

# Tuberous Sclerosis Complex

## היסטוריה ועתיד



**ד"ר עודד וולובלסקי**

**נפרולוגיה של הילד**

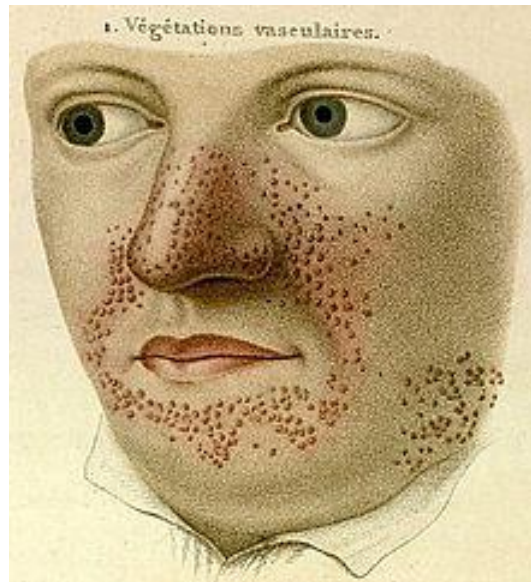
**מרכז רפואי הדסה**

**058-6581883**

[odedvo@hadassah.org.il](mailto:odedvo@hadassah.org.il)

# היסטוריה של TS – המאה ה-19

□ רופא עור צרפתי תיאר מחלות כלליות באמצעות אטלס של ביטויים עוריים (1835)

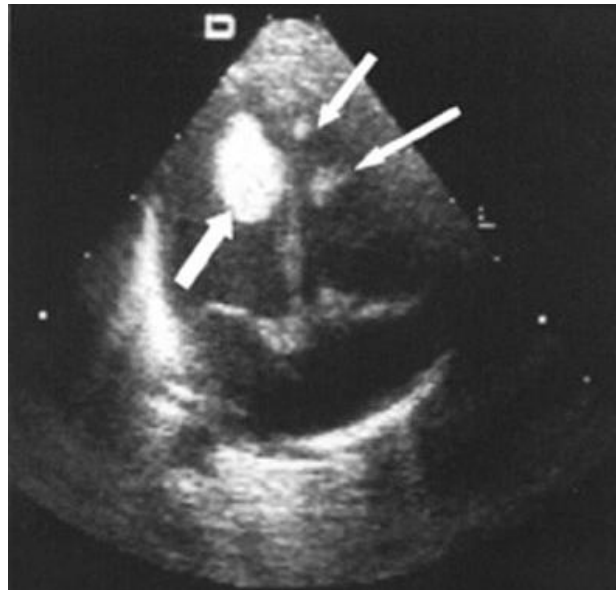


Pierre Francois  
Olive Rayer

□ Vegatations Vasculaires = Small vascular of papulous appearance, widespread growths distributed on the face and body, described as “

# היסטוריה של TS – המאה ה-19

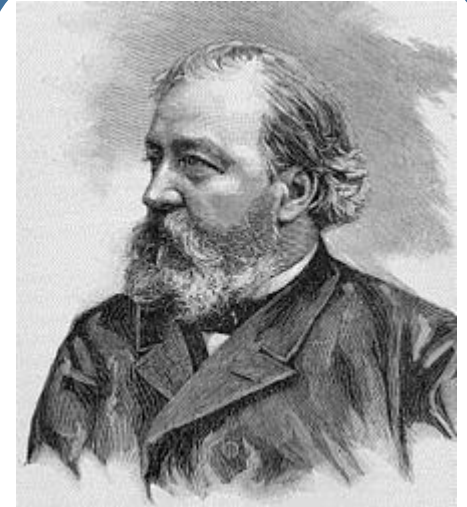
- פתולוג גרמני תלמידו של וירכוב אשר גם אפיין את מחלת ה-NF
- תיאר בכנס גניקולוגי תינוק שנפטר "תוך מספר נשימות" ובנתיחתו נמצאו גידולים בלב חלקים כגודל "ביצה של יונה" כמו גם איזורים של "סקלרוסיס" במוח



