

儿童多发性硬化和其他中枢神经系统脱髓鞘疾病 诊断标准共识（2012 版）解读

杨坤芳 陈育才

（上海市儿童医院 / 上海交通大学附属儿童医院神经内科，上海 200062）

【摘要】 国际儿童多发性硬化研究小组（IPMSSG）已在 2007 年提出了对儿童多发性硬化和其它免疫介导的中枢神经系统脱髓鞘疾病的 2007 版诊断标准（简称“2007 版”）。2012 年，IPMSSG 吸收 150 名成员的最新研究成果提出了新的诊断标准共识（简称“2012 版”）。2012 版共识涵盖了儿童急性播散性脑脊髓炎（ADEM）、儿童临床孤立综合征（CIS）、儿童视神经脊髓炎（NMO）和儿童多发性硬化（MS）的诊断标准。作者作为 IPMSSG 在中国地区仅有的两名成员，在文献基础上，结合临床和科研积累，对 2012 版共识作一解读，着重体现 2012 版如何在 2007 版基础上更加深入、全面地阐述儿童急性中枢神经系统脱髓鞘性疾病的临床特征、诊断标准、影响因素和全新认识等，使其在儿童多发性硬化和其它免疫介导的中枢神经系统脱髓鞘疾病的临床诊治和科研工作中更具有可操作性。

〔中国当代儿科杂志，2016，18（12）：1199-1204〕

【关键词】 多发性硬化；急性播散性脑脊髓炎；视神经脊髓炎；临床孤立综合征；儿童

An interpretation of consensus statements on diagnostic criteria for multiple sclerosis and demyelinating diseases of the central nervous system in children (2012 version)

YANG Kun-Fang, CHEN Yu-Cai. Department of Neurology, Shanghai Children's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200062, China (Chen Y-C, Email: chenyc@shchildren.com.cn)

Abstract: The International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group (IPMSSG) put forward the 2007 version of the diagnostic criteria for multiple sclerosis and other immune-mediated demyelinating diseases of the central nervous system in children in 2007 (“2007 version” for short). In 2012, IPMSSG proposed the new diagnostic criteria with reference to the latest research achievements of 150 members (“2012 version” for short). The 2012 version of the consensus statements covers the diagnostic criteria for acute disseminated encephalomyelitis, clinically isolated syndrome, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis in children. As the two IPMSSG members in China, the authors give an interpretation of the 2012 version of the consensus statements with reference to related literature and clinical and scientific experience. The authors focus on how the 2012 version comprehensively and thoroughly elaborates on the clinical features, diagnostic criteria, influencing factors, and new ideas of acute demyelinating diseases of the central nervous system in children. These become more operable in clinical diagnosis and treatment of multiple sclerosis and other immune-mediated demyelinating diseases of the central nervous system in children.

〔Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(12): 1199-1204〕

Key words: Multiple sclerosis; Acute disseminated encephalomyelitis; Neuromyelitis optica; Clinically isolated syndrome; Child

2007 年，国际儿童多发性硬化研究小组（International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group, IPMSSG）提出了儿童中枢神经系统（central nervous system, CNS）获得性脱髓鞘疾病的暂行

诊断标准，即 2007 版诊断标准，这些疾病包括儿童急性播散性脑脊髓炎（acute disseminated encephalomyelitis, ADEM）、儿童临床孤立综合征（clinically isolated syndrome, CIS）、儿童视神经

〔收稿日期〕2016-06-15；〔接受日期〕2016-08-23

〔作者简介〕杨坤芳，女，硕士，主治医师。

〔通信作者〕陈育才，男，博士，主任医师。

脊髓炎（neuromyelitis optica, NMO）和儿童多发性硬化（multiple sclerosis, MS）^[1]。由于 2007 版诊断标准的推行，统一了术语命名，在客观上促进了 CNS 获得性脱髓鞘疾病在临床和科研上的进步，但之后的研究和临床应用显示了其局限性^[2-3]。因此，IPMSSG 在 2012 年提出了新的诊断标准共识，

其中包括儿童 CIS、儿童 ADEM、儿童 MS 和儿童 NMO。笔者作为 IPMSSG 在中国地区仅有的两名成员，在原有文献基础上，结合自己多年临床和科研积累，对 2012 版共识作一解读，使其在未来临床和科研工作中更具有可操作性。表 1 总结了 2007 版和 2012 版的差异。

