

חרלת (URTICARIA) ואנגיואדמה

"דוקטור אתה לא מבין כבר 6 חדשים יש לי הפריחה הזו ואני לא מבין כיצד אתם הרופאים לא מסוגלים להסביר לי ממה זה בא" "בתחילה הפריחה הייתה מסוג מזון אחד ואחרי שהפסקתי אכן היתה הקלה אבל עכשיו יש לי פריחה מכל מה שאני אוכל" "דוקטור אנא, אשפז אותי ושימצאו כבר ממה אני סובל" אלו רק מעט מהפנינים אשר נשמעים מפי חולי חרלת כרונית. יש מחלות קשות יותר ומסוכנות יותר מאשר חרלת, אבל ספק אם יש מחלה מתסכלת כמו מחלה זו.

חרלת הינה התפרחת העורית השכיחה ביותר בקבוצת המחלות האלרגיות. מדובר בתופעה פתאומית של נגעים מפוזרים עפ"נ העור בעלי גוון אדמדם, מעט מורמים (ביטוי לנפיחות קלה) בקטר של מספר מ"מ – מספר ס"מ המלווים בעקצוץ טורדני. נגע שכזה נמשך בד"כ כ 24-36 שעות, חולף מבלי להותיר עקבות נזק בעור, ומופיע שוב במקום אחר. חרלת הינה ביטוי לשפעול תאי פיטום בשכבות העליונות של העור ולהפרשת מתווכים כפי שתואר בפרק מספר 1, העוסק במנגנון התגובה האלרגית. כמתואר שם, המתווכים השונים כולל היסטמין לויקוטריאנים וציטוקינים יגרמו להגברת חדירות כלי הדם ולהרחבתם ולגירוי עצבים תחושתיים עובדה שתתבטא בהופעת נפיחות/בצקת, אודם מקומי וגרד בהתאמה. בכ-40% מהמקרים תלויה התפרחת החרלתית בנפיחות של רקמות רכות כמו שפתיים עפעפיים אברי מין וכד'. תמונה קלינית זו מכונה ANGIOEDEMA וגם היא ביטוי להפרשת מתווכים מתאי פיטום אם כי הפעם מדובר בשכבות עמוקות יותר של העור. לעתים נדירות יותר אנגיואדמה מתבטאת בנפיחות הלשון או הלוע. יש לציין כי נפיחות/בצקת בקנה הנשימה הינה נדירה ביותר ולמעשה לא מתלווה לחרלת. למרות שכל חולה בטוח שרק בחלקו נגזרה הגזירה לחלות בתופעה מוזרה זו, חרלת (בלבד או כזו המתלווה באנגיואדמה) הינה תופעה שכיחה למדי; כ-20% – 15% מהאוכלוסיה ילקו בצורה

כלשהי של התופעה במהלך חייהם. ניתן לסכם ולומר כי חרלת הינה תופעה מוגבלת לעור ללא פגיעה באיברים פנימיים.

התבטאות קלינית של חרלת :

נהוג לסווג את החרלת ל- 2 קבוצות עיקריות על פי משך התופעה.

החרלת החריפה (ACUTE URTICARIA) נמשכת בד"כ מספר ימים והינה ביטוי ברב המכריע של

המקרים לתגובה אלרגית (או תופעת לוואי) למזון או תרופה או למגע עם חומר מסוים. המאפיין את התופעות הללו הינו משכן הקצר והיעלמותן מס' ימים לאחר הפסקת החשיפה/הרחקת המחולל (אלרגן). ברוב המקרים של החרלת החריפה נמצא את המנגנון האלרגי "הקלסי" כגורם מרכזי בהתהוותה, דהיינו שיפעול תאי פיטום ע"י אלרגן בתווך נוגדן - IgE המכוון ספציפית נגדו (כמוסבר בפרק מספר 1 העוסק "במנגנון התגובה האלרגית"). חומרים רבים ממקורות שונים יכולים לעורר תגובה אלרגית המתבטאת בחרלת, רובם הינם חלבונים כמו מרכיבי מזון, קשקשי חיות או תרכובות כימיות הקשורות לחלבון כמו תרופות שונות (לאחר שנקשרו לחלבון בגוף). כאמור לעיל, חרלת חריפה נעלמת לאחר הפסקת החשיפה לאלרגן, לפיכך צעד טיפולי זה מהווה גם מבחן אבחנתי לאישור החשד בגורם לתפרחת. יש לפיכך להימנע מחשיפה בעתיד לגורם החשוד.

