

1

מנגנון התגובה האלרגית

כדי להבין על מה מדובר באלרגיה יש להניח יסודות. למרות הנטייה הכללית של רבים מאיתנו לדלג על רקע התיאורטי ולגשת לתכלית, אני מאד ממליץ לקרא ולהבין פרק זה, המהווה בסיס להבנת הנכתב בספר. הבנת הרקע התיאורטי לתגובה האלרגית יאפשר גם למתעניין שאינו איש מקצוע להבין את המושגים ואת הבסיס למחלות ולטיפולים. יתר על כן לקורא הנבון, לאחר קריאת פרק ספציפי או לאחר השלמת כל הספר מומלץ לחזור ולקרא פרק זה שנית.

התגובה האלרגית

התגובה האלרגית היא אחת התגובות הבולטות של מערכת החיסון. מבחינה מדעית היא מוגדרת כרגישות-יתר מיידית (immediate hypersensitivity) ולפיה מערכת החיסון מגיבה ביתר שאת לגירויים חיצוניים, תגובה שבאה לידי ביטוי קליני מיידי - בתוך דקות אחדות. ביטוייה הקליני הוא בהתרחבות כלי הדם ועלייה בחדירותם וכן בהתכווצות שריר חלק באזור החשיפה/החדירה של הגורם מחולל האלרגיה המכונה **אלרגן**. זו למעשה התגובה החיסונית המהירה ביותר בטבע, והיא מערבת את מרכיבי מערכת החיסון שברקמות החשופות לעולם החיצוני: עור, רירית מערכת הנשימה, מערכת העיכול ועוד. במקרים קיצוניים התגובה האלרגית היא רב-מערכתית (פוגעת ברקמות שונות) ומכונה **תגובה אנפילקטית**. תגובה זו, המתרחשת בשל חדירת האלרגן לזרם הדם (עקב זריקה, בליעה או עקיצה) מתבטאת בהסתמנות בו-זמנית של כמה תופעות כמו תפרחת מתפשטת, נפיחות, גרד מתפשט, קוצר נשימה, שלשול, ירידת לחץ דם והפרעות בקצב הלב. התגובה קשה ולעתים מסכנת חיים ולפיכך היא מחייבת טיפול מיידי. מלבד תופעות חדות אלה, באזור חדירת האלרגן מתפתחת תגובה מאוחרת המתבטאת בהצטברות/הסננה של תאי דלקת. אם כן, התגובה האלרגית היא תהליך דו-שלבי: האחד - מיידי שבא לידי ביטוי בתוך דקות אחדות (10-20 דקות) מהחשיפה לאלרגן, והאחר - דלקתי המתבטא שעות מספר (4-8 שעות) לאחריה.

הגורמים המחוללים את התגובה האלרגית

שלושה גורמים משתתפים בתגובה האלרגית: האלרגן, נוגדנים המכוונים נגדו ותאים בעלי יכולת לקשור נוגדנים אלה:

אלרגן - חלבון או חומר כימי הקשור לחלבון, שאליו נחשף האדם חשיפות ממושכות או חוזרות ונשנות.

האלרגנים השכיחים ביותר בטבע נכללים בגרגרי אבקות פריחה, אבק הבית, קשקשי חיות, מזונות, תרופות, אנזימים (חומרים פעילים) המצויים בארס חרקים ועוד. תוארו גם מקרים נדירים של תגובות אלרגיות לאלרגנים שמקורם בבני אדם כמו אלרגיה (אצל נשים) לנוזל זרע.

נוגדן - הנוגדנים בגופנו מורכבים ממולקולות חלבון שאליהן קשורות מולקולות סוכר. מולקולות אלה מסיסות וריכוזן שונה בנוזלי הגוף השונים. הן קשורות בחלקן לפני השטח של תאים

מסוימים שבזרם הדם או ברקמות אחרות. הנוגדנים נקשרים לאתרים ספציפיים בחלבון הזר המכונה **אנטיגן** (כמו דופן חיידק, גוף זר וכיו"ב). נוגדנים הקשורים לחלבון זר מעוררים מנגנונים חיסוניים שונים שמסלקים את האנטיגן ובכך נמנע נזק ממושך לגוף. זו אחת מדרכי מערכת החיסון להגן על הגוף מחדירת "גורמים זרים" - זיהום חיידקי, נגיפי וכיוצא באלה.

