

הפסיפס של מחלת הפמפיגוס

אלכסנדר גורשטיין, יהודה שינפלד,

היח' לחקר מחלות אוטואימוניות והמח' לרפואה פנימית ב', מרכז רפואי שיבא, תל-השומר והפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל-אביב

השלפוחיות בחולי פ"ו נוצרות עמוק בתוך האפידרמיס – בין הקרטיוציטיים בשיכבה הבסיסית לתאים בשיכבה מעל זו הבסיסית. יכולים להיווצר מירווחים קטנים בין הקרטיוציטיים בשיכבה הבסיסית בזמן שנשמרים החיבורים בין תאים אלה ובין הממברנה הבסיסית. המראה ההיסטולוגי שאובחן הזכיר לרופאים שורת מציבות (row of tombstones) [4]. פרט לדימיון בין תאים יחידים לבין מצבות, שיקף המונח פרוגנוזה גרועה של חולי פ"ו לפני עידן הסטרואידים: עד שנות החמישים של המאה הקודמת, כמעט כל חולי הפ"ו וכ-60% מחולי הפ"פ לא שרדו [3]. הנגעים הכואבים בריריות מנעו מהחולים אכילה ושתייה מספקת, והנגעים בעור גרמו לאיבוד חלבונים ואלקטרוליטים ונטו להזדהם. עם תחילת הטיפול בסטרואידים ובתרופות המדכאות את מערכת החיסון, ירד שיעור התחלואה והתמותה בקרב חולי פ"ו ב-10% לפחות [9].

לאחרונה אובחנו צורות נוספות של פ"ו – הפ' הרפטיפור-מית המאופיין בגרד שמתהווה בחולים ובנוכחות אוזינופילים בעור, פ' הנגרמת על ידי נוגדנים מסוג IgA ופ' פראנאופלסטית הקשורה לשאתות טבות וממאירות, ושבתהלכה עלולים להיפגע העור והריריות של איברים פנימיים נוספים. צורות אלה שונות מפ"פ ופ"ו הן בהסתמנותן הקלינית והן בממצאים ההיסטופתולוגיים [10].

בסקירה זו נדונים, בין היתר, היבטים חיסוניים ותורשתיים של פ"ו, מובאת תיאוריית התהוות המחלה, המקשרת בין שינויים קלים במולקולות של מערכת תיאום הרקמות בבני-אדם לבין התהוות מחלות אוטואימוניות. כן יוסבר השוני במיקום התהוותם של נגעים בפ"פ ובפ"ו.

אטיולוגיה

האטיולוגיה של מחלות אוטואימוניות היא רב-גורמית [11]. ההתהוות של פ"ו קשורה במישלב גורמי תורשה וסביבה.

תורשה

מבין הגורמים התורשתיים, למערכת תיאום הרקמות באדם (HLA) חשיבות רבה בהתהוות פ"ו. כמו במחלות אוטואימוניות אחרות, אובחנה שכיחות מוגברת של אנטיגנים מסוימים השייכים לקבוצה II של HLA בחולי פ"ו בהשוואה לקבוצות אתניות תואמות [12]. ביותר מ-90% מחולי פ"ו יהודים ממוצא אשכנזי, נמצא קשר עם DRB1*0402 – אלל לא שכיח מבין DR4 [13]. בקבוצות אתניות אחרות, לרבות יהודים ממוצא לא אשכנזי, לבנים ויפנים, נמצא קשר בין פ"ו ובין אלל של DQB1*0503-DQ1 – אלל הנדיר באוכלוסייה הכללית [14,15]. בחולים לבנים דווח על קשר בין פ"פ ל-DQB1*0503 [15]. בלוקים בפ"ס נמצא קשר חזק עם DRB1*0404, 1402, 1406 ו-DRB1*1401 [16].

מפיגוס (פ')¹ היא אב-טיפוס של מחלות אוטואימוניות הפוגעות באיבר אחד. מחלה זו, המושרית על-ידי נוגדנים פאתוגניים [1], גורמת לשלפוחיות בעור ובריריות. האנטיגנים נגדם מכוונים הנוגדנים העצמיים בפ' הם דסמוגלינים (ד')² – גליקופרטאינים המשתתפים בהיצמדות של תאי האפיתל בדסמו-זומים [2]. כתוצאה מקשירת הנוגדנים בעור, חלה היפרדות בין תאי האפידרמיס – תהליך המכונה אקנתוליזיס [3]. במקור דווח על שתי צורות של המחלה: פמפיגוס וולגריס (פ"ו)³ ופמפיגוס פוליאצאוס (פ"פ)⁴ [4].