חרלת כרונית

חרלת כרונית היא חרלת המופיעה מדי יום ביומו ונמשכת למעלה מששה שבועות. אלו החולים אשר יופיעו אצל המומחה למחלות אלרגיות. חולים הסובלים מתופעה זו מהווים אתגר אבחוני שכן ברובם המכריע לא ימצא מחולל התופעה למרות ברור אבחוני נרחב. גם במקרים אלה התופעה העורית הינה ביטוי לשפעול תאי פיטום ולהפרשת מתווכים מתוכם אולם לרוב הגורם לכך אינו ברור. יש לציין כי בחרלת כרונית הגורם האלרגי "הקלסי" המתווך באמצעות IgE ספציפי הינו נדיר ביותר ולפיכך התוצאות של בדיקות לאיבחון אלרגיה כמו תבחיני עור או בדיקות דם לזהוי האלרגן לרוב שליליות. מבחינה מנגנונית מחלקים את החרלת הכרונית ל- 2 קבוצות עיקריות :

1. חרלת פיזיקלית (physical urticaria)

2. חרלת כרונית ממקור לא ידוע (chronic idiopathic urticaria)

חרלת פיזיקלית –

הינו ביטוי עורי לשפעול תאי פיטום עקב גירוי חיצוני – פיסיקלי. הגורמים השכיחים יותר לחרלת פיסיקלית כוללים:

- **חשיפה לחיכוך מכני (dermographism) –** הופעת התפרחת הטיפוסית שתוארה לעיל באזורי חיכוך העור כמו מחוך, חגורה וכיו"ב.
 - **חשיפה לקור (cold urticaria) –** תפרחת באזורים החשופים לקור, כולל נפוחות שפתיים וריריות הפה עקב אכילת מזון קר. חולים אלה נמצאים בסיכון לתגובה אנפילקטית (ראה פרק 1 "מנגנון התגובה האלרגית") באם חלקים נרחבים מגופם יחשפו לקור כמו בעת טבילה במים קרים.
 - **חשיפה לקרני שמש (solar urticaria) –** תפרחת באזורים של הגוף החשופים לקרני השמש.
 - חשיפה לחום (cholinergic urticaria) חיצוני, או פנימי בעקבות מאמץ גופני או עקה נפשית (stress) כמו התרגשות וכיו"ב.
- יתכנו גם תגובות חרלתיות לחשיפה למים, לרטט (vibration) אצל פועלים העובדים במכשירים רוטטים וכו'. מטבע הדברים יובן כי גם במקרים אלה הימנעות מהחשיפה תביא לשיפור קליני משמעותי ולנסיגת החרלת כפי שהוזכר לעיל. לא נהיר לנו המנגנון שבאמצעותו מעוררים הגורמים הפיסיקלים השונים שפעול תאי פיטום שבעטיו מופיעה התופעה בעור. אלו תופעות ש סיבתן אינן ידועה אולם מנגנון התהוותם מוכר.