בגופנו יש 5 קבוצות מולקולות נוגדנים המכונים **אימונוגלובולינים**. הן מסומנות באותיות A, D, G, M, E. נוגדנים מקבוצת E מזהים זיהוי ספציפי אנטיגנים שגורמים לרגישות-יתר מיידית (אלרגנים). אנשים שלוקים באלרגיה מייצרים בתגובה לחשיפה לאלרגן כמויות גדולות של נוגדנים מקבוצת E (המכונים בקיצור IgE), בעוד שבבריאים שאינם אלרגיים נצפית עלייה בנוגדנים מקבוצת אחרות, כמו IgG ו-IgM ולא IgE, עקב אותה חשיפה. זה למעשה ההבדל המהותי בין אדם אלרגי ובין אדם שאינו לוקה בתופעות אלרגיות כלל. הבדל זה נעוץ בנטייה תורשתית ובחשיפה לאלרגן המעורר את התגובה האלרגית. לא תיתכן התפתחות תגובה אלרגית בלא חשיפה קודמת לאלרגן הספציפי. על מנת שייווצר IgE נדרשת תחילה היכרות בין מערכת החיסון המייצרת נוגדנים ובין האנטיגן/אלרגן.

תאים - שתי אוכלוסיות תאים מופעלות במהלך התגובה האלרגית והן גורמות להתפתחותה. התאים העיקריים נקראים **תאי פיטום (mast cells)** ומקומם בעיקר ליד כלי דם ברקמות שחשופות לרוב לסביבה החיצונית. התאים האחרים "מסתובבים" בזרם הדם ונקראים **בזופילים**. שני מאפיינים לתאים הרלוונטיים האלה:

1. **קולטנים** (אתרי קישור - receptors) על פני השטח למולקולות IgE. על פני כל תא מצויים כ-50,000-500,000 קולטנים כאלה.
2. גרגירים רבים (granules) בתוך התא המכילים חומרים כימיים המכונים **מתווכים (mediators)**.

השתלשלות האירועים בהתחוללות התגובה האלרגית

תגובה אלרגית תרחש באנשים עם נטייה לכך – אלו מכונים אנשים "אטופיים" (Atopy, Atopic individuals). אטופיה היא הנטייה לפתח תגובות אלרגיות בהתמלא התנאים הנוספים. חשיפה ראשונה של אדם בעל הנטייה התורשתית המתאימה (אטופיה) מעוררת את מערכת החיסון לייצר IgE המכוון באופן ספציפי כנגד האלרגן. מולקולות ה-IgE נעות בזרם הדם ונקשרות לקולטנים הספציפיים שעל פני תאי הפיטום ו/או הבזופילים ברקמות או בזרם הדם בהתאמה. המצב שבו התאים מצופים במולקולות IgE נקרא שלב הריגוש (sensitization). עם הריגוש הופך האדם לאלרגי לגורם הסגולי (ספציפי).

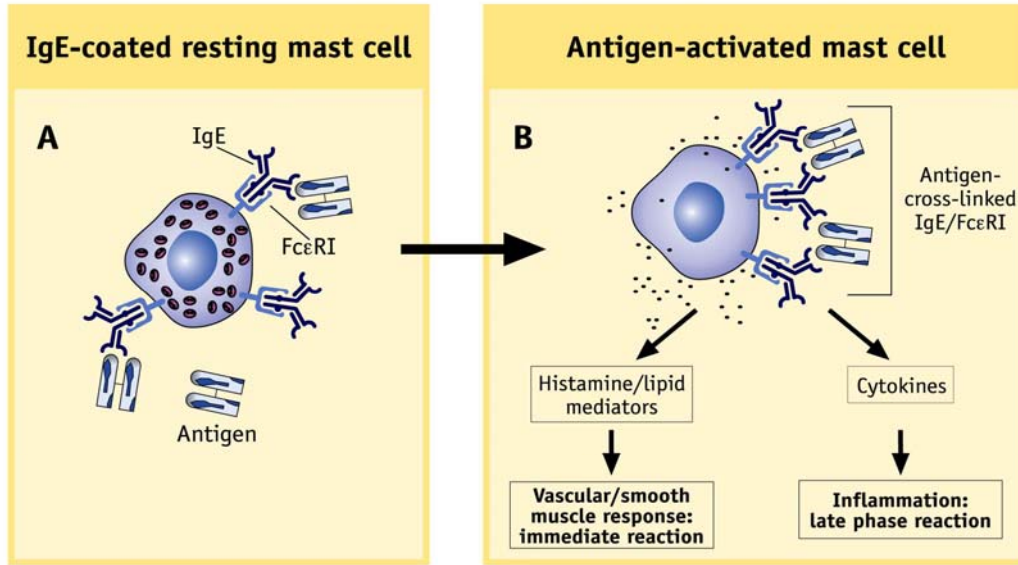
לפיכך אצל אדם אלרגי, לעומת הלא-אלרגי, יש תאי פיטום מרוגשים ברקמות השונות (תמונה מס' 1). האנשים הבריאים אינם מייצרים כאמור מספיק IgE כדי לגרום לריגוש תאים אלה. בחשיפה נשנית לאותו אלרגן, הוא נקשר הפעם למולקולות ה-IgE (המכוונות נגדו) העוטות את פני תאי הפיטום, הוא מגשר ביניהן וגורם לשפעול התא (תמונה מס' 2). בשפעול התא משתחררים המתווכים הכימיים שבתוך הגרגירים ומופרשים אל מחוץ לתא. עקב שפעול התאים גם נוצרים מתווכים חדשים שמופרשים אף הם בתוך דקות עד שעות.

