

2023 儿童髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病临床实践指南（完整版）

摘要

髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病是儿童特发性炎症性中枢神经系统脱髓鞘疾病中最常见的类型，由于对该病的认识时间较短，诊疗过程中仍存在许多问题。为进一步提高该病的诊疗水平，中华医学会儿科学分会神经学组联合复旦大学附属儿科医院复旦大学 GRADE 中心组织制订“儿童髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病临床实践指南（2023）”，推荐意见基于当前可得的证据，采用循证方法进行系统评价和证据评级，针对 6 个重要问题形成推荐意见。

髓鞘少突胶质细胞糖蛋白（myelin oligodendrocyte glycoprotein，MOG）抗体相关疾病（MOG antibody-associated disease，MOGAD）为儿童特发性炎症性中枢神经系统脱髓鞘疾病中最常见的类型。MOGAD 表型多样，包括视神经炎、脊髓炎、急性播散性脑脊髓炎、大脑单灶或多灶病变、脑干或小脑病变以及大脑皮质脑炎等。通过细胞转染法检测到血清 MOG 抗体明确阳性为诊断的必要条件。该病既可表现为单相性，也可表现为多相性（复发-缓解性）病程，其中 30%~40% 的患儿为多相性病程。由于对该病的认识时间较短，临床实践中有很多问题亟待回答。鉴于此，中华医学会儿科学分会神经学组联合复旦大学附属儿科医院复旦大学 GRADE 中心，自 2022 年 5 月起历时 14 个月，制订了“儿童髓鞘少突胶

质细胞糖蛋白抗体相关疾病临床实践指南（2023）”（以下简称本指南）。本指南的应用人群为诊断为 MOGAD 的患儿，使用人群为儿科和神经科的医生。

一、指南形成方法与过程

本指南制订步骤遵循“世界卫生组织临床指南制作手册”，并在国际实践指南注册与透明化平台完成中英文双语注册，注册号为 IPGRP-2022CN190。计划书等指南制订过程性文件（包括 Meta 分析图）可通过注册平台或向通信作者获取。

1. 指南制订工作组的组建：（1）核心专家组由 6 名儿童神经内科专家和 1 名方法学家组成；（2）秘书组由 8 名儿童神经内科医生担任学术秘书和 1 名方法学秘书组成；（3）共识专家组由 35 名中华医学会儿科学分会神经学组成员组成；（4）推荐意见决策专家组成员除核心专家组外，还包括 5 名儿童神经内科医生，1 名成人神经内科医生和 2 名患儿家长；（5）外审专家组由不参与指南制订的相关学科专家构成。

2. 指南临床问题的收集、遴选和确定：核心专家组提出 16 个拟回答的临床问题，在共识专家组中通过问卷征询的方式进行临床问题优先级调查，发放并回收有效问卷 35 份。最终确定 12 个临床问题。按照人群、干预、对照、结局原则（population, intervention, comparison, outcome, ,

PICO) 转化为 6 个 PICO 问题。

3. 证据的生成：系统检索中国知网、万方和中国生物医学文献服务系统、PubMed、Embase、Cochrane、CENTRAL、Web of Science 数据库，检索时间为 2010 年 1 月 1 日至 2022 年 5 月 7 日，限定语种为中文和英文。每篇文献由 2 人背对背阅读标题和摘要完成初筛，阅读全文复筛，完成数据提取。文献筛选和数据提取过程中有争议和不确定的文献由核心专家组确定。在方法学专家的指导下完成数据的合并分析。使用干预类非随机研究的质量评价工具 (risk of bias in non-randomised studies of interventions , ROBINS-I) 对队列研究进行评价。病例报告和病例系列报告均为极低质量证据，不行偏倚风险评价。评价过程由 2 人独立完成，方法学专家对结果进行复核。

