & Schaffer JV, Blaschko lines and other patterns of cutaneous mosaicism. *Clin Dermatol.* 2011;29:205-25.
6. Happle R, Superimposed segmental manifestation of polygenic skin disorders. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:690-9.
7. Moss C, Larkins S, Stacey M & al, Epidermal mosaicism and Blaschko's lines. *J Med Genet.* 1993;30:752-5.
8. Ricci RM, Latham PL, Soong V & al, Zosteriform cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:127-8.
9. Rieger KE, Kim J & Kim YH, Zosteriform Mycosis Fungoides: A New Clinical Presentation with a Dermatomal Distribution. *Am J Dermatopathol.* 2017;39:e17-e18.
10. Huang S, Kim EJ, Lewis DJ & al, Mycosis fungoides occurring at the site of previous herpes zoster eruption. *Australas J Dermatol.* 2018;59:217-9.
11. Jang JG, Sim HJ, Kim SH & al, Mycosis fungoides mimicking inflammatory linear verrucous epidermal nevus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:218-20.
12. Goldberg I & Sprecher E, Patterned disorders in dermatology. *Clin Dermatol.* 2011;29:498-503.
13. Wolf R, Brenner S, Ruocco V & al, Isotopic response. *Int J Dermatol.* 1995;34:341-8.
14. Ruocco V, Ruocco E, Brunetti G & al, Wolf's post-herpetic isotopic response: Infections, tumors, and immune disorders arising on the site of healed herpetic infection. *Clin Dermatol.* 2014;32:561-8.
15. Turan S & Bastepe M, GNAS Spectrum of Disorders. *Curr Osteoporos Rep.* 2015;13:146-58.
16. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O & al, Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med.* 2011;364:2496-506.
17. Xie M, Lu C, Wang J & al, Age-related mutations associated with clonal hematopoietic expansion and malignancies. *Nat Med.* 2014;20:1472-8.