



דנה

בי"ח דנה דואק לילדים



המרכז הרפואי תל-אביב  
ע"ש סוראסקי  
איכילוב

# נוירופיברומטוזיס מסוג 1



המרכז הישראלי והבינלאומי ע"ש גילברט לנוירופיברומטוזיס  
בית החולים לילדים דנה, המרכז הרפואי תל אביב





**דנה**

בי"ח דנה דואק לילדים



המרכז הרפואי תל-אביב  
ע"ש סוראסקי  
איכילוב

## מרכז המוח

המרכז הישראלי והבינלאומי לנוירופיברומטוזיס ע"ש גילברט

המכון לנוירולוגית ילדים

בית חולים לילדים ע"ש דנה דואק

המרכז הרפואי ע"ש סוראסקי, תל אביב

**חוברת זו נכתבה בשבילכם**

**הורים וילדים המתמודדים עם תסמונת נוירופיברומטוזיס 1**

# תוכן עניינים

1	פתח דבר.....
2	תסמונות נירוקוטנאיות.....
3	הגדרה והיסטוריה.....
5	אבחנה.....
6	הביטויים הקליניים.....
11	ביטויים נוספים בתסמונת.....
12	טיפול.....
13	גנטיקה.....
15	מעקב.....
16	אודות המרכז.....
18	צוות המרכז הישראלי והבינלאומי לנירופיברומטוזיס ע"ש גילברט.....
23	אתר beWell.....
25	קישורים לאתרים רלוונטים.....
26	רשימת ספרות.....
28	פרסומים על ידי הצוות שלנו בנושא נירופיברומטוזיס.....
35	בכמה שורות.....





# פתח דבר

בבית החולים לילדים דנה-דואק במרכז הרפואי תל אביב, הוקם המרכז הישראלי והבינלאומי על שם גילברט לטיפול בנירופיברומטוזיס (GIINFC).

במרכז זה, קיים **צוות רב תחומי** הנותן מענה לטיפול בילדים, מבוגרים ומשפחותיהם, עם תסמונות נירוקוטנאיות בכלל ותסמונת נירופיברומטוזיס בפרט. **המענה ניתן בכל התחומים** כולל טיפול רפואי (תרופתי ו/או כירורגי), טיפול פסיכולוגי וליווי סוציאלי. הטיפול הרפואי האינדיבידואלי מותאם לכל מטופל ומטופלת על פי צרכיהם לאורך השנים, תוך שילוב הגורמים הרפואיים הרלוונטיים במטרה להקל עליהם ועל משפחותיהם באופן מירבי ולתת מענה **מילדות עד בגרות.**



**יצירת קשר**

גב' רות צימרמן

מזכירה ומתאמת חולים

מייל: [ravitz@tlvmc.gov.il](mailto:ravitz@tlvmc.gov.il)

טלפון: 03-6973500



# תסמונות נוירוקוטנאיות

תסמונות נוירוקוטנאיות (neurocutaneous syndromes) מוגדרות כ**מחלות גנטיות נדירות** הבאות לידי ביטוי ב**עור** (cutaneous) וב**מערכת העצבים** (neuro) בו זמנית.

התסמונות קשורות להתפתחות העור ומערכת העצבים מאותה רקמה עוברית המכונה נוירואקטודרם. תסמונות אלו יכולות לגרום להיווצרות גידולים במקומות שונים בגוף. בנוסף, יכולה להיות מעורבות של רקמות ואיברים אחרים בגוף.

מרבית התסמונות הנוירוקוטנאיות מורשות גנטית, ומתבטאות באופן שונה והדרגתי לאורך החיים. קיימת שונות רבה במידת הביטוי הקליני המופיע ב**טווח רחב של ביטוי ודרגות חומרה** בין אדם לאדם. יש לציין כי מרבית האנשים עם תסמונת נוירופיברומטוזיס 1 בריאים ואינם סובלים מסיבוך משמעותי כלשהוא של התסמונת.

ישנם שלושה מצבים המזוהים עד כה עם השם נוירופיברומטוזיס והם:  
תסמונת נוירופיברומטוזיס מסוג 1 שהיא הנפוצה ביותר, ושכיחותה היא הגבוהה ביותר מבין המצבים הללו; תסמונת נוירופיברומטוזיס מסוג 2 ששכיחותה נמוכה באופן משמעותי (ייתכן ושם תסמונת זו ישתנה ויהיה על שם החלבון הרלוונטי); וכן תסמונת שוונומטוזיס (Schwannomatosis).  
בחוברת זו נתמקד במצב הראשון, דהיינו נוירופיברומטוזיס מסוג 1.



## הגדרה והיסטוריה

נוירופיברומטוזיס מסוג 1 (Neurofibromatosis Type 1) היא **תסמונת גנטית** שהיא **חלק מקבוצת התסמונות הנוירוקוטנאיות**, הקרויות גם **פאקומטוזות** (phakomatoses - המילה היוונית "פאקוס" פירושה סימן לידה), המשלבות הפרעות עוריות והפרעות גופניות אחרות. מקור הפרעה היסודית הוא בשכבת האקטודרם בהתפתחות העוברית.

נוירופיברומטוזיס מסוג 1 (נ"פ 1) היא תסמונת גנטית **שכיחה בתוך קבוצת מחלות נדירות** זו (1 ל-2500-3000 לידות), כאשר בישראל דווח בעבר על שכיחות גבוהה יותר (1 ל-1000).

תסמונת זו **מתייצגת כבר מגיל הילדות**. התסמונת מועברת **בתורשה דומיננטית**, אך כמחצית מהחולים הם בעלי שינוי גנטי חדש וללא סיפור משפחתי.

**ביטויי התסמונת שונים מאדם לאדם**, ויכולים לכלול תופעות עוריות כגון כתמי "קפה בחלב" ונמשים, גידולים תת עוריים שפירים, גידולים במערכת העצבים, הפרעות במבנה העצם, פגיעות עיניות, לקויות למידה, והפרעות קשב, ריכוז ו/או היפראקטיביות. הביטוי הקליני לא תמיד ניתן לחיזוי על פי השינוי הגנטי שיש לאדם עם נ"פ 1, ויכולים להיות אנשים עם שינוי גנטי זהה, אך ביטוי קליני שונה. תופעה זו נכונה גם במשפחות - יתכן שלאדם יהיה ביטוי קליני מסוים ואילו לילדיו עם התסמונת יהיה ביטוי קליני אחר.