4. 证据质量和推荐意见的形成：采用证据体评估和推荐意见分级策略 (grading of recommendations assessment , development and evaluation ,GRADE) ,基于对估计效应值与真实效应值的信心大小判断，将证据分为高级证据(A) ,即非常确信 ;中级证据(B) ,即中等程度信心 ;低级证据 (C) ,即确信程度有限 ;极低证据 (D) ,即几乎没有信心。根据 GRADE 从证据到推荐意见框架(evidence to decision framework ,EtD) 通过专家会进行投票并产生推荐方向和推荐强度。推荐意见决策专家在了解和理解证据的基础上，对每条推荐意见进行充分讨论。专家推荐时需要考虑 12 个维度 (各包含 4~7 个不同程度选项) : 问题优先性 (否、可能

否、可能是、是、无法达成一致、不知道), 有益影响 (极小、小、中等、大、无法达成一致、不知道), 不良影响 (极小、小、中等、大、无法达成一致、不知道), 证据质量 (极低、低、中等、高、未纳入相关研究或无相关证据), 价值观念 (重要的不确定性和变化性、可能重要的不确定性和变化性、可能没有重要的不确定性和变化性、没有重要的不确定性和变化性), 利弊权衡 (倾向于干预、可能倾向于干预、不倾向于干预、可能不倾向于干预、无法达成一致、不知道), 成本支出 (支出大、支出中等、可忽略的支出和节省、节省中等开支、节省大量开支、无法达成一致、不知道), 成本支出的证据质量 (极低、低、中等、高、未纳入相关研究或无相关证据), 成本效益 (倾向于干预、可能倾向于干预、不倾向于干预、可能不倾向于干预、无法达成一致、未纳入相关研究或无相关证据), 公平性 (降低了公平性、可能降低了公平性、可能没有影响、可能增加了公平性、增加了公平性、无法达成一致、不知道), 可接受性 (否、可能否、可能是、是、无法达成一致), 可行性 (否、可能否、可能是、是、无法达成一致、不知道)。基于少数服从多数的原则, 每个维度下获得投票数最多的选项为该维度的最终判断结果, 对 12 个维度的评价结果进行汇总, 形成决策结果汇总表, 综合判断后得出推荐意见的强度和方向。

GRADE 工作组尚未对 EtD 各维度的权重进行明确规定, EtD 应用过程中需结合各选题进行具体分析。鉴于本指南涉及的疾病相对罕见, 在无高质量证据的情况下, EtD 判定过程中, 如果干预措施的利大于弊, 没有或可能没有价值观念的差异、成本支出可接受、不会降低公平性、具有可接受性和可行性, 则判定为强推荐 (用 1 表示); 若干预措施的利大于弊, 可

能有或价值观念的差异、成本支出中等及以上、可能会或会降低公平性、可能没有或没有可接受性和可行性，则判定为有条件推荐（用 2 表示）；若干预措施的利弊相当，没有或可能没有价值观念的差异、成本支出可接受、不会降低公平性、具有可接受性和可行性，判定为有条件推荐（用 2 表示）；若干预措施的利弊相当，可能有或价值观念的差异、成本支出中等及以上、可能会或会降低公平性、可能没有或没有可接受性和可行性，可判定为有条件反对；若干预措施的利小于弊，可结合选题和其他维度的判定结果进行具体分析，可判定为强反对。

二、指南中涉及的相关定义

1. MOGAD 病例的描述：儿童病例是指年龄 ≤ 18 岁的病例；成人病例是指 > 18 岁的病例；不能区分儿童和成人的病例是指文献中不能单独提取出儿童或成人的病例；所有病例是指儿童+成人+不能区分儿童和成人的病例。指南中将成人 MOGAD 病例作为间接证据，余均作为直接证据。

2. 静脉输注免疫球蛋白（intravenous immunoglobulin , IVIG）长期维持：每个月应用 IVIG 且连续应用至少 6 个月。

3. MOG 抗体持续阴性：MOG 抗体转阴后仍持续随访保持阴性 2 年以上。

4. MOG 抗体复阳：MOG 抗体由阳性转为阴性，但在后续随访过程中，

抗体再次转为阳性。

5. 疗效判断的定量结局指标 :改良 Rankin 量表(modified rankin scale , mRS), ≤ 2 分为有效 , >2 分为无效。扩展致残量表评分 (expanded disability status score , EDSS), ≤ 3 分或前后 2 次下降 >2 分为有效 , >3 分为无效。