בניגוד למחלות אוטואימוניות אחרות, כגון זאבת אדמנתית מערכתית (SLE), אין הבדל בין המינים מבחינת ההיארעות של פ"ו. בדרך כלל, אין יותר מבין-משפחה אחד שלוקה במחלה. המחלה מתפרצת לרוב בעשור הרביעי והחמישי לחיים, אם כי דווח על פ' בילדים ובקשישים [3]. פ"ו נפוצה יותר ביהודים ובבני-אדם ממוצא ים-תיכוני. בברזיל קיימת צורה אנדמית של פ"פ הנקראת פוגו סלבגם (Fogo selvagem, פ"ס)⁵ [5]. על מוקדים של מחלה דומה לזו דווח גם בקולומביה ובטוניסיה [6,7]. פ"ס היא אנדמית באזורים כפריים בחלק הדרומי והדרום-מזרחי של ברזיל, בייחוד לאורך נהרות. האוכלוסייה באזורים אלה הטרוגנית מאוד מבחינת המוצא והגזע [5]. עד 3.4% מהאוכלוסייה באזורים אנדמיים נגועים בפ"ס [8]. בניגוד לפ"פ, מאובחנת מפ"ס בעיקר בילדים, במתבגרים ובמספר בני-משפחה; עם זאת, אין היא מועברת מאדם לאדם [9]. הגורם הסביבתי התורם להתהוות המחלה טרם נמצא, אך ההתפלגות הגיאוגרפית של פ"ס דומה לזו של הזכוב השחור – *Simulium nigrimanum* – הנחשב על-ידי התושבים המקומיים למעביר המחלה. ההסתמנות הקלינית וההיסטולוגיה בפ"ס ובפ"פ, זהות [3].

מבחינה קלינית לוקים חולי פ"פ בשלפוחיות בשיכבה שטחית יחסית של האפידרמיס – השיכבה הגרגירומתית (granular). שלפוחיות אלה נבקעות ונוצרים חמסים (erosions). שלא כמו בחולי פ"ו, לא מתהווים בחולי פ"פ נגעים בריריות. בחמישים אחוז מחולי הפ"ו מדווח על שלפוחיות ברירית הפה בשלב מוקדם של המחלה, ועם התקדמותה לוקים החולים גם בשלפוחיות בעור [9]. כמו-כן, כל רירית המכילה אפיתל קשקשי רב-שיכבתי – כולל כולל רירית הוושט, הלחמיות, רירית אברי-המין ופי-הטבעת – עלולה להיפגע בקרב חולי פ"ו [3].

1 פ' – פמפיגוס.

2 ד' – דסמוגלינים.

3 פ"ו – פמפיגוס וולגריס.

4 פ"פ – פמפיגוס פוליאצאוס.

5 פ"ס – פוגו סלבגם.

Key words: pemphigus, desmogleins, major histocompatibility complex, human leucocyte antigen, self peptides, autoimmunity.

שלפוחיות [20]. קרינת על-סגול יכולה להגביר אקנתולייזיס שנגרם על-ידי נוגדני פ' במספר דרכים:

- ייתכן שקרינת על-סגול מגבירה את מספר אתרי הקשירה של נוגדני פ' על גבי ד' [20].
- התהליך הדלקתי שנגרם מהיחשפות לקרינת על-סגול יכול להגביר את מעבר הנוגדנים מכלי-הדם לאפידרמיס.
- קרינת על-סגול עלולה לגרום למוות תאי מתוכנת (apoptosis) של קרטינוציטים, וכך להפוך תאים אלה לרגישים יותר לאקנתולייזיס [21].