表 1 儿童急性中枢神经系统脱髓鞘性疾病诊断标准 2007 版和 2012 版的比较

病变	2007 版	2012 版
CIS	首次中枢神经系统单灶或多灶性脱髓鞘病变，无脑病	首次中枢神经系统单灶或多灶性脱髓鞘病变，无脑病（发热除外）
单相型 ADEM	- 首次多症状性临床事件，推定为炎症性原因，影响 CNS 多处区域 - 存在脑病 - 典型 MRI 表现：范围 1~2 cm 的白质病变，常累及灰质（丘脑或基底节） - 在 3 个月内有新发的或波动的症状、体征或 MRI 表现，ADEM 是急性事件的一部分	- 首次多灶性临床事件，推定为炎症性原因 - 存在不能由发热解释的脑病 - 典型 MRI 表现：弥漫性、模糊不清的、范围 1~2 cm 的病变，主要涉及脑白质区，白质区病变 T1 低信号少见，可存在深灰质病变（比如丘脑或基底节） - ADEM 发生 3 个月没有新发的症状、体征或 MRI 表现
复发型 ADEM	第一次 ADEM 发生 3 个月或更长时间后，初始症状和体征复发	现归入多相型 ADEM
多相型 ADEM	在初次 ADEM 发生的 3 个月，或者使用类固醇激素至少 1 个月出现新的临床事件，涉及新的 CNS 解剖区域	- 在初次 ADEM 发生 3 个月或更长时间后出现新的临床事件，与初次发作的临床和 MRI 表现联系起来 - 与激素使用时间无关
MS	满足以下任一条件： - 时间和空间上各自独立的多发的临床中枢神经系统脱髓鞘事件 - 单一临床事件，与 2001 版 McDonald 诊断标准（以下简称“2001 版”）关于头颅 MRI 在空间上的表现联系起来，并与 2001 版关于头颅 MRI 在时间上的变化一致 - 一次发作与 ADEM 临床特征一致，不能被认定为 MS 首次发作的事件	满足以下任一条件： - 两种或以上各自独立的非脑病性中枢神经系统临床事件，相隔超过 30d 以上，涉及超过 1 个 CNS 区域 - 单一临床事件和 MRI 特征在时间和空间上依赖 2010 年修订的 McDonald 诊断标准（但是诊断标准相关的时间上的单一事件和单一 MRI 仅适用于 ≥ 12 岁儿童，仅适用于没有 ADEM 发作的儿童） - ADEM 发生的 3 个月出现一次非脑病性临床事件，头颅 MRI 出现新的病灶，与 MS 一致
NMO	以下所有均需满足： - 视神经炎 - 急性脊髓炎 2 项支持性诊断中至少 1 项 1) 连续脊髓 MRI 病灶 ≥ 3 椎体节段 2) 抗水通道蛋白 -4 抗体阳性	以下所有均需满足： - 视神经炎 - 急性脊髓炎 3 项支持性诊断中至少 2 项 1) 连续脊髓 MRI 病灶 ≥ 3 椎体节段 2) 头颅 MRI 表现不符合 MS 3) 抗水通道蛋白 -4 抗体阳性

注：[CIS] 临床孤立综合征；[ADEM] 急性播散性脑脊髓炎；[MS] 多发性硬化；[NMO] 视神经脊髓炎。

1 儿童 CIS

1.1 儿童 CIS 的临床表现

CIS 为中枢神经系统首次发生的、单时相的、单病灶或多病灶的脱髓鞘疾病综合征^[4]，是一类具有遗传异质性的综合征。成人或儿童的 CIS 诊断标准相同。儿童 CIS 临床表现包括视神经炎、横贯性脊髓炎（transverse myelitis, TM）、脑干综合征和幕上病变，症状需持续 24 h 以上。儿童 CIS