התופעות הקליניות והפתולוגיות של רגישות-יתר מיידית הן ביטוי להשפעות הביולוגיות של המתווכים על הרקמות הסמוכות לתאי הפיטום. חלק ממתווכים אלה כמו **היסטמין**, **לויקוטריאנים** ו**פרוסטגלנדינים** מחוללים את התופעות המיידיות המתבטאות בהתכווצות שריר חלק שגורם בין השאר להיצרות דרכי נשימה (בהתקף אסתמה); לעליית חדירות כלי דם שגורמת לדליפת נוזלים מכלי הדם ומכאן לבצקת/תפיחות מקומית; ולהרחבת כלי דם הגורמת לאודם וחום מקומי. קבוצה אחרת של מתווכים המכונים **ציטוקינים** מופרשים שעות מספר לאחר שפעול התא, וגורמים ל"גיוס" תאים לבנים ולנדידתם מזרם הדם לאזור הגירוי האלרגני ולהתהוות התהליך הדלקתי האופייני לתגובה המאוחרת. התאים שגויסו לאזור הגירוי הם אלה שאחראים לדפוס הכרוני של מחלות אלרגיות כמו גנחת הסימפונות (אסתמה), שהרי גם הם יכולים לייצר ולהפריש מתווכים כימיים המסבים נזק לרקמות והמגייסיים תאים נוספים, וכך נמשך התהליך ואף מתעצם.

תבחין העור המשמש לאבחון אלרגי הינו ביטוי לכל התהליך שתואר לעיל. אם הנבדק אכן אלרגי, הרי שבעורו ימצאו תאי פיטום מרוגשים אשר ישופעלו ויפרישו מתווכים לאחר שהאלרגן המיוחדר יפגוש מולקולות IgE המכוונות נגדו והספוחות לתאי הפיטום. במקרה זה תופיעה תוך מספר דקות תגובה מקומית של תפיחות ואודם שהיא ביטוי להשפעות הביולוגיות של מתווכים אלה כפי שתואר לעיל.

בנוסף לכל האמור לעיל, יש לציין כי ניתן לשפעל תאי פיטום שלא באמצעות אלרגן ו IgE. חומרים שונים וגרויים פיזיקליים (כמו חיכוך מכני, חום/קור, קרני שמש...) יכולים לגרום לכך. מנגנון זה אחראי לחלק מהפריחות האלרגיות (חרלת-urticaria).

האם לתאי פיטום יש תפקיד פיזיולוגי בהגנה על הגוף הבריא? מחקרים בחיות ניסוי שפורסמו לאחרונה מפנים אל תפקיד אפשרי בהגנה מפני מזהמים. תפקידם באדם הבריא עדיין לוט בערפל.



ציור 1: ריגוש תאי פיטום. באדם אלרגי נוצרים נוגדנים מסוג IgE המכוונים באופן ספציפי נגד אלרגנים מסוימים. נוגדנים אלה נעים בזרם הדם ונקשרים לקולטנים שעל פני שטח תאי פיטום ברקמות השונות

ציור 2: שפעול תאי פיטום. אלרגן החודר מבחוץ, נקשר ומגשר בין שתי מולקולות IgE המכוונות נגדו. הגישור גורם לשיפעול התאים ולהפרשת המתווכים הכימיים שבתוכם

תמונה 1: ריגוש תאי פיטום. באדם אלרגי נוצרים נוגדנים מסוג IgE המכוונים באופן ספציפי נגד אלרגנים מסוימים. נוגדנים אלה נעים בזרם הדם ונקשרים לקולטנים שעל פני שטח תאי פיטום ברקמות השונות.

תמונה 2: שפעול תאי פיטום. אלרגן החודר מבחוץ, נקשר ומגשר בין שתי מולקולות IgE המכוונות נגדו. הגישור גורם לשיפעול התאים ולהפרשת המתווכים הכימיים שבתוכם.