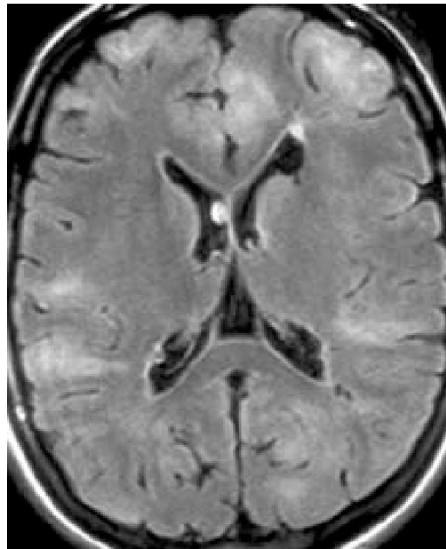
Friedrich Daniel  
Von  
Recklinghausen

# היסטוריה של TS – המאה ה-19

- ❑ נוירולוג צרפתי שתיאר את המחלה לראשונה כ-tuberous sclerosis
- ❑ זיהה בתור רופא מחליף נערה עם עיכוב התפתחותי ופרכוסים עם הפריחה האופיינית
- ❑ זיהה ממצאים סקלרוטיים במוח
- ❑ חשב שהנגעים העוריים הם מקריים



Desire-Magloire  
Bourneville



# היסטוריה של TS – תחילת המאה ה-20

□ נוירולוג גרמני שבעצם תיאר לראשונה את החיבור בין הממצאים ויצר את הטריאדה על שמו –

- אפילפסיה
- עיכוב התפתחותי
- Adenoma Sebaceum



Henrich Vogt

רק בשנות ה-70 הבינו שרק פחות משליש עונים על הטריאדה במלואה ולכן יש לשנות את הקריטריונים.

# היסטוריה של TS – תחילת המאה ה-20

---

- **1910** – הבנה כי מדובר במחלה גנטית (תאומים ומשפחה עם שלוש דורות)
- **1918** – זיהוי של מעורבות ריאתית (LAM) שיוחסה אז לגרורות של גידולים כליתיים
- **1932** – זיהוי של מאפיינים אוטיסטיים (מבלי להשתמש בביטוי) וזיהוי של נגעים עוריים בחלקם בתיאור המטופלים
- **שנות ה-30** – זיהוי כי היפופיגמנטציה מופיעה במטופלים

# היסטוריה של TS – תחילת ואמצע המאה ה-20

---

☐ **שנות הארבעים – שימוש ב-TSC בהבנה כי מדובר בקומפלקס (Sylvan Moolten)**

☐ **שנות החמישים –**

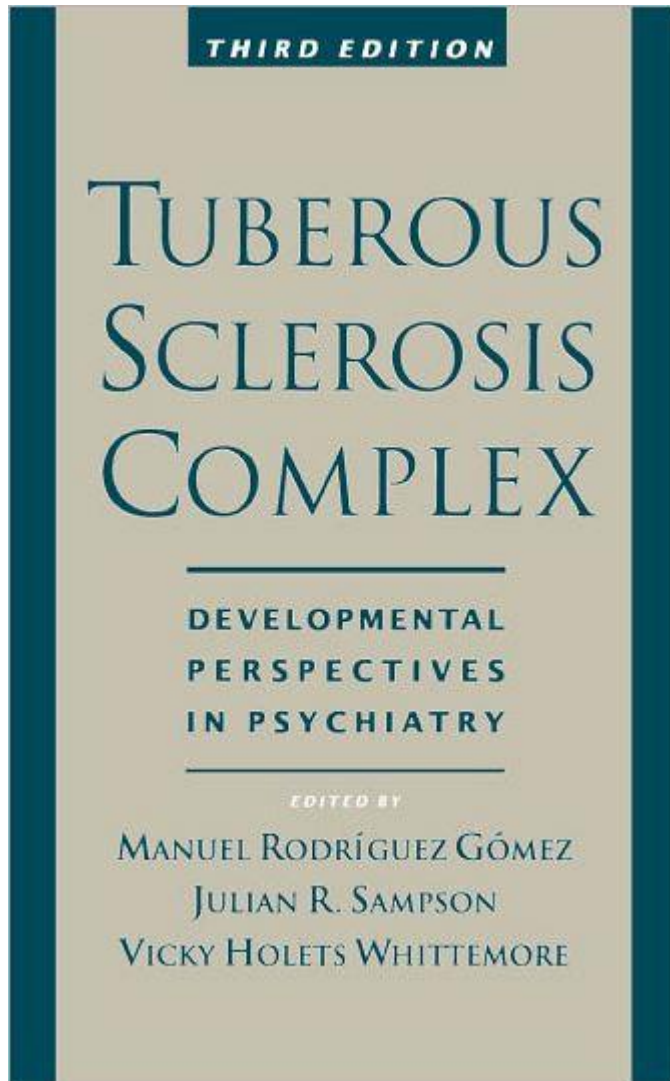
- Eker rats (Reider Eker, Norway)
- זיהוי אופציה לניתוח נוירוכירורגים לטיפול בפרכוסים