2) תרופות

נטילת פניצילאמין קשורה לפ' בשכיחות גבוהה מתרופות אחרות. בסידרה אחת כ-7% מהחולים שטופלו פניצילאמין לקו במחלה זהה קלינית והיסטולוגית לפ' המתהווה באופן עצמאי [22]. הסוג הקליני השכיח עליו מדווח הוא פ"פ. רוב החולים מחלימים לאחר הפסקת הטיפול בתרופה, אך חלק מהחולים אינם מחלימים [23]. דווח על חולים עם פ' מושרה על-ידי קפטופריל ותרופות אחרות, הכוללות, בדומה לפניצילאמין, קבוצת סולפהידריל (SH) במיבנה הכימי שלהן [24]. קבוצות סולפהידריל של תרופות אלה נקשרות ככל הנראה לקבוצות סולפהידריל בד', מתערבות ישירות בפעולתם או גורמות לד' להיות אנטיגניים יותר. ייתכן שתרופות אלה גורמות להפרעה כללית במערכת החיסונית, התורמת להיווצרות סוגי נוגדנים נוספים, כגון אלה המתהווים בזאת אדמנתית מערכתית [3]. דווח גם על תרופות בעלות מיבנה כימי שונה מפניצילאמין, שגרמו להתהוות פ' [25].

3) תזונה

בדומה לתרופות, צמחים המכילים קבוצות סולפהידריל במיבנה המולקולתי שלהם עשויים באופן תיאורטי לגרום לפ'. דווח על מספר קטן של חולים עם פ' שהתהוותה לאחר אכילת שום ובצל, המכילים קבוצות סולפהידריל [26]. ייתכן שגם מוצרי מזון המכילים מיבנים כימיים אחרים, כולל פנולים ופוליפנולים, מעורבים בהתהוות פ' [26].

4) קרינת רנטגן

בנוסף לסיבות שפורטו לעיל, דווח על פ' שהתהוותה בעקבות חשיפה לקרינת רנטגן [27].

ליקויים במערכת החיסון

Beutner ו-Jordon [28] גילו לראשונה, שפ' קשורה בנוגדנים עצמיים. הנוגדנים הודגמו תחילה בשיטת צביעה אימונופלוואורסצנטית בלתי-ישירה בנסיוב של חולי פ"ו, ולאחר מכן בעור של חולי פ"ו בצביעה אימונופלוואורסצנטית ישירה [28-29]. נמצא, שנוגדנים נקשרים לפני השטח של קרטינוציטים באזור של היווצרות השלפוחיות — דבר המרמז על השתתפות הנוגדנים בהתהוות המחלה [29]. כמעט בכל חולי פ' שבהם המחלה פעילה, מודגמים נוגדני IgG בנסיוב ועל-פני הקרטינוציטים. קיימת שקיעה משתנה של מרכיב המשלים C3 [9]. קיים מיתאם חיובי, אך לא מדויק, בין כייל הנוגדנים בנסיוב של חולי פ' ובין פעילות המחלה. לכן, ביטוי המחלה בעור ובריריות חשובים יותר מכייל הנוגדנים לצורכי המעקב והטיפול

המולקולות של מערכת תיאום הרקמות — MHC מקבוצה II נמצאות על פני מעטפת התאים של המערכת החיסונית ומציגות פפטידים לתאי T מסוג CD4 [12]. בהתבסס על ההתפתחות הגדולה בהבנת אופן קשירת פפטידים למולקולות אלה, הציעו Strominger ו-Wucherpennig [17] דגם המקשר בין מחלות אוטואימוניות שונות למיבנה שונה של מולקולות MHC II. לפי דגם זה, שינוי קטן במבנה ה-MHC II יכול להביא לנטייה ללקות במחלות אוטואימוניות שונות. ההבדל במיבנה אנטיגן DR4 של פ"ו (DRB1*0402) שונה מזה המודגם בדלקת מיפרקים שיגרונתית (rheumatoid arthritis) (דמ"ש) (DRB1*0404) בשלושה שיירים בלבד בעמדות DRβ 67,70,71. מאחר שקיים שוני מהותי בין פ"ו ודמ"ש מבחינת ההתבטאויות הקליניות והאימונולוגיות, ומאחר שכל אחד מאללים אלה נמצא קשור בסיכון מוגבר לחולל מחלה אוטואימונית תואמת, נודעת חשיבות למיקטע DRβ 67-71 בקביעת הנטייה של בני-אדם ללקות במחלות אלה [18]. מסתבר, ששינוי בחומצת-אמינו אחת בלבד בעמדת מפתח DRβ 71 באתר הקשירה של פפטיד ושינוי במטען החשמלי כתוצאה מכך, מביא לקשירה והצגה ברירנית של פפטידים בבני-אדם עם תת-סוגי DR4 הקשורים בפ"ו ודמ"ש. מחד-גיסא, המיטען השלילי שמקנה גלוטמין ב-DRβ 71 באלל שקשור בפ"ו קובע קשירה של פפטידים בעלי מיטען חיובי בחלק תואם, ומאידך-גיסא, המיטען החיובי של ארגינין ב-DRβ 71 באלל הקשור בדמ"ש יקשור פפטידים בעלי מיטען שלילי. קיום פפטידים עצמיים המוצגים ברירנית על-ידי מולקולת MHC II יכול להסביר קשר בין מולקולות אלה ובין מחלות אוטואימוניות [17].