6. 疗效判断的定性结局指标 :文献中提及完全缓解和部分缓解 ,代表症状改善、症状缓解、症状明显缓解或减轻、对一线治疗敏感、症状消失、预后较好或神经功能康复情况良好 ,指南归类于有效。文献中提及遗留神经系统后遗症、预后不佳、明确的神经系统后遗症和 (或) 功能障碍 ,归类于无效。

7. 新的无症状影像病灶 :距上次临床事件间隔至少 3 个月复查磁共振成像 (magnetic resonance imaging , MRI) 出现的新病灶且当时没有临床症状。

8. 新的影像学病灶相关的临床复发 :发现影像新病灶 ,当时无临床症状 ,在后续 3 个月内出现的临床症状且新病灶为责任病灶。

三、推荐意见

中华医学会儿科学分会神经学组专家对指南选题进行了重要性的排序 ,核

心专家组又进行了慎重的选题决定，这些选题对临床无疑均是重要的。但选题中的部分问题没有文献证据支持，对这些问题的解释见本指南“四、关于指南中没有文献证据的选题”。

临床问题 1：MOGAD 急性期治疗方案的选择及疗效？

推荐意见 1：MOGAD 病例急性期首选糖皮质激素治疗（1D），或糖皮质激素联合 IVIG（2D）。

儿童 MOGAD 病例急性期以糖皮质激素、糖皮质激素+IVIG 或糖皮质激素+血浆置换治疗有效率 95%以上。40 篇病例系列报告、病例报告和队列研究的儿童病例急性期治疗 657 例次中，单纯糖皮质激素单药治疗 295 例次（44.9%），有效率为 95.9%（283/295）；单纯 IVIG 治疗 21 例次（3.2%），有效率为 100.0%（21/21）；糖皮质激素+IVIG 治疗 340 例次（51.8%），有效率为 97.9%（333/340）；仅有 1 例（0.2%）为糖皮质激素+血浆置换治疗方案，治疗有效。儿童病例急性期单纯糖皮质激素以及糖皮质激素+IVIG 应用例次高。

成人病例急性期以糖皮质激素、糖皮质激素+IVIG 或糖皮质激素+血浆置换治疗有效率 85%以上。20 篇病例系列报告和病例报告的成人 MOGAD 病例急性期治疗 246 例次，糖皮质激素治疗 199 例次（80.9%），有效率为 87.4%（174/199）；IVIG 治疗 1 例（0.4%）有效；糖皮质激素+IVIG

治疗 26 例次 (10.6%), 有效率为 92.3% (24/26); 糖皮质激素+血浆置换治疗 19 例次 (7.7%), 有效率为 12/19 ; 糖皮质激素+IVIG+血浆置换治疗 1 例 (0.4%) 有效。成人病例急性期以糖皮质激素应用例次最高。成人 MOGAD 病例急性期糖皮质激素疗效评估无效时, 可考虑加用血浆置换治疗。基于 6 篇病例系列报告和病例报告的成人 MOGAD 病例急性期治疗方案中, 糖皮质激素+血浆置换治疗共 20 例, 其中 16 例报告了在糖皮质激素应用 2 周内评估了疗效, 均在糖皮质激素治疗无效时加用血浆置换治疗。

临床问题 2 : 首次起病时急性期糖皮质激素应用疗程, 复发时急性期糖皮质激素应用疗程 ?

推荐意见 2 : 首次起病的儿童 MOGAD 病例急性期糖皮质激素应用疗程约 3 个月 (1D)。

4 项病例系列报告首次起病的儿童病例 ($n=18$) 急性期的糖皮质激素应用疗程为 2.72 (95%CI 2.30~3.13) 个月。13 项病例报告首次起病的儿童病例 ($n=13$) 急性期的糖皮质激素应用疗程为 1.2 (0.3 , 1.8) 个月 (去除 1 例疗程>6 个月的极端病例)。

2 项病例系列报告首次起病的成人病例 ($n=6$) 急性期的糖皮质激素应用疗程为 1.93 (95%CI 0.83~3.04) 个月。12 项病例报告首次起病的成人

病例 ($n=12$) 急性期的糖皮质激素应用疗程为 1.1 (0.3 , 2.0) 个月 (去除 6 例疗程 > 6 个月的极端病例)。

临床问题 3 :MOGAD 预防复发治疗药物的选择、应用时机及治疗疗程(停药指征) ?