☐ **שנות השישים – זיהוי כי מעל שליש מהמטופלים הם בעלי IQ רגיל.**

☐ **שנות ה-70 –**

- זיהוי הקשר של Infantile spasms
- Two hit hypothesis
- שימוש ב-US (76) ו-CT (77) בחולים

# היסטוריה של TS – סוף המאה ה-20



□ **1979** – הוצאה לראשונה של ספר המחבר את כל תתי ההתמחויות בחקר TSC והבין את השונות בין המקרים ואת האפשרות של מקרים קלי

□ **1988** – פרסום במהדורה השנייה של קריטריונים לאבחנה – בעיה הפוכה של ספציפיות נמוכה (עיכב את האבחון הגנטי).  
עבר רביזיות רבות

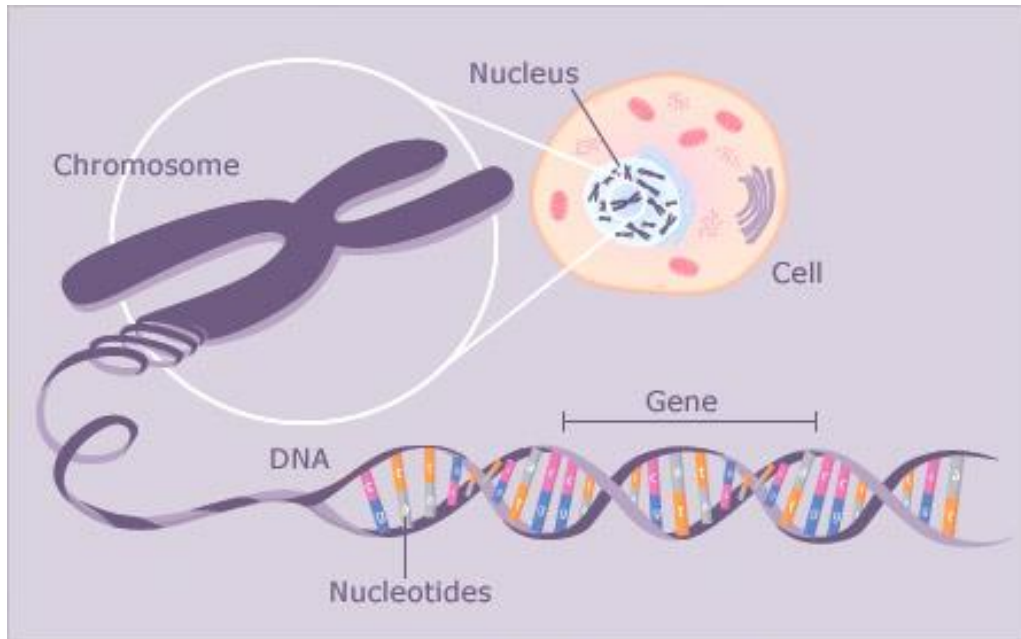


Manuel Gomez

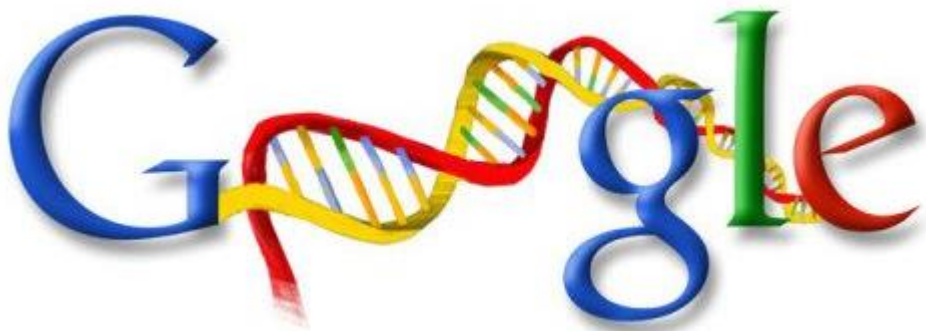


# המרוץ הגנטי

- 1987** - זיהוי כי Tsc1 ממוקם בכרומוזום 9
- 1992** – זיהוי כי יש איזור נוסף בכרומוזום 16
- 1993** – מיפוי הגן של Tsc2
- 1995** – זיהוי החלבון של Tsc2 –tuberin
- 1997** – זיהוי של הגן Tsc1 וחלבון hamartin
- 2002** – זיהוי גנטי הופך לאפשרי קלינית