נראה, כי הצגה שונה של פפטידים עצמיים לתאי T ברקמות שונות בגוף האדם יכולה לגרום לתגובה חיסונית מסוג שונה. מחד-גיסא, קרטינוציטים בעור, בהשפעת אינטרפרון גאמא (INF-γ) ותאי לנגרהאנס, מציגים פפטידים עצמיים של ד' על גבי מולקולות MHC II ומביאים להתמיינות של תאי T מסוג CD4 לתאים מסייעים (מפקחים) מסוג TH2 המפרישים IL — 4,5,6,10 ועוזרים לתאי B לייצר נוגדנים שאחראים לביטוי פ'. מאידך-גיסא, תאים מציגי האנטיגן בנסיובית של מיפרקים גורמים להתמיינות תאי T לתאים מסייעים מסוג TH1, המפרישים IL-1 ו-INF-γ ומשרים מצב דלקתי כרוני האופייני לדמ"ש [19,17].

סביבה

גורמי התורשה לבדם אינם יכולים להסביר את השוני בהיארעות ובגיל התהוות המחלה; קיימת גם השפעה של גורמי סביבה.

1) קרינת על-סגול (UVB)

הניסיון הקליני מלמד, שחשיפה לאור השמש מחמירה את מצבם של חולי פ'. השם פ"ס ("אש פראית" בפורטוגזית) מתאר תחושת שריפה חזקה המתרחשת בחולי פ"ס לאחר חשיפה לאור השמש, ומצביע על המראה "השרוף" של עורם [3]. נמצא שחשיפת חולי פ' לקרינת על-סגול, בייחוד ממושכת, גורמת להיווצרות

¹ דמ"ש — דלקת מיפרקים שיגרונתית.

הפאתוגניות של הנוגדנים העצמיים בפמפיגוס

הפאתוגניות הישירה של הנוגדנים העצמיים בפ' הוכחה מעבר לכל ספק בניסויים רבים, כמפורט להלן:

— בניסוי *in vitro* גרמו נוגדני IgG של פ"פ ופ"ו לאקנתוליזיס בשכבות עור מתאימות למחלה, כשאלה הראשונים נוספו לעור תקין בתרבית של איבר (*organ culture*) ללא משלים [36].

— העברה סבילה של נוגדני IgG של פ"ו ופ"פ לעכברים גרמה להיווצרות שלפוחיות וחמסים (*erosions*) בשכבות עור מתאימות [37].

— העברת האידיטיפים החד-ערכיים (חלקי Fab) של נוגדני IgG של פ"ס לעכברים, גרמה להופעת סימני המחלה [38].

— הנסיון של חולי פ"ו מפסיק להיות פאתוגני לאחר ספיחה של נוגדני המחלה באמצעות החלק החוץ-תאי של ד' 3 [39]. בנוסף, נוגדני IgG של פ"ו חוצים שיליה וגורמים למחלה בילודים של אימהות חולות [3].

האופן שבו גורמים הנוגדנים העצמיים לאקנתוליזיס, טרם הובהר סופית. קרוב לוודאי שהנוגדנים פוגעים ישירות ביכולת של ד' לחבר בין התאים [9]. השערה זו נתמכה בניסוי שבו הונדסו גנטית עכברים לפגיעה מכוונת בגן של ד' 3. עכברים אלה לקו בהסתמנות קלינית דומה לזו של חולי פ'. נראה כי תת-סוג IgG4 של נוגדני IgG פוגע באופן זהה [30]. הועלתה גם סברה, שקשירת הנוגדנים לד' גורמת לשיחרור משפעל הפלסמינוגן (*plasminogen activator*) התורם לאקנתוליזיס [36]. המשלים אינו חיוני לתהליך ההיפרדות בין התאים; בעכברים ללא פעילות המשלים גרמו הנוגדנים לאקנתוליזיס, אך נמצא שבנוכחות המשלים גברה ההיווצרות של שלפוחיות.