推荐意见 3 : 吗替麦考酚酯 (mycophenolate mofetil , MMF)、IVIG 长期维持、利妥昔单抗 (rituximab , RTX)、硫唑嘌呤均可用于预防儿童 MOGAD 复发治疗药物 , 均可降低儿童 MOGAD 病例的复发率 ; 对于应用 1 种以上药物仍复发的患儿可考虑应用托珠单抗 (2D)。

MMF 可作为预防儿童病例复发治疗药物。9 项病例系列报告 MMF 预防治疗儿童病例 ($n=61$) 复发率数据汇总的 Meta 分析 , 无复发率为 69% (95%CI 48%~90%)。18 项(1 项前瞻性队列研究、1 项双向队列研究、16 项病例系列报告) MMF 预防治疗所有 MOGAD 病例 ($n=244$) 复发率数据汇总的 Meta 分析 , 无复发率为 73% (95%CI 62%~84%)。1 项前瞻性队列研究共纳入 79 例所有 MOGAD 病例 , 其中 54 例应用 MMF 预防治疗 , 4 例 (7.4%) 出现复发 , 随访中位时间为 472 d ; 25 例未应用 MMF 预防治疗 , 11 例 (44.0%) 出现复发 , 随访中位时间为 261 d ; 应用 MMF 预防复发风险比 (hazard ratio , HR) 为 0.14 (95%CI 0.05~0.45)。5 项自身前后对照研究 MMF 预防治疗儿童病例 ($n=28$) 年复发率 (annualized relapse rate , ARR) 数据汇总的 Meta 分析 , 治

疗后较治疗前下降了 1.33 (95%CI-1.62~-1.03) 次/年。9 项自身前后对照研究 MMF 预防治疗所有 MOGAD 病例 (n=82) ARR 数据汇总的 Meta 分析, 治疗后较治疗前下降了 1.32 (95%CI-1.57~-1.07) 次/年。6 项 (1 项前瞻性队列研究、5 项病例系列报告) MMF 预防治疗成人病例 (n=126) 复发率数据汇总的 Meta 分析, 无复发率为 70% (95%CI 49%~92%)。2 项自身前后对照研究 MMF 预防治疗成人病例 (n=26) ARR 数据汇总的 Meta 分析, 治疗后较治疗前下降了 1.08 (95%CI-1.77~-0.39) 次/年。

IVIG 长期维持可作为预防儿童病例复发的治疗。6 项病例系列研究 IVIG 长期维持预防治疗儿童病例 (n=32) 复发率数据汇总的 Meta 分析, 无复发率 84% (95%CI 70%~98%)。8 项 (1 项回顾性队列研究和 7 项病例系列报告) IVIG 长期维持预防治疗所有 MOGAD 病例 (n=106) 复发率数据汇总的 Meta 分析, 无复发率为 79% (95%CI 66%~91%)。1 项回顾性队列研究单纯 IVIG 不同剂量预防治疗 MOGAD 病例复发率, 29 例为高剂量 (每个月 ≥ 1 g/kg), 5 例 (17.2%) 复发, 30 例为低剂量 (每个月 < 1 g/kg), 15 例 (50.0%) 复发。1 项回顾性队列研究和 2 项自身前后对照研究 (2 项为成人及儿童的研究, 1 项为成人研究) IVIG 长期维持预防治疗 MOGAD 病例 ARR 数据汇总的 Meta 分析, 治疗后较治疗前下降了 1.56 (95%CI-1.82~-1.30) 次/年。3 项 (2 项病例系列研究、1 项回顾性队列研究) IVIG 长期维持预防治疗成人病例 (n=67) 复发率数据汇总的 Meta 分析, 无复发率为 71% (95%CI 60%~82%)。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/785010342212011123>