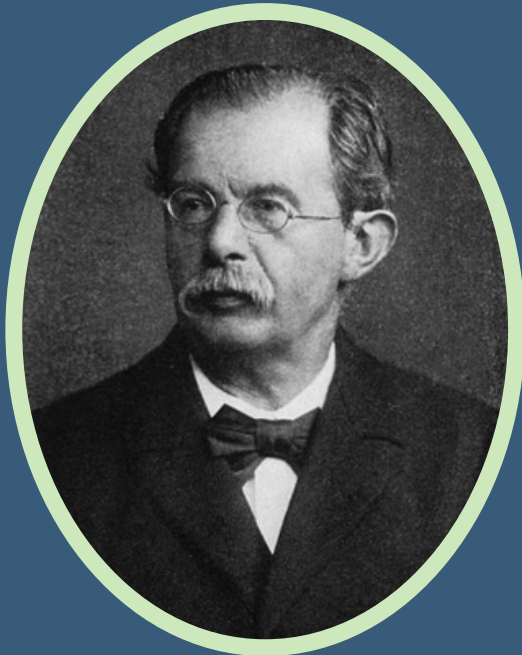
## הגדרה והיסטוריה



תסמונת נוירופיברומטוזיס מסוג 1 **תוארה לראשונה** על ידי פתולוג גרמני, בשם פרידריך פון רקלינגהאוזן (Friedrich Daniel von Recklinghausen) **בשנת 1880**.

**ניתן לאבחן** נוירופיברומטוזיס מסוג 1 **על פי קיומם של קריטריונים קליניים** שפורסמו בשנת 1987 ואושררו בשנת 1997, או על פי אבחנה גנטית.

הקריטריונים לצורך האבחנה הקלינית עודכנו בשנת 2021.



## אבחנה

האבחנה של תסמונות נירוקוטנאיות בכלל, ותסמונת נירופיברומטוזיס מסוג 1 בפרט, היא בראש ובראשונה קלינית ונעשית על ידי רופא או רופאה נירולוגית ילדים המומחים בתסמונות מסוג זה. בכדי להגדיר מטופל או מטופלת כבעלי נ"פ 1, ניתן לקבוע את האבחנה במרפאה באופן מדויק וספציפי על ידי שימוש בקריטריונים האלו:

**1.** כאשר מתקיימים לפחות 2 מבין הקריטריונים הבאים, בילד או ילדה ללא הורה המאובחן עם נ"פ 1:

**(א)** לפחות **שישה כתמי "קפה בחלב"** שגודלם מעל 5 מ"מ לפני גיל ההתבגרות או 15 מ"מ לאחר גיל ההתבגרות, ממוקמים דו צדדית

**(ב) נמשים** (freckling) באזור בתי השחי או מפשעות, ממוקמים דו צדדית

**(ג) נירופיברומות:** גידולים שפירים על פני העור מסוג פלקסיפורם נירופיברומה או לפחות שתי נירופיברומות קטנטנות

**(ד)** גידול המערב את עצב הראיה או מסלולי הראייה במוח (**גליומה אופטית - OPG**)

**(ה)** לפחות **שני נגעים** על פני הקשתית בעין (**Lisch nodule**), או בשכבה הדמית (**כורואיד**)

**(ו) ממצאים גרמיים אופייניים**, כגון דיספלסיה גרמית בעצם הספנואידלית; דיספלסיה עם או בלי פסאודוארטרוזיס בעצמות ארוכות; או דיספלסיה של עצם השוקה.

**(ז) שינוי פתוגני בגן** לנ"פ 1.

**2.** כאשר מתקיים לפחות 1 מהקריטריונים לעיל בילד או ילדה להורה אשר אובחן עם נ"פ 1 על פי קריטריונים אלו.





## הביטויים הקליניים

יש לציין כי מרבית האנשים עם נוירופיברומטוזיס מסוג אחד הם בריאים, ורק באחוז קטן של המקרים יש סיבוכים, כגון גידולים במערכת הראיה. הסיכון להתפתחותם של סיבוכים גדול יותר בגיל מוקדם, ועל כן המעקב הצמוד מתבצע בעיקר בגיל הילדות ואילו בבגרות מרבית הסימנים כבר קיימים והמעקב נערך בהתאם לצורך.

### (א) כתמי "קפה בחלב" (Café-au-Lait Macules - CALM)



נגעים עוריים אלה הם אזורים בעור שהם כהים יותר מאשר העור מסביבם, ולעיתים נקראים "כתמי לידה". כתמי קפה בחלב מופיעים בהדרגה החל מהשנים הראשונות לחיים ובעיקר בשנה הראשונה לחיים, ויכולים להתרבות ולגדול.



### (ב) נמשים (Freckling)

דומים לכתמי קפה בחלב אך קטנים יותר, ומופיעים באזורים מוסתרים מהשמש, בדרך כלל בבית השחי או במפשעות.



# הביטויים הקליניים

## (ג) נירופיברומות (Neurofibroma)



### 1. נירופיברומות עוריות או תת עוריות (Cutaneous Neurofibroma)

אלה הם גידולים שפירים, בדרך כלל, המופיעים על פני סיבי עצבים בעור ובתת העור. כאשר הם גורמים לכאב מקומי או מפריעים מבחינה אסתטית ניתן להסירם.

### 2. פלקסיפורם נירופיברומה (Plexiform Neurofibroma)

זהו גוש גדול יותר אשר במרבית המקרים הוא מולד.

לאחרונה אושרה בארה"ב תרופה (Selumetinib) למטרת הקטנת גודל הגוש. תרופה זו יכולה להינתן בארץ.

אם פלקסיפורם נירופיברומה גדלה במהירות או נגרמים כאבים באזור, יש צורך בהערכה רפואית דחופה ושקילת ביצוע ביופסיה, בשל החשש מהתמרה לתהליך גידולי לא שפיר.



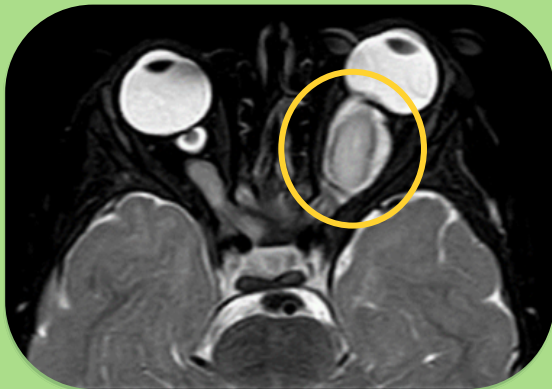
# הביטויים הקליניים

## (ד) גליומה אופטית (Optic Glioma)

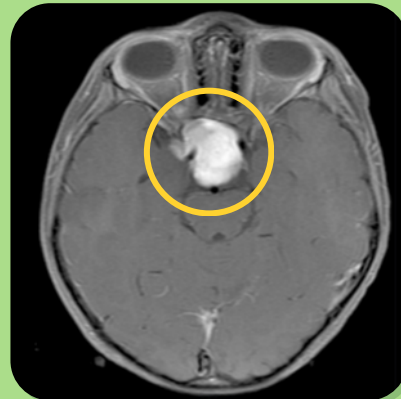
גידול המערב את עצבי הראיה או מסלולי הראיה במוח. הגידול יכול להיות ממוקם בעצבי הראיה בלבד (Optic Nerve Glioma), לערב את תצלובת הראיה (Optic Chiasm), כלומר המבנה במוח בו עצבי הראיה מצטלבים, או לערב את מסלולי הראייה בכללם (Optic Pathway Glioma).