עד לא מכבר, הייתה סוגיית גובה הפגיעה בשכבות אפידרמיס שונות בחולי פ"ו ופ"פ בגדר תעלומה. לאחרונה נמצא, שסוגי ד' שונים מתבטאים בצורה שונה בסוגי אפיתל שונים ובשכבות אפידרמיס שונות [40]. ד' 3 מתהווה בכל השכבות של רירית הפה. לעומת זאת, באפידרמיס הוא נמצא בשכבה הבזאלית ובשיכבת התאים מעליה בלבד. עם זאת, ד' 1 נמצא בכל שכבות האפידרמיס ורירית הפה, אך כמותו נמוכה בשכבות האפידרמיס העמוקות.

מימצאים אלה הובילו למסקנה, שבאזורים בהם קיימת חפיפה בין ד' 1 וד' 3, נוגדנים נגד אחד מהם אינם יכולים לגרום להתהוות אקנתוליזיס. לאחרונה נתמכה תיאוריה זו בתוצאות שני ניסויים. באחד מהניסויים נבדקה נוכחות הד' בשכבות אפידרמיס שונות בילודים. ידוע, כי בילודים לאימהות חולות בפ"פ, חוצים הנוגדנים של פ"פ את השיליה ונקשרים לאפידרמיס. עם זאת, לעיתים נדירות בלבד מתהווים סימני המחלה בילודים לאימהות חולות בפ"פ [3]. החוקרים מצאו, שדסמוזומים בשכבות אפידרמיס שיטחיות של ילודים מכילים ד' 3 בנוסף לד' 1, והדבר מקנה להם הגנה מהיווצרות שלפוחיות. על-מנת לאשש מימצא זה, יצרו החוקרים עכברים טרנסגניים שבהם ד' 3 מתהווה בכל שכבות האפידרמיס. בדומה לילודים, לא התהוו בעכברים אלה נגעים של פ"פ לאחר הוספת הנוגדנים נגד ד' 1.

[3]. ניתן לבדוק היום את כיוול הנוגדנים של פ' באמצעות ערכת ELISA מסחרית.

Kricheli וחב' [30] בדקו אם קיים שוני בין חולי פ"ו וקרובי-משפחתם מבחינת תת-סוגים של נוגדני IgG ייחודיים למחלה. הודגמה התפלגות דומה של IgG 1,2,3 בין קבוצות אלה. לעומת זאת, נוגדני IgG4 של פ"ו נמצאו ב-62% חולי פ"ו ובאחד מתוך 55 קרובי-משפחה של חולי פ"ו בלבד. מימצא זה מרמז על חשיבות ה-IgG4 בהתהוות פ"ו.

האנטיגנים של הנוגדנים העצמיים בפמפיגוס

האנטיגנים של פ' זוהו כד' — גליקופרטאינים חוצי ממברנות של תאים המשתתפים יחד עם דסמוקולינים בחיבור בין תאים בדסמוזומים. ד' שייכים למשפחת קדהרינים — מולקולות ההיצמדות פ"פ [32]. בחולי פ"ו עם מעורבות ריריות בלבד, נוצרים רק נוגדנים נגד ד' 3. בחולים בהם מתהווים גם נגעים בעור, קיימים גם נוגדנים נגד ד' 1² בנוסף לד' 3³ [33].

Ahmed וחב' [34] ערכו מחקר שנועד לבדוק קיום נוגדנים עצמיים של פ' בנסיון של קרובי-משפחה של חולי פ"ו. בארבעים ושמונה אחוז מהם הודגם כיוול נוגדנים נמוך. מכיוון שמקרים רבים של פ"ו נדירים באותה משפחה, כיוול נמוך של הנוגדנים אינו מבשר כשלעצמו על התהוות המחלה בעתיד. עם זאת, הודגם בחולי פ"ו כיוול נוגדנים גבוה משמעותית בהשוואה לבני-משפחתם. על סמך מימצאים אלה העלו החוקרים את תיאוריית ההתהוות הדרו-שלבית של פ'.

השלב הראשון מערב HLA, עם או ללא השתתפות של גורם סביבתי כלשהו, ומביא להתהוות כיוול נמוך של נוגדנים עצמיים. בשלב השני משפיע גורם סביבתי או תורשתי שאינו קשור ב-HLA, וכתוצאה מכך עולה כיוול הנוגדנים ומתפרצת מחלה קלינית.