大致可以分为以下三种情况：（1）孤立的临床事件，时间和空间均为孤立；（2）孤立的临床事件，时间孤立，而空间上可以多发；（3）病变在同一部位反复出现，虽然空间上是孤立的，但时间上可为多次^[5-6]。在排除其他病因引起类似 CNS 脱髓鞘之后，对于单时相的、以孤立性 CNS 髓鞘脱失为主的病变，可以考虑为 CIS。儿童 CIS 为一组综合征，而不是具体的疾病诊断，有的瘤样炎性脱髓鞘病也属于 CIS，且可向其他类型中枢神经系统炎性脱

髓鞘疾病转化,如MS、NMO等。儿童CIS的临床表现并无特殊之处,根据受累部位不同,出现相应的临床表现,病灶越多,其致残率越高。就智能损害而言,尽管绝大多数CIS患者仅累及视神经、脑干或脊髓,但认知功能损害还是较为常见的,主要表现为记忆力减退及执行功能障碍。

1.2 2012版IPMSSG儿童CIS诊断标准

2012版儿童CIS的诊断需满足以下各项条件:(1)一次局灶或多灶性临床中枢神经系统事件,推测与炎症性脱髓鞘有关;(2)既往无中枢神经系统疾病的病史,例如视神经炎(optic neuritis, ON)、横贯性脊髓炎或半球及脑干相关综合征;(3)无脑病表现(例如不能由发热解释的意识或行为改变);(4)与MS基于MRI诊断的特性不符。

1.3 儿童CIS与儿童MS的关系及影响因素

从概念上讲,CIS这个术语最好应用于真正意义上孤立、单相的脱髓鞘事件(尽管发病的临床特征可能是单灶或多灶性的)。无脑病发生的患者随后MS的患病概率增大,但是有研究认为发生脑病并不意味着MS的发生概率下降^[3]。纵向研究清楚地表明,突发中枢神经系统脱髓鞘病变患儿第一次就诊、头颅MRI正常时,被诊断为MS的概率是非常低的^[7]。例如35位视神经炎患儿,在平均随访2.4年后,有13例(36%)发展为MS,这13例病初均有脑部白质病变,而病初头颅MRI正常的患儿均未记录到发展为MS^[8]。与此类似,横贯性脊髓炎的患者神经和影像学表现仅限于脊柱时,诊断MS的概率也低。相对于成人CIS,儿童CIS研究的随访时间相对较短。经过20年随访,21%的脑部基底节区MRI正常的CIS成人患者发生第二次临床事件,被诊断为MS^[9]。因此,儿童纵向研究随访时间需延长以确定是否有相似的结果。既往研究发现,头部MRI出现病灶、脑脊液寡克隆条带(oligoclonal band, OCB)阳性、环境因素(如光照时间少、维生素D缺乏、EB病毒感染)等都是临床孤立综合征转化为多发性硬化的预测指标,但缺乏特异性^[10]。根据笔者经验,转变为MS的CIS患者视力损害较未转变为MS者更为显著。鉴于目前检测技术的局限性,只有MRI及脑脊液OCB检查在临床上广泛应用于CIS预后判断。临床工作者应综合临床特征及影像学、实验室等多方面信息,及早判断CIS向MS转归的趋势,早

期给予免疫调节治疗,可以延缓CIS向MS进展,减少患者功能损害、改善预后。

2 儿童ADEM

2.1 儿童ADEM命名

ADEM是具有遗传异质性的综合征,而不是特定的疾病。“脑病”的概念是通过专家共识方式定义的,提出有意识改变(比如昏迷、嗜睡)或者行为改变,但不能由发热、系统性疾病或癫痫发作来解释。ADEM典型的病程是单相的,而且单相性确认是回顾性的,需要长时间观察。ADEM的临床症状和影像学特点的严重程度可以波动,在最初3个月内可演变;“第二次事件”是指至少3个月后出现新的症状,与是否使用类固醇激素无关。

2.2 2012版儿童ADEM的诊断标准

2012版儿童ADEM诊断标准需要满足以下条件:(1)第一次发生的多灶性临床中枢神经系统事件,推定是炎症性脱髓鞘性原因;(2)不能由发热解释的脑病症状;(3)发病3个月或以上没有新的临床或MRI表现出现;(4)急性期(3个月内)头颅MRI异常;(5)典型头颅MRI表现:①弥漫性、边界模糊、范围1~2cm的病灶,主要累及脑白质;②脑白质区T1低信号病变少见;③可存在深灰质区病变(丘脑和基底神经节)。