גוש זה יכול לפגוע בראיה, ועלול גם לגדול וללחוץ על מבנים סמוכים במוח, ולכן יש חשיבות במעקב צמוד.

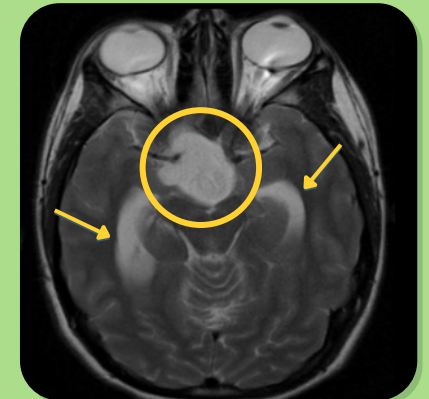
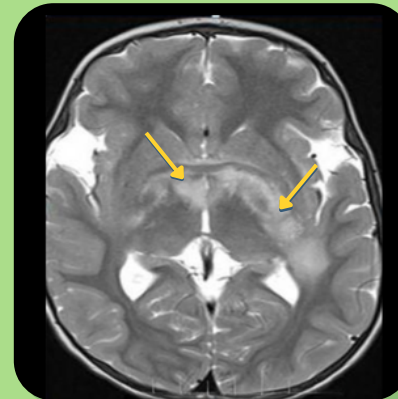
OPTIC NERVE GLIOMA



OPTIC CHIASM



OPTIC PATHWAY GLIOMA



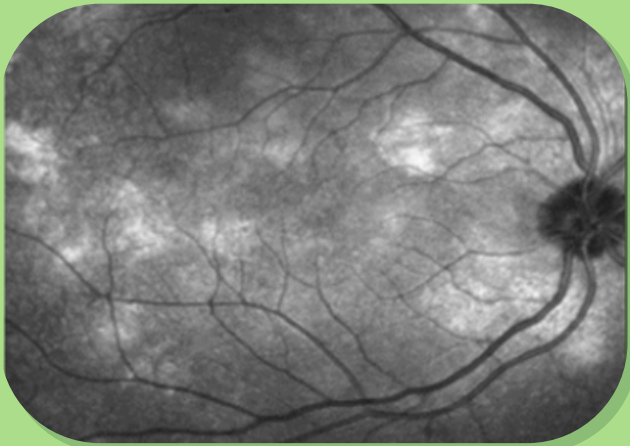


# הביטויים הקליניים

## (ה) ממצאים עיניים

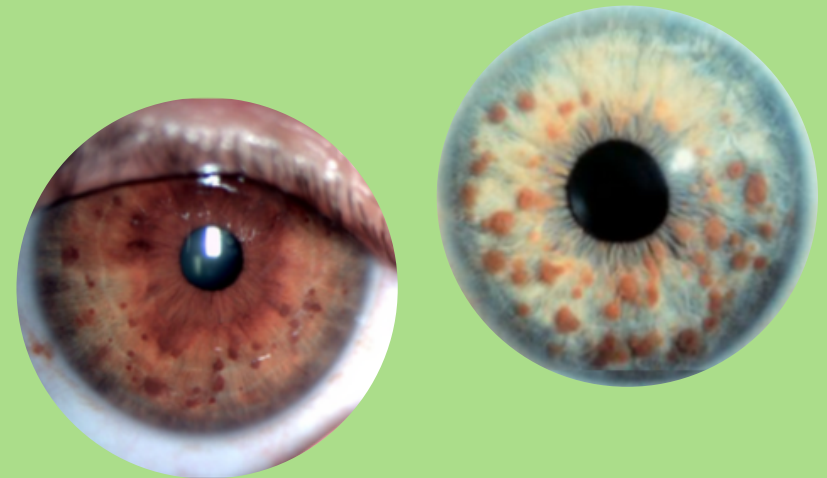
### 2. ממצאים ברשתית (Choroidal Abnormalities)

אלה הם נגעים שניתן לראות רק בבדיקה מכוונת על ידי רופא העיניים.



### 1. נודולים על שם ליש (Lisch Nodule)

נגעים על פני הקשתית (Iris) בעין



לנגעים אלה בדרך כלל אין משמעות בריאותית אלא אבחנתית בלבד.





## הביטויים הקליניים

### (ו) ממצאים גרמיים

פגיעות אלו הן בדרך כלל מולדות.

1. פגיעה גרמית בעצם הספנואידלית  
בגולגולת (Sphenoid Dysplasia)



2. פגיעה במבנה עצם השוקה (Tibia)



# ביטויים נוספים בתסמונת

## # גידולים אחרים בתסמונת זו

בנוירופיברומטוזיס מופיעים גידולים **במערכת העצבים המרכזית וההיקפית**, אך מתוארות גם ממאירויות **במערכות אחרות**, כגון הופעה של לוקמיה ותסמונות מיאלובלסטיות, וכן גידולים במערכת העיכול ובעצמות.

## # תפקודים נוירוקוגניטיביים

ילדים עם נוירופיברומטוזיס סובלים מ**לקויות למידה** באחוזים גבוהים יותר (50-80%), מאשר באוכלוסייה הכללית, וסובלים גם מ**לקויות קשב ו/או היפראקטיביות** וכן **אוטיזם** באחוזים ניכרים יותר מאשר באוכלוסייה הכללית.



## # ווסקולופתיה (Vasculopathies)

מעורבות כלי הדם בתסמונת נ"פ 1 אינה נדירה. לעיתים קיימות **היצרויות של כלי הדם הכלייתיים**, יתר לחץ דם, או אף **פגיעה בתפקוד הכלייתי**. **מעורבות בפגיעה בכלי הדם המוחיים** יכולה לגרום להיצרותם או חסימתם, וכך לדוגמה לגרום למחלת מויה מויה. מחלת מויה מויה קיימת באנשים עם וללא נ"פ 1 ובה קיים סיכון לפגיעה באספקת הדם אל המוח, אשר לעיתים מצריכה התערבות וטיפול ניתוחי נוירוכירורגי.

## # גדילה

ידוע כי בנוירופיברומטוזיס מסוג 1 יש סיכון יתר ללקות בהפרעות אנדוקריניות (הורמונליות) ולהציג **איחור בגדילה** ובמיוחד **קומה נמוכה**. מבחינת היקף הראש מתוארת נטייה לגדילת יתר - **מאקרוצפליה** = ראש גדול. מתוארים מקרים של **התבגרות מינית מוקדמת**, ואף ההיפך - **איחור בהתבגרות מינית**.

## טיפול

הטיפול באנשים עם נירופיברומטוזיס מותאם באופן אינדיבידואלי, כך שכל מטופל ומטופלת מקבלים את הטיפול בהתאם למהלך המחלה שלהם.



טיפול אפשרי הוא מתן תרופה ראשונה מסוגה בעולם אשר אושרה לשימוש בארה"ב (**Selumetinib**), ולאחרונה גם בישראל. תרופה זו נרשמה בסל התרופות לטיפול במקרים של סיבוך מסוג פלקסיפורם נירופיברומה שגדלה בגיל הילדות. התרופה עובדת על ידי עיכוב של אחד המסלולים התוך-תאיים הגורם לגדילתם של גידולים בנ"פ 1. מעקב אחר נירופיברומות מסוג זה הוא קליני ורדיולוגי בו זמנית, כדי להעריך את השינוי בגודל הגוש.