אורטיקריה כרונית אידיופטית -

ברוב המכריע של חולים עם חרלת כרונית לא ניתן למצוא את הסיבה לתופעה וזאת למרות ברור אבחנתי נרחב ומפורט הכולל בדיקות דם, שתן, אמצעי הדמייה וכיו"ב. במיעוט קטן של הסובלים מחרלת כרונית ניתן למצוא כי התופעה בעור מלווה מחלה "פנימית" כמו הפרעות בתפקוד בלוטת המגן, מחלות מפרקים ורקמת החיבור, זיהום מקומי או מחלה ממארת. כאמור, מדובר במיעוט המקרים בהם יופיעו סימנים נוספים (בנוסף לחרלת) המכוונים לאבחנה אפשרית ואשר יופנו ע"י הרופא המומחה לברור אבחנתי מתאים.

החומרה הקלינית וסבל שהתופעה גורמת משתנה מחולה לחולה ואף באותו חולה לאורך ציר הזמן. יש חולים אשר סובלים רק ממצאים ממוקדים בודדים ואילו באחרים פריחה מפושטת, מגרדת ומטרידה ביותר. כאמור לעיל אופייני שה נגעים לא שורדים למעלה מ-24-36 שעות והם נעלמים אולם אך ורק כדי להופיע מחדש באזורים אחרים או סמוכים לאזור הראשון. יש חולים אשר אצלם הפריחה מופיעה בעיקר בערבים עם נטייה לאיברי גוף מוגדרים כמו החלק הפנימי של ירכיים ועוד.

אורטיקריה כרונית מוגדרת כאמור כאורטיקריה הנמשכת לפחות ששה שבועות. אולם את החולה מעניין כמה זה יכול להמשך. אין אפשרות לתת תשובה חד משמעית לחולה הבודד. המחלה נמשכת בממוצע כשנה וחצי (כן, 18 חודש) אולם מוכרים מיקרים שנמשכים גם שנים ארוכות. חרלת כרונית יכולה לפגוע בכל גיל הן בגברים והן בנשים אם כי השכיחות גבוהה במיוחד בנשים בעשור הרביעי לחייהן.

לתופעה אופי מחזורי עם הפוגות והתלקחויות כאשר ההפרש בינהן יכול להיות שבועות, חודשים או שנים.

הנה כי כן מחלה ממש מתסכלת לעיתים, מאד שכיחה מאד מוכרת ובכ"ז אנו לא יכולים לתת תשובות לשאלות רבות.

ובכל זאת פתח של התקדמות. בשנים האחרונות התחוויר כי בכ 50 – 40 מהחולים בחרלת שהוגדרה כאידיופטית, קיימים **נוגדנים עצמיים** המכוונים כנגד מרכיבים בדופן תאי הפיטום וכך גורמים לשפעולם ולהפרשת המתווכים הכימיים מתוכם. אין ספק כי תגלית זו תרמה באופן משמעותי להבנת מנגנון היוצרות התופעה בחלק ניכר של החולים אולם לדאבונו לא הביאה לשינוי משמעותי בגישה הטיפולית

הנהוגה ולפיכך לא שינתה כמצופה את מהלך המחלה. בעבר, נטו לחשוב כי חרלת כרונית בחלק מהחולים הנה ביטוי לתגובה אלרגית למזון או לתוספי מזון. הנחה זו לא זכתה להוכחות מוצקות מה גם שטיפולים דיאטטיים שונים כולל הרחקת מזונות מהתפריט לא הוכחו כיעילים בחולים אלה. לפיכך, לא מפתיע שברור האלרגיה למזון ברוב המכריע של חולים אלה הנו ללא תוצאות. ברוב המקרים כאשר התוצאה היא חיובית, דהיינו מאותר גורם במזון כאחראי לאורטיקריה, ניתן היה לחשוך בכך כבר מהסיפור של החולה.

המנגנון האוטו-אימוני (בוגדנים עצמיים) אם כן, מהווה סיבה לתופעות בעור בכ 50% מהחולים. השאר ימשיכו להוות תעלומה באשר לסיבה למחלתם ומוגדרים כסובלים מחרלת אידיופטית (ממקור לא ידוע). יש לציין שבמקרי חרלת כרונית אין סכנה משמעותית של חנק. הממצאים הנראים על פני העור לא חודרים בד"כ לתוך הרקמות הרכות בגרון. ידיעת עובדה זו מפחיתה את החרדה המלווה מחלה/תופעה מטרידה זו.