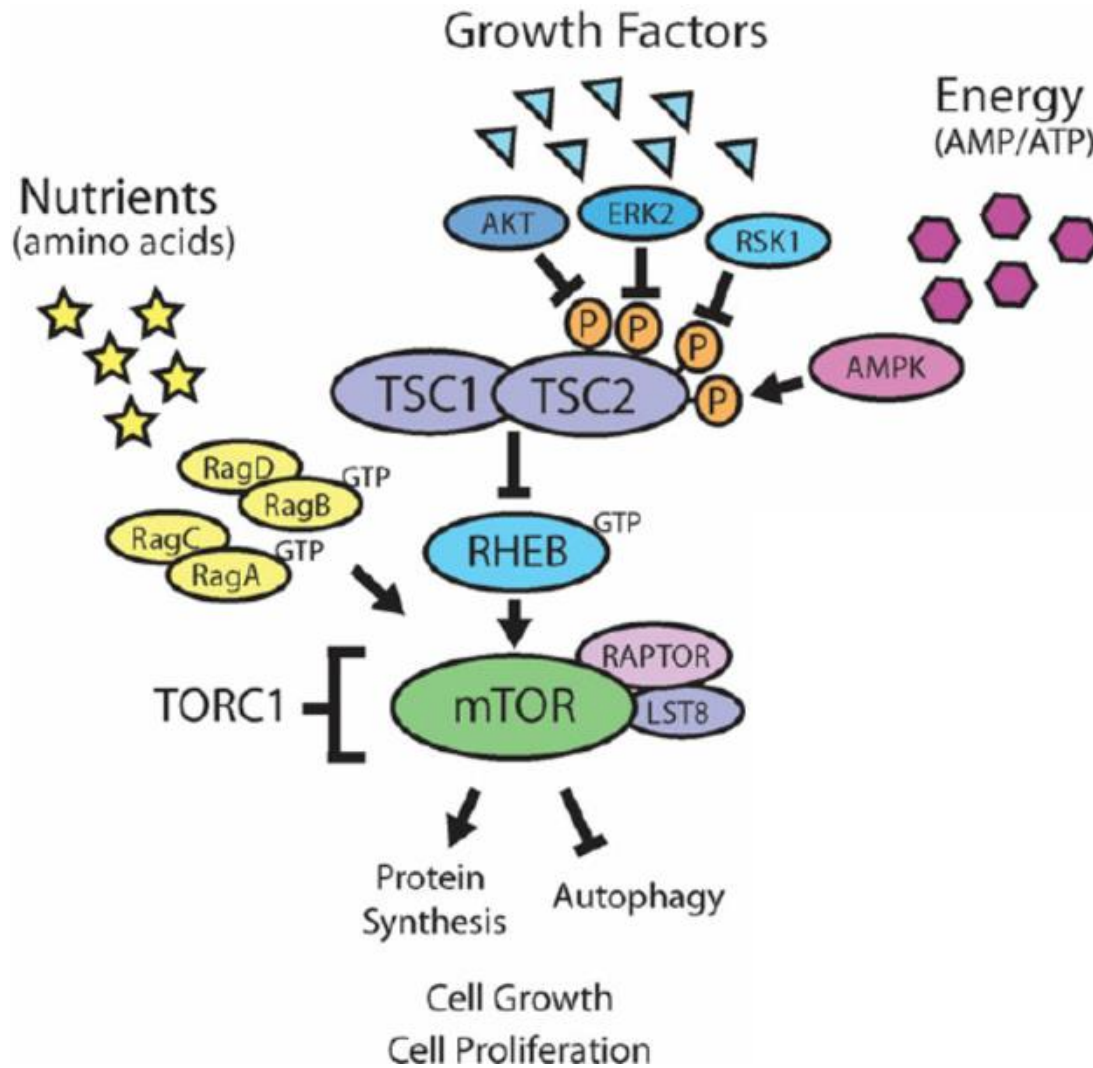


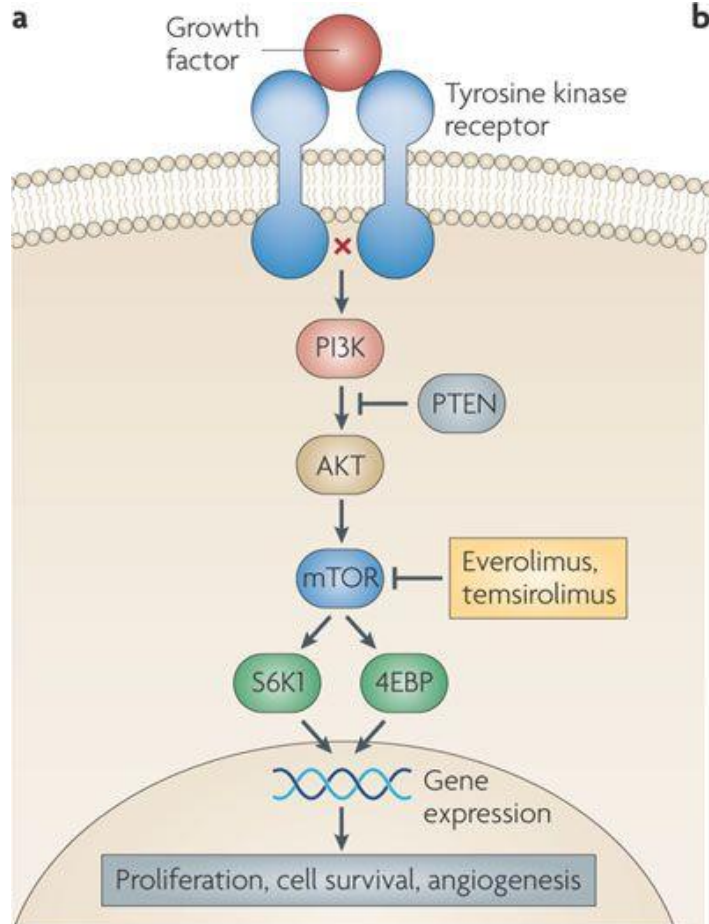
- מאפשר זיהוי מקרים קלים או לא טיפוסיים
- בכמחצית מדובר במוטציה חדשה
- ב-15% הקיטים לא מזהים את המוטציה
- מוזאיקה