טיפול נוסף הוא **טיפול** כירורגי ובאופן ספציפי **נירוכירורגי** בסיבוכים במערכת העצבים המרכזית הנובעים מנ"פ 1, לדוגמה הידרוקון (הידרוצפלוס - Hydrocephalus). מצב זה נגרם בשל חסימה של יציאת הנוזלים בחדרי המוח, כך שהם מצטברים וגורמים ללחץ פנימי מוגבר, שיש לנקזו בניתוח.



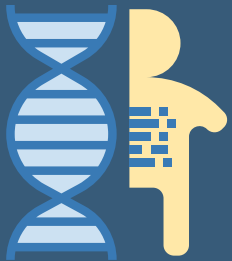
## גנטיקה

תסמונת נוירופיברומטוזיס מסוג 1 מועברת בתורשה אוטוזומלית דומיננטית, כלומר, כלומר, בנ"פ 1, כאשר יש שינוי גנטי הוא בהכרח מתבטא באופן קליני (ואינו "שקט", דהיינו האדם אינו נשא של השינוי הגנטי, אלא הוא חולה). הורשה זו מאופיינת בכך שישנו סיכון לכמחצית מהילדים להורה עם נ"פ 1 ללקות בתסמונת. עם זאת, ניתן לראות את הביטוי הקליני המלא בדרך כלל בגיל הבגרות.

השינוי הגנטי המאפיין את התסמונת גורם לפגיעה בגן שמקודד לחלבון הנוירופיברומין (Neurofibromin), והוא נמצא על פני כרומוזום מספר 17.

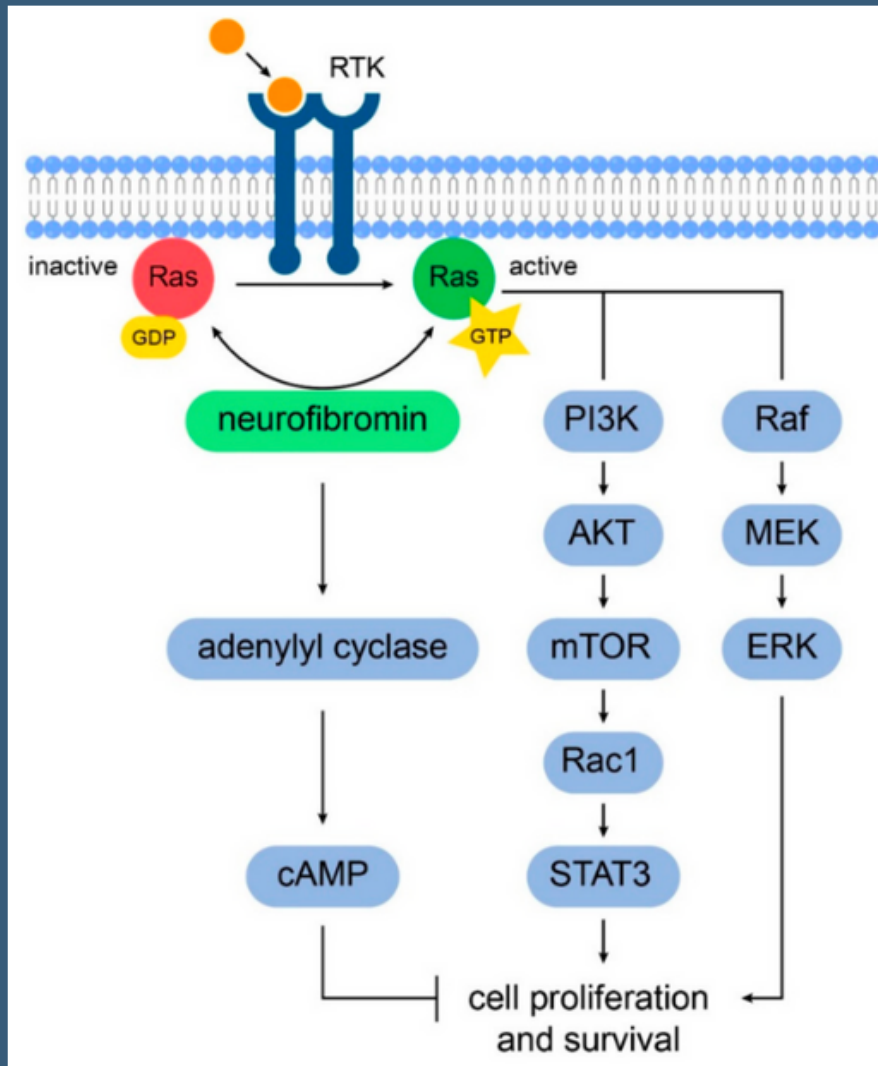
### # אבחנה גנטית

ניתן לערוך בדיקות דם לאבחון מולקולרי של שינויים גנטיים בגן ל-NF1 אצל אנשים עם התסמונת. לבדיקות אלה רמת דיוק גבוהה. הורים לילד או ילדה הלוקה בתסמונת נוירופיברומטוזיס, במיוחד הורים לקראת תכנון הריון נוסף, מופנים לייעוץ גנטי.



לכמחצית מהלוקים בתסמונת יש שינוי גנטי חדש (de novo), ללא כל סיפור משפחתי.

# גנטיקה



## # נירופיברומין (Neurofibromin)

**חלבון הנירופיברומין**, המקודד על ידי הגן לנ"פ 1 (NF1 gene), הוא חלבון תוך-תאי בעל תפקיד בבקרה של גדילה ושגשוג של תאים. כשחלבון זה פגוע או חסר, תהליכים אלה ממשיכים ללא בקרה, ויכולים להיווצר גידולים.

נירופיברומין הוא מבנה חלבוני גדול הנמצא בכל תאי הגוף. החלבון פועל כמתג המפעיל ומבקר את רצף גדילת התא, פעולה שמתווכת על ידי הפעלה והשתקה של מערכת **חלבון ה-RAS**. חלבון ה-RAS מפעיל מסלולי איתות המעודדים הישרדות, התחלקות, וגדילה של התא. כשפעולות אלה לא מבוקרות, לדוגמה בהעדר חלבון הנירופיברומין, גידולים בלתי-מבוקרים עלולים להתפתח.



## מעקב

המעקב אחר ילד/ה הלוקה בתסמונת נירופיברומטוזיס מסוג 1 הוא מעקב **מורכב, לאורך השנים**, המערב אינסטנציות רפואיות רבות ו**שילוב של גורמים מטפלים**. אנשי הצוות הקבועים העוקבים אחר מטופלים עם נ"פ 1 הם רופאים ורופאות מתחומי נירולוגית ילדים, נירולוגיה, נירוכירורגיה, אורטופדיה, נירורדיולוגיה, נירואופתלמולוגיה, אנדוקרינולוגיה, נירואונקולוגיה, גנטיקה, פסיכולוגיה ועבודה סוציאלית. מומחים ומומחיות נוספים משולבים בטיפול בהתאם לצורך.