לאחרונה העלו Warren וחב' [35] את ההשערה, שנוכחות הנוגדנים נגד ד' 1 צריכה להקדים את התהוות המחלה הקלינית בחולי פ"ס [35]. הנוגדנים נגד ד' 1 נתגלו בנסיון של 55% מהתושבים המתגוררים באזור האנדמי שבו נערך המחקר. התהוות פ"ס בבני-אדם עם נוגדנים בנסיון ללא סימני המחלה, הייתה מלווה בעלייה של פי 10.8 בכיוול הנוגדנים. עם זאת, כאלה שלא לקו במחלה קלינית, לא הודגמה עלייה בכיוול הנוגדנים. בנוסף, מצאו החוקרים יחס הפוך בין המרחק מהאזור האנדמי של פ"ס שבו נערך המחקר לשיעור בני-האדם בהם התגלו הנוגדנים — גילוי המרמז על נוכחותו של גורם סביבתי באזור אנדמי הגורם לכיוול נמוך של הנוגדנים נגד ד' 1. המעבר לשלב הקליני של המחלה מתרחש בבני-אדם עם אללים של HLA — אללים הגורמים לנטייה ללקות במחלה [33]. מימצאי המחקר תומכים בתיאוריה הדרו-שלבית של התהוות פ', אם כי דווקא הגורם הסביבתי, ולא התורשתי, הוא הממלא תפקיד עיקרי בשלב הראשון של המחלה.

¹ ד' — דסמוגלאין.

² ד' 1 — דסמוגלאין 1.

³ ד' 3 — דסמוגלאין 3.

- General Medicine. 5th ed. Vol 1, 1999, p 654, New York: McGraw-Hill.
4. *Lever WF*, Pemphigus and bullous pemphigoid. Charles C Thomas, Publisher, Springfield, IL. P15-118.
 5. *Diaz LA, Sampaio SAP, Rivitti EA & al*, Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). II. Current and historic epidemiologic studies. *J Invest Dermatol*, 1989; 92: 4-6.
 6. *Robledo MA, Prada SC, Jaramillo D & Leon W*, South-American pemphigus foliaceus: study of an epidemic in El Bagre and Nechi, Colombia 1982 to 1986. *Br J Dermatol*, 1988; 118: 737-740.
 7. *Morini JP, Jomaa B, Gorgi Y & al*, Pemphigus foliaceus in young women: an endemic focus in the Sousse area of Tunisia. *Arch Dermatol*, 1993; 129: 69-70.
 8. *Hans-Filho G, dos Santos V, Katayama JH & al*, An active focus of high prevalence of fogo selvagem on an Amerindian reservation in Brasil. *J Invest Dermatol*, 1996; 107: 68.
 9. *Nousari HC & Anhalt GJ*, Pemphigus and bullous pemphigoid. *Lancet*, 1999; 354: 667-700.
 10. *Robinson ND, Hashimoto T, Amagai M & al*, The new pemphigus variants. *J Am Acad Dermatol*, 1999; 40: 649-650.
 11. *Shoenfeld Y & Schwartz RS*, Immunologic and genetic factors in autoimmune diseases. *N Eng J Med*, 1984; 311: 1019-1021.
 12. *Shoenfeld Y & Isenberg D*, The mosaic of autoimmunity (the factors associated with autoimmune disease). Elsevier Science Publishers B.V, Amsterdam, p 183, 1989.
 13. *Ahmed AR, Yunis EJ, Khalil K & al*, Major istocompatibility complex haplotype studies in ashkenazi Jewish patients with pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci*, 1990; 87: 7658-7660.
 14. *Niizeki H, Inoko H, Mizuki N & al*, HLA-DQ11, -DQB1 and -DRB1 genotyping in Japanese pemphigus vulgaris patients by the PCR-RFLP method. *Tissue Antigens*, 1994; 44: 248-250.
 15. *Lombardi ML, Mercurio O, Ruocco V & al*, Common Human Leukocyte Antigen alleles in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus patients. *J Invest Dermatol*, 1999; 113: 107-110.
 16. *Moraes ME, Fernandez-Vina MV, Stasny P & al*, An epitope in third hypervariable region of the DRB1 gene is involved in the susceptibility to endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in the three different Brazilian populations. *Tissue Antigens*, 1997; 49: 35-36.
 17. *Wucherpfennig KW, Yu B, Bhol K & al*, Structural basis for major histocompatibility complex (MHC)-linked susceptibility to autoimmunity: charged residues of a single MHC binding pocket confer selective presentation of self-peptides in pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci*, 1995; 92: 11935.
 18. *Hammer J, Galazzi F, Bono E & al*, Peptide binding to HLA-DR4 molecules: correlation with rheumatoid arthritis association. *J Exp Med*, 1995; 181: 1847-1848.