2.3 多相型儿童ADEM

IPMSSG修订的2007版ADEM定义^[11]指出,诊断为ADEM的患儿中约10%遭遇第二次ADEM打击(伴有脑病),典型表现发生在初次发病的第2至第8年。然而,有研究发现,117例儿童ADEM病例中仅有2例(1.7%)诊断为MDEM^[3]。由于MDEM较低的发病率,MDEM诊断标准被重新修订,突出了以下特点:间隔至少3个月以上的两次ADEM发作,没有进一步的事件发生;第二次ADEM事件可以是新发的,也可以第一次神经系统症状、体征或MRI表现再现。ADEM后再一次非脑病样表现的复发事件经常不被诊断为MDEM,而是预示一次慢性紊乱,常常被诊断为MS或NMO^[11]。

2.4 ADEM可能为儿童MS的首发表现

有时儿童ADEM出现第二次临床事件时方考

虑到 MS 的诊断,因此 ADEM 发生时就要考虑 MS 的可能性,此类研究需要大样本分析。一份关于 ADEM(符合 2007 版诊断标准)的前瞻性研究显示,132 例被诊断为 ADEM 的患儿,有 24 例(18%)遭受第二次临床事件,最终被诊断为 MS^[12]。但也有研究显示,适用 2007 版诊断标准的 ADEM 发展成为 MS 的概率较低,为 2%~10%^[13]。80% 的复发 ADEM 患者发生第二次事件是在最初起病的 2 年内^[12-13]。MDEM 与 MS 有时难以鉴别,IPMSSG 提出,在初次 ADEM 后出现第二次临床事件的情况下需要满足以下三个条件,才能作出 MS 的诊断:

(1) 无脑病发生;(2) 发生在神经系统疾病发生后 3 个月或以上;(3) 与新的 MRI 表现联系起来,在空间表现上与重新修订的影像学诊断标准一致。一般认为大范围、双侧对称性累及皮层下白质、脑干、深部灰质者倾向于 MDEM,而室周的小病灶、缺乏双侧弥漫性病变以及存在黑洞征、存在 2 个或以上的室周病变多见于 MS^[14]。

2.5 ADEM 可能为儿童 NMO 的首发表现

有时儿童 ADEM 后出现第二次临床事件,会考虑 NMO 的诊断,如果抗水通道蛋白-4 抗体阳性,有助于 NMO 的诊断。

2.6 儿童 ADEM 的实验室和 MRI 表现

儿童 ADEM 缺乏特异性的实验室改变。由于儿童 ADEM 与感染及免疫有关,血液中白细胞数可偏高。部分病例可以找到相关病毒感染的免疫学证据,在血清中检测到相关免疫球蛋白滴度异常升高。其脑脊液可正常,也可出现白细胞数升高(以淋巴细胞升高为主),可有蛋白轻度升高。大多数患者脑脊液中均无 OCB,血清抗水通道蛋白-4 抗体阴性,血清抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(myelin oligodendroglia glycoprotein, MOG)抗体存在,但通常存在时间短。

儿童 ADEM 患者的头部 MRI 表现为多病灶性,其中大多数范围较大(1~2 cm),14%~30% 的病例中出现一个或多个病灶的钆增强^[7,11-12]。单相型 ADEM 在灰质出现低信号或等信号或在白质出现持续低信号都不常见。儿童 ADEM 头颅 MRI 的典型表现是双侧多发不对称的、边界不清的信号,T1 呈等信号或高信号,T2 加权、Flair 呈均匀或稍不均匀高信号。钆增强后部分病灶可有强化,其形态无特异性,可呈斑点、结节样、散在结节样、

不成形、脑回样、规则或不规则的环形强化^[15]。位于丘脑和基底节的病变, ADEM 比 MS 更典型。区分 ADEM 和 MS 的 MRI 特点有:(1) ADEM 病灶呈低信号改变,两个或以上脑室周围病灶少见;(2) ADEM 患者在脊髓也有病灶,但 MS 一般没有;(3) ADEM 相关的病灶较大且相互融合,累及白质,但是类似于 MS 的小病灶也有报道。ADEM 病灶常常可观察到广泛的灶周水肿。胼胝体受累较少。尽管白质受累占优势,灰质亦可受累,尤其是基底神经节、丘脑以及脑干。近皮质及深部灰质受累较脑室旁白质多见,而 MS 相反,这是 MRI 上鉴别 ADEM 和 MS 的相对可靠指标。