## אודות המרכז

**המרכז הישראלי והבינלאומי לנוירופיברומטוזיס ע"ש גילברט** בבית חולים איכילוב הוקם במטרה לתת מענה לחולים הדורשים טיפול רב תחומי לאורך שנים רבות, ולרכז את הידע והמקצועיות בתחום הטיפול בתסמונות נוירוקוטנאיות, ובנוירופיברומטוזיס בפרט, תחת קורת גג אחת. שילוב התחומים המקצועיים הללו מספק אבחון מקיף וכוללני של תסמיני המחלה והשלכותיה, מתן ייעוץ, תמיכה וסיוע לילדים ובני משפחותיהם.

**אל המרכז מופנים מטופלים לקבלת טיפול מכל רחבי הארץ** על ידי רופאי ילדים, נוירולוגים ילדים, נוירולוגים מבוגרים ורופאים כלליים. מאז פתיחת המרכז ב-2006 טופלו בו יותר מ-1500 חולי נוירופיברומטוזיס. המרפאה מספקת התייעצויות רב-תחומיות וטיפול מתקדם בנוירופיברומטוזיס, כאשר מקרים מורכבים מקבלים מענה על ידי מספר התמחויות בהתאם לצורך הרפואי והפארא-רפואי הנדרש.

### # מרפאות משותפות

כחלק מהמענה הניתן במסגרת המרכז, מתקיים מעקב רב-תחומי מעבר למעקב המרפאתי אשר כולל קיום שגרתי וקבוע של ישיבות. בישיבות אלו משתתף כל הצוות הרב-תחומי, הכולל נוירולוגים ילדים ומבוגרים, נוירוכירורגים לילדים, רופאי עיניים, אורתופדים, אונקולוגים, גנטיקאים ורדיולוגים. כאשר יש צורך, מצטרפים מומחים נוספים לפגישות אלה. בישיבות אלה נידונים מקרים מורכבים, מקרים אשר נמצאים במעקב תדיר וצמוד מהרגיל, ומתוכננת תכנית התערבות מלאה.



## המרכז

### # מרפאת המעבר

המרכז כולל **מרפאות ילדים ומבוגרים תחת קורת גג אחת**. לפיכך, המרכז יכול לתת טיפול כולל ומתמשך לילדים מתחת לגיל 18 שנים ולמבוגרים מעל גיל 18 שנים, ובכך מהווה מודל ייחודי למעבר מטיפול בילדים לטיפול במתבגרים ובהמשך במבוגרים. המעבר למעקב במסגרת מרפאת המבוגרים מתבצע בהדרגה תוך הכנת המתבגרים וליוויהם בתהליך זה. מבנה זה מאפשר זרימה מתמשכת של מידע והיכרות של המטופלים ומשפחותיהם על ידי כל חברי הצוות, ובכך מאפשר **מעבר חלק ממרפאת הילדים למבוגרים**.

הילדים עוברים מטיפול של נויורולוג הילדים לטיפול של נויורולוג המבוגרים. יתר הצוות קבוע ומוכר, והמטופלים ממשיכים להיות מלווים על ידי העובדת הסוציאלית והפסיכולוגיות של המרכז. בזמן המעבר הזה, גם למשפחה ניתנת ההזדמנות להגדיר לעצמה מחדש את תפקידה ומקומה בטיפול במתבגרים. חברי הצוות הפסיכו-סוציאליים מספקים להורים תשובות תואמות לגיל הילדים. בעת הפגישות, צוות המרכז מעודד את ההורים לדבר על הפחדים והדאגות הקשורים למצבם ולמצב ילדיהם, לנסות להבין, להכיר ולקבל את מצב ילדיהם. ברגע וקבלה זו מתרחשת גם מתקבלת אחדות דעים על מה יש לומר לילד/ה, לסובבים אותם, לחברים ולמשפחה המורחבת. במקרה הצורך, הצוות הפסיכו-סוציאלי מדבר עם הילדים ישירות.





# צוות המרכז הישראלי והבינלאומי לנוירופיברומטוזיס ע"ש גילברט

## # פרופ' שלומי קונסטנטיני

מומחה לנוירוכירורגיה, מנהל מרכז המוח בילדים בבית החולים דנה-דואק. בעבר מנהל המחלקה לנוירוכירורגית ילדים במשך למעלה מ-25 שנים, ממובילי נוירוכירורגית ילדים בארץ ובעולם, ובעל ניסיון עשיר בטיפול בילדים עם אפילפסיה וגידולי מוח.

## # פרופ' יונתן רוט

מומחה לנוירוכירורגיה, מנהל המערך הנוירוכירורגי באיכילוב, ומנהל המחלקה לנוירוכירורגית ילדים בבית החולים דנה-דואק. עבר הכשרה בניתוחי אפילפסיה בילדים ב-NY Center Medical (NYU). מאז שנת 2009 עובד כרופא בכיר במחלקה לנוירוכירורגית ילדים במרכז הרפואי תל אביב. זו המחלקה הגדולה בארץ לניתוח מוח בילדים עם מגוון גדול של פתולוגיות - גידולי מוח, אפילפסיה, מומים מולדים, הידרוצפלוס ועוד. מתמחה בניתוחים לכריתת מוקדים אפילפטיים, לובקטומיות וניתוחי ניתוק למיניהם (ניתוק של המיספרה, וקורפוס קלוסוטומיה - ניתוק הקשר בין ההמיספרות), כמו גם ניתוחים של כלי הדם המוחיים.

## # ד"ר חגית טולדנו אלחדיף

מומחית לנוירולוגיה ילדים והתפתחות הילד, מנהלת מרפאת הילדים לתסמונות נוירוקוטנאיות, רופאה בכירה, המכון להתפתחות הילד והמכון לנוירולוגית ילדים, ביה"ח דנה-דואק לילדים.



# צוות המרכז הישראלי והבינלאומי לנוירופיברומטוזיס ע"ש גילברט

## # ד"ר פליקס בוקשטיין

מומחה לנוירולוגיה, מנהל משותף השירות הנוירו-אונקולוגי, המחלקה לנוירולוגיה.

## # ד"ר רינה דביר

מומחית לרפואת ילדים, רופאה בכירה ביחידה להמטו-אונקולוגיה ילדים, ביה"ח דנה-דואק לילדים.

## # ד"ר דפנה מרום

רופאה מומחית לרפואת ילדים ולגנטיקה רפואית, סגנית מנהלת המכון הגנטי, מנהלת מרפאה גנטית ילדים ומבוגרים ומרכזת תחום גנטיקה ילדים.

## # ד"ר יוליה גרינשפון כהן

יועצת גנטית.

## # ד"ר עינת קליין

מומחית ברפואת עיניים, רופאה בכירה, מנהלת היחידה לנוירואופתלמולוגיה, מערך עיניים.