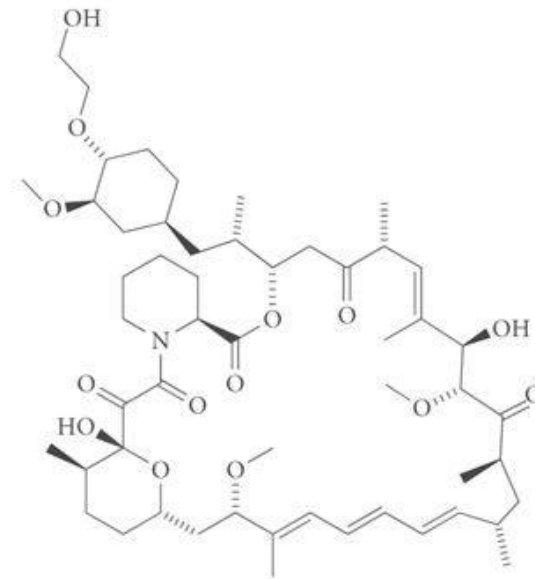
# הבנת המנגנון







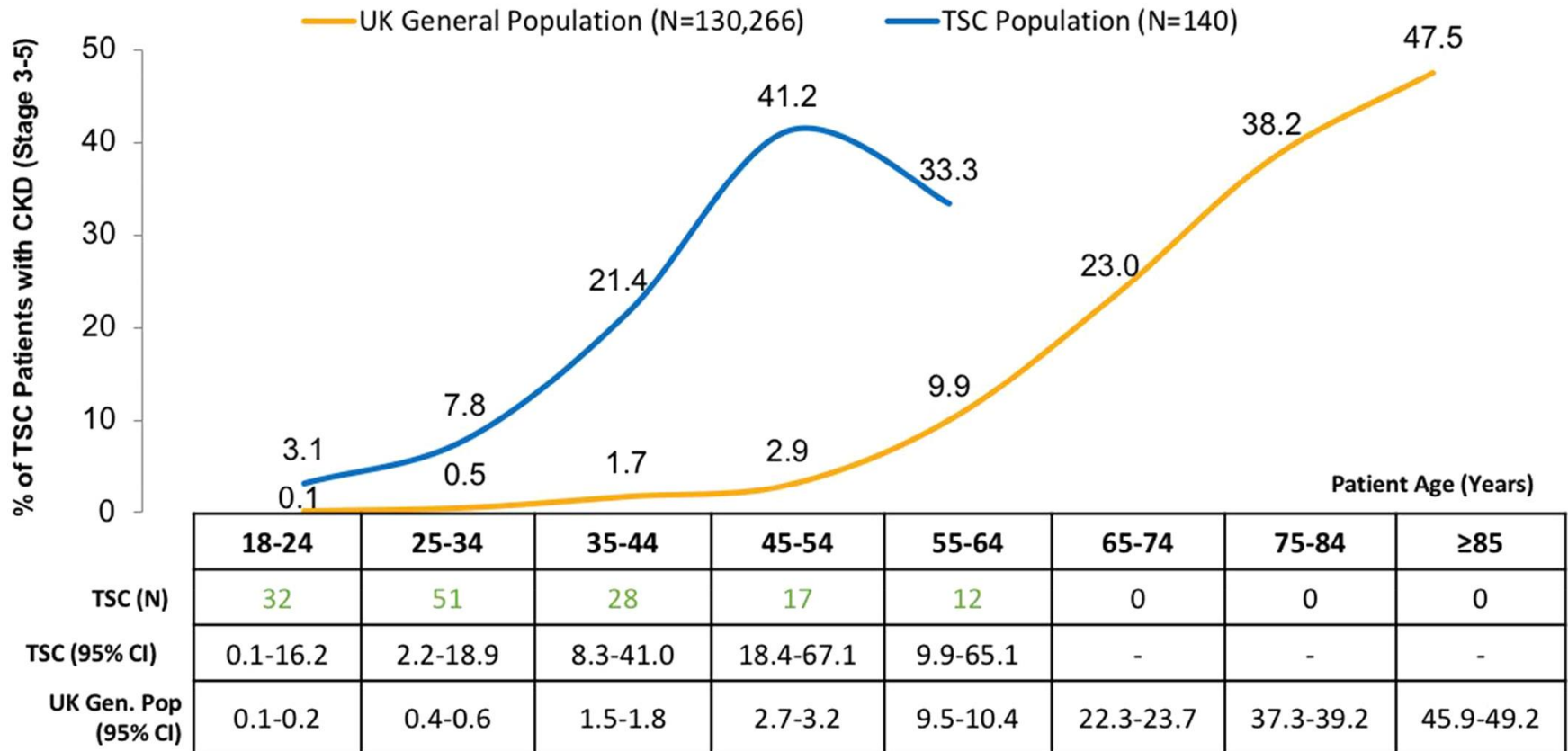
**b**



Everolimus

(1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*,23*S*,24*E*,26*E*,28*E*,30*S*,32*S*,35*R*)-1,18-dihydroxy-12-((1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-(2-hydroxyethoxy)-3methoxycyclohexyl]-1-methylethyl)-19,30-dimethoxy-15,17,21,23,29,35-hexamethyl-11,36-dioxa-4-aza-tricyclo[30.3.1.0<sup>4,9</sup>]hexatriaconta-16,24,26,28-tetraene-2,3,10,14,20-pentaone; C<sub>53</sub>H<sub>83</sub>NO<sub>14</sub>; M<sub>r</sub> = 958.2