בניסוי אחר הוסיפו נוגדני IgG של פ"ו ופ"פ לעכברים רגילים ולעכברים שהונדסו גנטית לפגיעה ברירנית בגן של ד' 3. בניסוי התגלה, שנוגדנים נגד ד' 1 מנסיוב של חולי פ"פ גורמים בעכברים רגילים לשלפוחיות בשכבות האפידרמיס השיטחיות בלבד, מכיוון שזוהו האזור היחיד של האפידרמיס שבו ד' 1 מופיע ללא ד' 3. בעכברים ללא ההגנה שמקנה ד', גרמו 3 נוגדני IgG של פ"פ לשלפוחיות בעור ובריריות. שלפוחיות אלה היו עמוקות יחסית, ויש שתי סיבות לכך: (1) הנוגדנים חודרים מהדרמיס לשכבות העמוקות של האפידרמיס ולאחר מכן לשכבות השיטחיות; (2) ההיצמדות של תאי האפידרמיס חלשה יותר בשכבות העמוקות, מכיוון שיש שם פחות ד' 1 בהשוואה לשיכבות השיטחיות. לעומת זאת, הנוגדנים נגד ד' 3 לא היו יעילים להיווצרות שלפוחיות בעכברים עם פגיעה ברירנית בגן של ד' 3, מכיוון שד' 1 מתהווה בכל שכבות האפידרמיס, והוא יכול לפצות על איבוד התיפקוד של ד' 3. בבני-אדם יש הרבה פחות ד' 1 ברירית הפה בהשוואה לעור, בייחוד בשכבות העמוקות; לכן נוגדנים נגד ד' 3 יעילים ביצירת שלפוחיות בריריות בתחילת המחלה. כאשר המחלה מתקדמת בחולי פ"ו, מתהווים נוגדנים נגד ד' 1 בנוסף לד' 3, וכתוצאה מכך נוצרות שלפוחיות באפידרמיס. השלפוחיות נמצאות בשכבות האפידרמיס העמוקות, מכיוון שהנוגדנים חודרים תחילה אליהן, מאזור הדרמיס. תוצאות ניסויים אלה תומכות גם הן בפאתוגניות הישירה של הנוגדנים העצמיים נגד ד' 1 וד' 3. אם שיחרור משפעל הפלסמינוגן היה גורם לשלפוחיות באזורים שבהם קיימת חפיפה של ד' 1 וד' 3, הייתה קשירת הנוגדנים לאחד מהם צפויה ליצור שלפוחיות, אך למעשה אזורים אלה מוגנים מפני אקנתוליזיס.

לסיכום, בעשור האחרון חלה התקדמות רבה בחקר מחלת הפ'. האנטיגנים נגדם מכוונים הנוגדנים העצמיים של הפ' וזהו כד' – גליקופורטאינים המשתתפים בהיצמדות של תאי האפיתל. נמצא שד' יכולים להתבטא בצורה שונה בסוגי אפיתל שונים ובשכבות אפיתל שונות, והדבר מסביר את השוני בהתבטאויות של פ"ו ופ"פ. האטיולוגיה של פ' ושל מחלות אוטואימוניות אחרות היא רב-גורמית. התברר שתהליך התהוות פ' הוא דו-שלבי ומערב גורמים תורשתיים, בייחוד HLA, וגורמים סביבתיים שרובם טרם זוהו. המישלב בין גורמים אלה מהווה פסיפס אליו התכוונו בכותרת של המאמר. נמצא הסבר לקשר בין אללים דומים של HLA לנטייה ללקות במחלות אוטואימוניות שונות. ניתן לנבא היום את המיבנה של הפפטידים אותן קושרות מולקולות II MHC, ועל-פי מיבנה זה לנסות ולזהות גורמים זיהומיים העשויים להיות חלק ממחוללי המחלה.