# צוות המרכז הישראלי והבינלאומי לנוירופיברומטוזיס ע"ש גילברט

## # ד"ר ענת בכר ציפורי

מומחית למחלות עיניים ופזילה, רופאה בכירה ואחראית מרפאת נוירו-אופתלמולוגיה בילדים, היחידה למחלות עיניים בילדים.

## # פרופ' ליאת בן סירה

מומחית לרדיולוגיה אבחנתית, מנהלת היחידה לדימות ילדים, אגף דימות וביה"ח דנה-דואק לילדים.

## # ד"ר לי-טל פרט

רדיולוגית בכירה להדמיית ילדים, מנהלת תחום האולטראסאונד בילדים, אגף דימות וביה"ח דנה-דואק לילדים.

## # ד"ר שלי שירן

רדיולוגית בכירה, היחידה לרדיולוגיה ילדים, מנהלת שירות MRI ילדים, אגף דימות וביה"ח דנה-דואק לילדים.



# צוות המרכז הישראלי והבינלאומי לנוירופיברומטוזיס ע"ש גילברט

## צוות תומך נוסף

במרכז עובדות שתי פסיכולוגיות ילדים אשר מלוות ועורכות אבחונים לילדים המטופלים במרפאה, ועובדת סוציאלית אשר מלווה ומייעצת למשפחות בתחום הזכויות הסוציאליות הנלוות למצב זה של תסמונת כרונית וכמובן בעת מחלה או סיבוכים ספציפיים המשפיעים על מצב הבריאות של המטופלים במרכז.

### # ד"ר רנה אשל

פסיכולוגית חינוכית מומחית ומדריכה. מומחית בלקויי למידה, חוקרת במחלקת נוירוכירורגית-ילדים, בי"ח דנה-דואק לילדים.

### # גב' גילי ברקאי

פסיכולוגית מתמחה בנוירופסיכולוגיה ופסיכולוגיה שיקומית.

### # נירית צברדלינג מלכין

עובדת סוציאלית.

### # רות צימרמן

מתאמת מטופלים במרכז הישראלי והבינלאומי לנוירופיברומטוזיס ע"ש גילברט.

### # עדנה פדידא זיתן

מנהלת תפעול אדמיניסטרטיבית במרכז הישראלי והבינלאומי לנוירופיברומטוזיס ע"ש גילברט, ובמחלקה לנוירוכירורגית ילדים.







# beWell

אנו שמחים לאפשר לכם ההורים גישה לתיק הרפואי האישי של ילדכם באינטרנט.

באתר האישי ניתן לצפות ב:

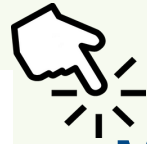
תוצאות בדיקות 

תורים עתידיים 

מידע אישי נוסף 

הגישה למידע מתאפשרת באמצעות קבלת קוד חד פעמי במסרון לנייד שלכם.

לקישור לאתר האישי



## דף הכניסה לMybeWell



**חדש**

### תיק רפואי אישי באתר האינטרנט

עכשו גם לילדים של "דנה דואק"



## תיק רפואי אישי לילדך - איך זה עובד?

1 נכנסים לאתר האישי MybeWell.



MybeWell - האתר האישי שלך  
באתר האישי ניתן לצפות בתוצאות בדיקות, זימונים למרפאות ומידע אישי נוסף

כניסה לאתר האישי

2 בוחרים באפשרות כניסה עם קוד חד פעמי.

כניסה לאתר האישי

תעודת זהות:

סיסמה:

**שליחה**

שכחת סיסמה? להגלת הוד כניסה עזרה

כניסה עם קוד חד פעמי



# beWell

3 מזינים את תעודת הזהות ותאריך הלידה של הילד/ה ולוחצים על שלחו לי קוד לנייד. הקוד יתקבל בטלפון הנייד המעודכן ברשומות המרכז הרפואי.

## כניסה לאזור האישי

תעודת זהות

111111111

תאריך לידה

01/01/2014

שלחו לי קוד לנייד

כניסה עם סיסמה

4 מקלידים את הקוד שהתקבל במסרון ולוחצים על כפתור כניסה.

## כניסה לאתר אישי

יש להזין את קוד האימות שנשלח לנייד

242321

שלחתי חזרה

כניסה

5 זהו, הגעתם לאתר האישי של הילד. באזור האישי באתר MybeWell מוצגים:

### סיכומים רפואיים:

אשפוז במחלקות, ביקורים במיון וביקורים במרפאות החוץ

### תוצאות בדיקות:

תוצאות ופענוחי בדיקות דימות, גסטרו, לב

### תוצאות בדיקות מעבדה:

תוצאות מבדיקות שנערכו במעבדות המרכז הרפואי

### תורים עתידיים:

תורים שנקבעו במרפאות ובמכוני המרכז הרפואי

### תיק רפואי

סיכומי אשפוז מיון ומרפאה

תוצאות בדיקות מעבדה

בדיקות (דימות, גסטרו, לב)

### תורים

זימון תור מקוון

בקשה לזימון תור

תורים עתידיים

### מסמכים שאינם מוצגים

מסמכים ובדיקות השייכים למחלקות הבאות אינם מוצגים בשלב זה באתר: נירוכירורגיה, בדיקות איידס, בדיקות המכון הפתולוגי ובדיקות במהלך האשפוז והמיון.

### זמני פרסום תוצאות באתר

MRI - תוך 15 ימי עסקים (לא כולל את יום הבדיקה).  
CT - תוך 7 ימי עבודה (לא כולל את יום הבדיקה).

### פרטים אישיים

הפרטים האישיים המוצגים הינם כפי שמעודכנים במערכות המרכז הרפואי ת"א. עדכון פרטים יבוצע במרכז הרפואי בהצגת תעודת זהות.

את העדכון ניתן לבצע במרפאות בית החולים, וכן במרכז המידע והשירות הממוקם בקומת הקרקע בבניין אריסון (רחבת הפסנתר) בכל ימות השבוע בין השעות 07:00-23:00 או בעמדת beWell הצמודה למודיעין בימים ראשון ורביעי בין השעות 09:00-14:00.

### יצירת קשר

לשאלות וביורים ניתן לפנות בדוא"ל: [bewell@tlvmc.gov.il](mailto:bewell@tlvmc.gov.il).