# חשיבות מחלת כליה במטופלי TSC

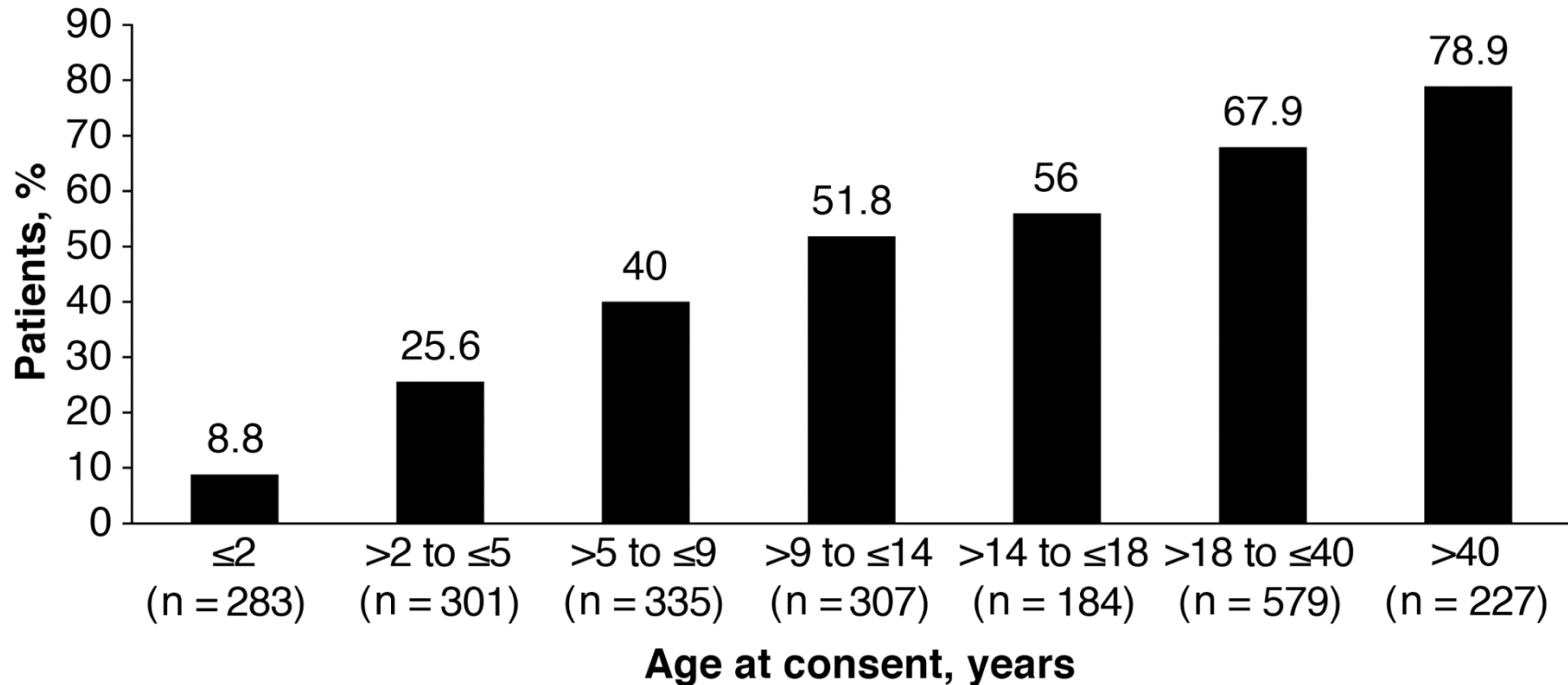


# שכיחות ביטוי כלייתי ב-TSC

---

- למעל **80%** מהמטופלים יש ביטוי כלייתי
- למעשה, זה קיים **אצל כולם!**
- השכיחים – **Angiomyolipoma**, מחלה **ציסטית** (50%)
- הסיבה המרכזית לפגיעה במטופלים **כמבוגרים**
- גורם מרכזי **להוצאת הבריאות** בגיל המבוגר
- ל-40% תהיה **ירידה מוקדמת בתפקוד הכלייתי** (ציסטות)

# Angiomyolipoma

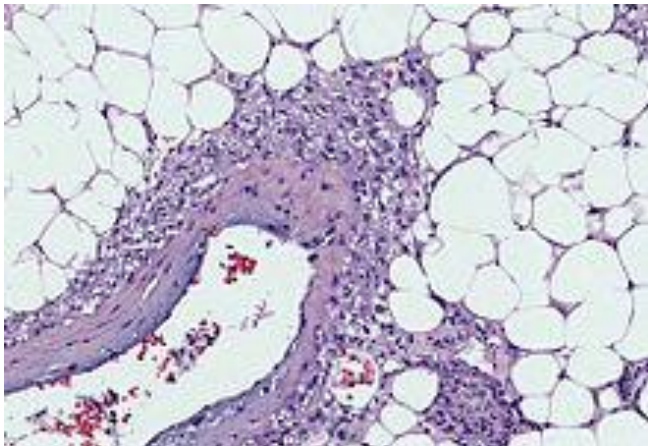


כמחצית יזדקו לטיפול עד שנות הארבעים לחייהם



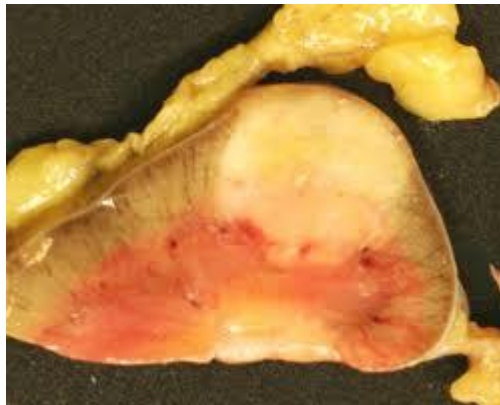
# Angiomyolipoma

- רכיבים של כלי דם / שריר / רקמת שומן
- כשליש לא מכילים הרבה שומן ולא מזוהים בבדיקת US
- המלצה בינלאומית **להשתמש ב-MRI** לסריקה ולא US.
- מראה ציסטי יכול לבלבל עם גידול ממאיר – מאוד נדיר !