אנגיואדמה

כאמור לעיל אחת הצורות של חרלת היא האנגיואדמה ((Angioedema). נגעים אלו יותר בצקתיים, מורמים, פחות ממושטים ומעט יותר במספרם. הגם שחלקם גורמים גרד נגעי האנגיואדמה גורמים יותר אי נוחות, לחץ וכאב. לאנגיואדמה יש נטייה להופיע בשפתיים, פנים ואפילו לשון. מגוון הגורמים דומה באופן עקרוני לאלו של חרלת כרונית אידיופטית. אולם קיימים גם סיבות נוספות. אחת מאלו נובע מחסר או תפקוד לקוי של חלבון ממערכת המשלים – קרוי "חסר סי 1 אנהיביטור"

(C1 inhibitor Deficiency)

לרוב מדובר במחלה מולדת ותורשתית, אולם יכולה להתבטא באיחור ולפעמים אין רקע תורשתי אלא נרכש. לא כאן המקום להיכנס לפרטים המדויקים אולם נדגיש רק שלוש עובדות בנושא זה. "חסר סי 1" זו הצורה המסוכנת היכולה לגרום לחנק עד מוות. האנגיואדמה במקרה זה אינה מגרדת ומתפתחת בהדרגה תוך שעות. לכן אין להיתפס לפאניקה, יש זמן לקבל טיפול רפואי. מחלה זו ניתנת לאבחון די בקלות ע"י בדיקות דם ויש לה טיפול ספציפי יעיל, גם למניעה וגם להתקף החריף. לכן במקרה חשד יש להגיע לבירור ע"י מומחה בנושא.

אין קשר בין אנגיואדמה תורשתית מחסר סי 1 אינהיביטור, לאנגיואדמה אידיופטית.

טיפוּל

כמקובל במחלות אלרגיות, הרחקת הגורם המחולל הנו כלל נקוט בטיפול במחלה. כל זאת כמובן באם גורם זה אכן אותר. הטיפול התרופתי בחרלת, זה הנמצא בקו הראשון כולל תכשירים מקבוצת חוסמי קולטני ההיסטמין. לעתים יש צורך בשילוב מספר תרופות שכאלה בכדי להגיע להשפעה הרצויה. לאחרונה הוספה לטיפול זה קבוצה חדשה של תרופות המוכרות כחוסמות לויקוטריאנים. במקרים הקשים יותר ושאינם מגיבים לטיפול בחוסמי היסטמין יש צורך בתוספת תכשירים מקבוצת הסטרואידים כאשר המגמה הינה לבחור במינון האפקטיבי – הנמוך ביותר. טיפול ע"י סטרואידים שמור רק למתי מעט של המקרים כיון שחשוב להשתמש בכלל לא להשתמש בטיפול אשר יעשה יותר נזקים מהמחלה עצמה. מכיוון שמדובר במחלה שסופה ומשכה לא ברור כדאי למצות את כל האפשרויות לפני שמטפלים בסטרואידים. במקרים קיצוניים ונדירים מוצע טיפול ע"י תכשירים שהיו עד עתה בשימוש לצורך מניעת דחיית שתל (ציקלוספורין). עם זאת, יש לציין כי במרבית חולי החרלת התופעה הולכת ונסוגה במשך הזמן עד להיעלמותה. במקרים של אנגיואדמה יש מיקרים המגיבים לטיפול ע"י הקסקפרון, תכשיר אשר במקורו מיועד לטיפול בדימומים. לא כאן המקום להיכנס למנגנון אולם נזכיר שיתרונו הגדול שהנו חסר תופעות לוואי.