## קישורים לאתרי אינטרנט רלוונטים

CTF - Ending NF Through Research



האתר האמריקאי למחלות נוירולוגיות (NINDS)



המרכז לנוירופיברומטוזיס ותסמונות  
נוירוקוטנאיות באתר של איכילוב



העמותה הישראלית לנוירופיברומטוזיס







## רשימת ספרות

- 1:** Garty BZ, Laor A, Danon YL. **Neurofibromatosis type 1 in Israel: survey of young adults.** *J Med Genet.* 1994;31(11):853-857. doi:10.1136/jmg.31.11.853
- 2:** Han M, Criado E. **Renal artery stenosis and aneurysms associated with neurofibromatosis.** *J Vasc Surg.* 2005;41(3):539-543. doi:10.1016/j.jvs.2004.12.021
- 3:** Koss M, Scott RM, Irons MB, Smith ER, Ullrich NJ. **Moyamoya syndrome associated with neurofibromatosis Type 1: perioperative and long-term outcome after surgical revascularization.** *J Neurosurg Pediatr.* 2013;11(4):417-425. doi:10.3171/2012.12.PEDS12281
- 4:** Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, et al. **Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation.** *Genet Med.* 2021;23(8):1506-1513. doi:10.1038/s41436-021-01170-5
- 5:** Lehtonen A, Howie E, Trump D, Huson SM. **Behaviour in children with neurofibromatosis type 1: cognition, executive function, attention, emotion, and social competence.** *Dev Med Child Neurol.* 2013;55(2):111-125. doi:10.1111/j.1469-8749.2012.04399.x
- 6:** Lobbous M, Bernstock JD, Coffee E, et al. **An Update on Neurofibromatosis Type 1-Associated Gliomas.** *Cancers (Basel).* 2020;12(1):114. Published 2020 Jan 1. doi:10.3390/cancers12010114



## רשימת ספרות

- 7: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: neurofibromatosis.** Bethesda, Md., USA, July 13-15, 1987. *Neurofibromatosis*. 1988;1(3):172-178.
- 8: Ortonne N, Wolkenstein P, Blakeley JO, et al. Cutaneous neurofibromas: Current clinical and pathologic issues.** *Neurology*. 2018;91(2 Suppl 1):S5-S13. doi:10.1212/WNL.0000000000005792
- 9: Prada CE, Rangwala FA, Martin LJ, et al. Pediatric plexiform neurofibromas: impact on morbidity and mortality in neurofibromatosis type 1.** *J Pediatr*. 2012;160(3):461-467. doi:10.1016/j.jpeds.2011.08.051
- 10: Seminog OO, Goldacre MJ. Risk of benign tumours of nervous system, and of malignant neoplasms, in people with neurofibromatosis: population-based record-linkage study.** *Br J Cancer*. 2013;108(1):193-198. doi:10.1038/bjc.2012.535
- 11: Shofty B, Ben Sira L, Constantini S. Neurofibromatosis 1-associated optic pathway gliomas.** *Childs Nerv Syst*. 2020;36(10):2351-2361. doi:10.1007/s00381-020-04697-1
- 12: Virdis R, Sigorini M, Laiolo A, et al. Neurofibromatosis type 1 and precocious puberty.** *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13 Suppl 1:841-844. doi:10.1515/jpem.2000.13.s1.841
- 13: Virdis R, Street ME, Bandello MA, et al. Growth and pubertal disorders in neurofibromatosis type 1.** *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003;16 Suppl 2:289-292.



# פרסומים של הצוות שלנו בנושא נוירופיברומטוזיס



- 1: Artzi M, Gershov S, Ben-Sira L, et al. **Automatic segmentation, classification, and follow-up of optic pathway gliomas using deep learning and fuzzy c-means clustering based on MRI.** *Med Phys.* 2020;47(11):5693–5701. doi:10.1002/mp.14489
- 2: Asleh J, Shofty B, Cohen N, et al. **Brain-wide structural and functional disruption in mice with oligodendrocyte-specific Nf1 deletion is rescued by inhibition of nitric oxide synthase.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(36):22506–22513. doi:10.1073/pnas.2008391117
- 3: Ben-Shachar S, Constantini S, Halleivi H, et al. **Increased rate of missense/in-frame mutations in individuals with NF1-related pulmonary stenosis: a novel genotype-phenotype correlation.** *Eur J Hum Genet.* 2013;21(5):535–539. doi:10.1038/ejhg.2012.221
- 4: Ben-Shachar S, Dubov T, Toledano-Alhadeef H, et al. **Predicting neurofibromatosis type 1 risk among children with isolated café-au-lait macules.** *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(6):1077–1083.e3. doi:10.1016/j.jaad.2017.02.027
- 5: Bokstein F, Dubov T, Toledano-Alhadeef H, et al. **Cranial irradiation in childhood mimicking neurofibromatosis type II.** *Am J Med Genet A.* 2017;173(6):1635–1639. doi:10.1002/ajmg.a.38211



## פרסומים של הצוות שלנו בנושא נוירופיברומטוזיס



- 6:** Cohen-Barak E, Toledano-Alhadeef H, Danial-Farran N, et al. **Concomitant variants in NF1, LZTR1 and GNAZ genes probably contribute to the aggressiveness of plexiform neurofibroma and warrant treatment with MEK inhibitor.** *Exp Dermatol.* 2022;31(5):775-780. doi:10.1111/exd.14514
- 7:** Constantini S, Schuhmann MU. **Phacomatoses in the pediatric age group.** *Childs Nerv Syst.* 2020;36(10):2227-2228. doi:10.1007/s00381-020-04794-1
- 8:** Dotan G, Keren S, Stolovitch C, Toledano-Alhadeef H, Kesler A. **Anisometropia in children with neurofibromatosis type 1 and unilateral optic nerve glioma.** *J AAPOS.* 2014;18(3):255-257. doi:10.1016/j.jaapos.2014.01.010
- 9:** Dotan G, Keren S, Stolovitch C, Toledano-Alhadeef H, Kesler A. **Increased prevalence of ametropia in children with neurofibromatosis type 1 disease.** *J Child Neurol.* 2015;30(1):113-116. doi:10.1177/0883073813520504
- 10:** Dotan G, Qureshi HM, Toledano-Alhadeef H, Azem N, Yahalom C. **Prevalence of Strabismus Among Children With Neurofibromatosis Type 1 Disease With and Without Optic Pathway Glioma.** *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2019;56(1):19-22. doi:10.3928/01913913-20180925-02



## פרסומים של הצוות שלנו בנושא נוירופיברומטוזיס

**11:** Dubov T, Toledano-Alhadeef H, Bokstein F, Constantini S, Ben-Shachar S. **The effect of parental age on the presence of de novo mutations - Lessons from neurofibromatosis type I.** *Mol Genet Genomic Med.* 2016;4(4):480-486. doi:10.1002/mgg3.222

**12:** Dubov T, Toledano-Alhadeef H, Chernin G, Constantini S, Cleper R, Ben-Shachar S. **High prevalence of elevated blood pressure among children with neurofibromatosis type 1.** *Pediatr Nephrol.* 2016;31(1):131-136. doi:10.1007/s00467-015-3191-6

**13:** Gilboa Y, Josman N, Fattal-Valevski A, Toledano-Alhadeef H, Rosenblum S. **The handwriting performance of children with NF1.** *Res Dev Disabil.* 2010;31(4):929-935. doi:10.1016/j.ridd.2010.03.005

**14:** Gilboa Y, Josman N, Fattal-Valevski A, Toledano-Alhadeef H, Rosenblum S. **Underlying mechanisms of writing difficulties among children with neurofibromatosis type 1.** *Res Dev Disabil.* 2014;35(6):1310-1316. doi:10.1016/j.ridd.2014.03.021