# Angiomyolipoma

- יצירת כלי דם מספקים ללא תמיכה
- כשליש **ידממו** ללא מעקב או טיפול
- גורמי סיכון לדימום – **Tsc2**, **בנות**, גדל אל מעל 3 ס"מ
- **ללא נטיית ממאירות** כמו אלו שלא TSC
- לרוב גדלים עם הכליה, ומחציתם יפסיקו לגדול



# Angiomyolipoma

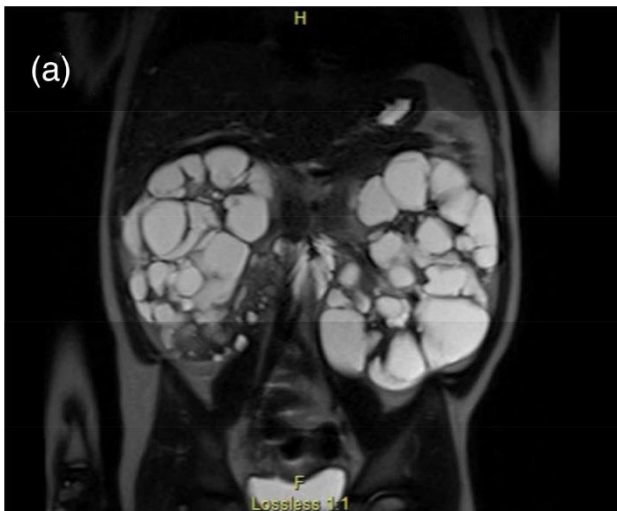
- למנוע פגיעה ברקמת כליה שארית !

- שימוש במעכבי mTOR הפכו לקו ראשון

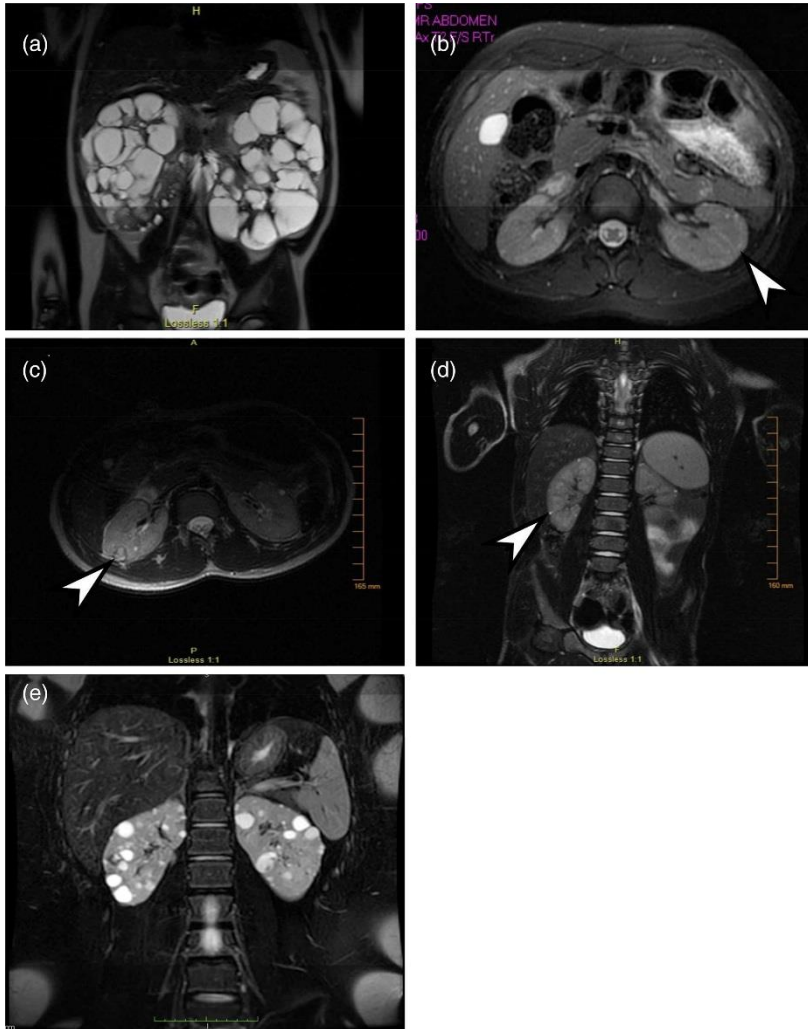


## 1. הצורה הפוליציסטית –

- קשורה לפגיעה בגן נוסף PKD1
- קשיים בריכוז שתן ויתר לחץ דם
- פגיעה משמעותית בגיל מבוגר



## 2. הצורה הציסטיות –



- מיקרוציסטי

- פוקאלי

- ציסטי קורטיקלי

- מולטיציסטי

- אנחנו רק בתחילת הדרך, ורב הנסתר על הידוע
- החשיפה של מעכבי mTOR כהתחלה של טיפול מכוון
- קצב ההתקדמות תלוי בהשקעות במחקר בסיסי וקליני
- החשיבות העצומה של ארגוני ההורים