ב י ב ל י ו ג ר פ י ה

1. *Stanley JR*, Pemphigus and pemphigoid as paradigms of organ-specific, autoantibody-mediated diseases. *J Clin Invest*, 1989; 83: 1443-1444.
2. *Amagai M*, Adhesion molecules.I: keratinocyte-keratinocyte interactions: cadherins and pemphigus. *J Invest Dermatol*, 1995; 104: 146-147.
3. *Stanley JR*, Pemphigus. In: Fitzpatrick's Dermatology in

19. *Delves PJ & Roitt IM*, Advances in immunology: the immune system (first of two parts). *N Eng J Med*, 2000; 343: 37-39.
20. *Reis VM, Toledo RP, Lopez A & al*, UVB-induced acantholysis in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) and pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol*, 2000; 42: 571.
21. *Schwartz A, Bhardwaj R, Aragane Y & al*, Ultraviolet-B induced apoptosis of keratinocytes: evidence for partial involvement of tumor necrosis factor alfa in the formation of sunburn cells. *J Invest Dermatol*, 1995; 104: 922-925.
22. *Marsden RA, Vanhegan RI, Walshe M & al*, Pemphigus foliaceus induced by penicillamine. *Br Med J*, 1976; 2: 1423.
23. *Ho VC, Setein HB, Ongley RA & al*, Penicillamine induced pemphigus. *J Rheumatol*, 1985; 12: 583-585.
24. *Katz SI, Hood AF & Anhalt GJ*, Pemphigus-like eruption from captopril. *Arch Dermatol*, 1987; 123: 20-22.
25. וולף ר', דכנר-וולף א' ו-ברנר ש', פמפיגוס מושרה. הרפואה, 1990; 118.
26. *Tur E & Brenner S*, Diet and pemphigus. *Arch Dermatol*, 1998; 134: 1406-1410.
27. *David M & Feuerman EJ*, Induction of pemphigus by X-ray irradiation. *Clin Exp Dermatol*, 1987; 12: 197-200.
28. *Beutner EH & Jordon RE*, Demonstration of skin antibodies in sera of pemphigus vulgaris patients by indirect immunofluorescent staining. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1964; 117: 505-507.
29. *Beutner EH & Lever WF*, Antibodies in pemphigus vulgaris. *JAMA*, 1965; 192: 98-100.
30. *Kricheli D, David M, Frusic-Zlotkin M & al*, The distribution of pemphigus vulgaris-IgG subclasses and their reactivity with desmoglein 3 and 1 in pemphigus patients and their first-degree relatives. *Br J Dermatol*, 2000; 143: 337-339.
31. *Amagai M, Hashimoto T, Green KJ & al*, Antigen-specific immunoadsorption of pathogenic antibodies in pemphigus foliaceus. *J Invest Dermatol*, 1995; 104: 895-900.
32. *Amagai M, Klaus-Kovtum V & Stanley JR*, Autoantibodies against a novel epithelial cadherin pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. *Cell*, 1991; 67: 869-870.
33. *Ding X, Aoki V, Masacro JM & al*, Mucosal and mucocutaneous (generalized) pemphigus vulgaris show distinct autoantibody profiles. *J Invest Dermatol*, 1997; 109: 592-595.
34. *Ahmed AR, Mohimen A, Yunis EJ & al*, Linkage of pemphigus vulgaris antibody to the major histocompatibility complex in healthy relatives of patients. *J Exp Med*, 1993; 177: 419-420.
35. *Warren SJP, Lin MS, Giudice GJ & al*, The prevalence of antibodies against desmoglein 1 in endemic pemphigus foliaceus in Brazil. *N Eng J Med*, 2000; 343: 23-25.
36. *Hashimoto K, Shafran KM, Webber PS & al*, Anti-cell surface pemphigus autoantibody stimulates plasminogen activator activity of human epidermal cells. *J Exp Med*, 1983; 157: 259-260.
37. *Anhalt GJ, Labib RS, Voorhees JJ & al*, Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease. *N Eng J Med*, 1982; 306: 1189-1190.
38. *Rock B*, Monovalent Fab' immunoglobulin fragments from endemic pemphigus foliaceus autoantibodies reproduce the human disease in neonatal BALB/c mice. *J Clin Invest*, 1990; 85: 296-300.
39. *Amagai M, Hashimoto T, Shimizu N & Nishikawa T*, Absorption of pathogenic autoantibodies by the extracellular domain of pemphigus vulgaris antigen (Dsg 3) produced by baculovirus. *J Clin Invest*, 1994; 94: 59-60.
40. *Shirakata Y, Amagai M, Hanakawa Y & al*, Lack of mucosal involvement in pemphigus. Foliaceus may be due to low expression of desmoglein 1. *J Invest Dermatol*, 1998; 110: 76-80.