**15:** Gilboa Y, Rosenblum S, Fattal-Valevski A, Toledano-Alhadeef H, Rizzo AS, Josman N. **Using a Virtual Classroom environment to describe the attention deficits profile of children with Neurofibromatosis type 1.** *Res Dev Disabil.* 2011;32(6):2608-2613. doi:[10.1016/j.ridd.2011.06.014](https://doi.org/10.1016/j.ridd.2011.06.014)



## פרסומים של הצוות שלנו בנושא נוירופיברומטוזיס

**16:** Gilboa Y, Rosenblum S, Fattal-Valevski A, Toledano-Alhadef H, Josman N. **Is there a relationship between executive functions and academic success in children with neurofibromatosis type 1?**

*Neuropsychol Rehabil.* 2014;24(6):918–935. doi:10.1080/09602011.2014.920262

**17:** Isakov O, Wallis D, Evans DG, Ben-Shachar S. **Exhaustive non-synonymous variants functionality prediction enables high resolution characterization of the neurofibromin architecture.**

*EBioMedicine.* 2018;36:508–516. doi:10.1016/j.ebiom.2018.09.039

**18:** Lidar Z, Constantini S, Regev GJ, Salame K. **Absorbable anterior cervical plate for corpectomy and fusion in a 2-year-old child with neurofibromatosis.** Technical note. *J Neurosurg Pediatr.*

2012;9(4):442–446. doi:10.3171/2011.12.PEDS11264

**19:** Mauda-Havakuk M, Shofty B, Ben-Shachar S, Ben-Sira L, Constantini S, Bokstein F. **Spinal and Paraspinal Plexiform Neurofibromas in Patients with Neurofibromatosis Type 1: A Novel Scoring System for Radiological-Clinical Correlation.** *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017;38(10):1869–1875.

doi:10.3174/ajnr.A5338



## פרסומים של הצוות שלנו בנושא נוירופיברומטוזיס



- 20:** Pratt L, Helfer D, Weizman L, et al. **Tumor burden evaluation in NF1 patients with plexiform neurofibromas in daily clinical practice.** *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157(5):855–861. doi:10.1007/s00701-015-2366-z
- 21:** Roth J, Ber R, Constantini S. **Neurofibromatosis Type 1-Related Hydrocephalus: Treatment Options and Considerations.** *World Neurosurg*. 2019;128:e664–e668. doi:10.1016/j.wneu.2019.04.231
- 22:** Roth J, Ber R, Wisoff JH, et al. **Endoscopic Third Ventriculostomy in Patients with Neurofibromatosis Type 1: A Multicenter International Experience.** *World Neurosurg*. 2017;107:623–629. doi:10.1016/j.wneu.2017.08.053
- 23:** Roth J, Constantini S. **Neurofibromatosis Type 1 Related Hydrocephalus.** *Neurol India*. 2021;69(Supplement):S372–S375. doi:10.4103/0028–3886.332254
- 24:** Roth J, Constantini S, Cinalli G. **Neurofibromatosis type 1-related hydrocephalus: causes and treatment considerations.** *Childs Nerv Syst*. 2020;36(10):2385–2390. doi:10.1007/s00381-020-04719-y
- 25:** Shofty B, Barzilai O, Khashan M, Lidar Z, Constantini S. **Spinal manifestations of Neurofibromatosis type 1.** *Childs Nerv Syst*. 2020;36(10):2401–2408. doi:10.1007/s00381-020-04754-9



## פרסומים של הצוות שלנו בנושא נוירופיברומטוזיס



- 26:** Shofty B, Ben Sira L, Constantini S. **Neurofibromatosis 1-associated optic pathway gliomas.** *Childs Nerv Syst.* 2020;36(10):2351-2361. doi:10.1007/s00381-020-04697-1
- 27:** Shofty B, Ben-Sira L, Kesler A, Constantini S. **Optic pathway gliomas.** *Adv Tech Stand Neurosurg.* 2015;42:123-146. doi:10.1007/978-3-319-09066-5\_7
- 28:** Shofty B, Ben-Sira L, Kesler A, et al. **Isolated optic nerve gliomas: a multicenter historical cohort study.** *J Neurosurg Pediatr.* 2017;20(6):549-555. doi:10.3171/2017.6.PEDS17107
- 29:** Shofty B, Bergmann E, Zur G, et al. **Autism-associated Nf1 deficiency disrupts corticocortical and corticostriatal functional connectivity in human and mouse.** *Neurobiol Dis.* 2019;130:104479. doi:10.1016/j.nbd.2019.104479
- 30:** Shofty B, Constantini S, Ben-Shachar S. **Advances in Molecular Diagnosis of Neurofibromatosis Type 1.** *Semin Pediatr Neurol.* 2015;22(4):234-239. doi:10.1016/j.spen.2015.10.007
- 31:** Shofty B, Constantini S, Bokstein F, et al. **Optic pathway gliomas in adults.** *Neurosurgery.* 2014;74(3):273-279; discussion 279-280. doi:10.1227/NEU.0000000000000257





## פרסומים של הצוות שלנו בנושא נוירופיברומטוזיס



- 32:** Shofty B, Constantini S, Freedman S, Ben-Sira L, Kesler A. [Optic pathway gliomas--current position and future directions]. *Harefuah*. 2010;149(11):721-725, 748.
- 33:** Shofty B, Mauda-Havakuk M, Ben-Sira L, et al. **Surgical Management of "Kissing" Spinal Plexiform Neurofibromas in Neurofibromatosis Type 1 Patients.** *World Neurosurg*. 2020;134:e1143-e1147. doi:10.1016/j.wneu.2019.11.124
- 34:** Toledano H, Dotan G, Friedland R, et al. **Trametinib for orbital plexiform neurofibromas in young children with neurofibromatosis type 1.** *Childs Nerv Syst*. 2021;37(6):1909-1915. doi:10.1007/s00381-021-05127-6
- 35:** Toledano-Alhadeef H, Mautner VF, Gugel I, et al. **Role, function and challenges of multidisciplinary centres for rare diseases exemplified for neurofibromatosis type 1 syndrome.** *Childs Nerv Syst*. 2020;36(10):2279-2284. doi:10.1007/s00381-020-04708-1
- 36:** Weizman L, Hoch L, Ben Bashat D, et al. **Interactive segmentation of plexiform neurofibroma tissue: method and preliminary performance evaluation.** *Med Biol Eng Comput*. 2012;50(8):877-884. doi:10.1007/s11517-012-0929-1

## בכמה שורות

- תסמונת נירופיברומטוזיס מערבת מערכות רבות ובראשן מערכת העצבים.
- יש צורך במעקב צמוד אחר אנשים עם נירופיברומטוזיס, במיוחד בגיל הילדות.
- בגיל הילדות יש סיכון מוגבר לסיבוכים, כגון קשיים התפתחותיים, קשיי קשב ולקויות למידה, וכן גידולים, בעיקר במערכת העצבים.
- המעקב נערך על ידי רופאים מומחים המכירים את התסמונת.
- ניתן לאבחן את התסמונת באופן קליני ו/או גנטי, וכן לאפשר ייעוץ גנטי לצורך תכנון משפחה.