3 儿童 MS

3.1 2012 版儿童 MS 诊断标准

2012 版儿童 MS 的诊断标准需要满足以下任一条件:(1) 两种或以上非脑病性的临床中枢神经系统事件,推定是炎症性原因,距离 30 d 以上,中枢神经系统受累区域不止一处;(2) 一次非脑病发作事件,与 MRI 表现联系起来,符合 2010 年修订的 McDonald 诊断标准^[16]在空间上的表现,MRI 随访发现至少一处新增的增强或非增强病灶,符合 2010 版 McDonald 诊断标准在时间上的表现;(3) 第一次 ADEM 发作后三个月或更长时间出现非脑病性临床事件,新发 MRI 病灶符合 2010 版 McDonald 诊断标准在空间上的表现;(4) 第一次、单一的急性事件,不满足 ADEM 诊断标准,MRI 表现与 2010 版 McDonald 诊断标准在空间和时间上的表现吻合(适用于≥12 岁儿童)。

3.2 儿童 MS 磁共振表现

表 2 列举了一些儿童 MS 的 MRI 特点,有助于明确儿童 MS 的诊断和首次发作后复发风险的评估。中枢神经系统脱髓鞘事件首次临床发作,MS 的头颅 MRI 表现比 ADEM 更具预测性,包含脑室周围病灶、T1 加权低信号灶和双侧边缘清晰的斑块。2010 版 McDonald 诊断标准虽在成人 MS 的研究基础上得出,但对儿童 MS 的早期诊断仍具参考意义。IPMSSG 2012 版关于 MRI 表现的阐述较 2007 版更具体详细,然而对年幼 MS 患者早期诊断和疾病发展的预测价值较低,因此仍需进一步研究和修订年幼 MS 患儿具体详实的 MRI 诊断标准。

表 2 有助于诊断 MS 的 MRI 表现

Callen 的 MS 头部磁共振表现 ^[17]	Callen 的 MS 诊断 ^[18]	Verhey 的 MS 预测 ^[7]	2010 修订的 McDonald 诊断标准 ^[19]
3 项中满足 2 项： · 无双侧弥漫性病变 · 出现黑洞征 · ≥ 2 个脑室周围病变	3 项中满足 2 项： · T2 加权像 ≥ 5 个病变 · 2 个脑室周围病变 · ≥ 1 个脑干病变	2 项中满足 2 项： · ≥ 1 个脑室周围病变 · ≥ 1 个 T1 加权低信号区	4 项中满足 2 项： · ≥ 1 个脑室周围病变 · ≥ 1 个近皮质病变 · ≥ 1 个幕下病变 · ≥ 1 个脊髓病变

3.3 儿童 MS 诊断时需要注意的几个问题

(1) 原发性进行性 MS 在儿童极为罕见。如果有发育迟缓的病史，继之出现进行性神经系统发育倒退，则不太支持儿童 MS 诊断。(2) 某些初发的临床特征起初并不能归入某一特定的疾病或综合征诊断中，但预示着可能随之患有 MS 或其他慢性炎症性脱髓鞘疾病。比如患 ON 的 ADEM 患者，MRI 只显示初始病灶的演变，未出现新发病灶，但该患者随后发生 NMO、慢性复发性炎症性视神经病变或者 MS 的风险非常高，需要紧密随访。(3) ADEM 患者没有进一步临床事件发生，但随后新发的 MRI 表现符合 MS 在空间和时间上影像学诊断标准的，目前也没有归入儿童 MS 诊断中，此类患者需要紧密随访。(4) 12 周岁以下儿童 MS 的临床表现不同于成人 MS。关于 12 周岁以下儿童的 MS 是否在临床特征、疾病过程、MRI 表现或管理上与年长儿及成人有所不同，2007 版诊断标准没有明确提出。后续就上述问题进行了研究：相比年长或成人患者，年幼 MS 患者在最初发病时的表现与 ADEM 更相似；在疾病早期会出现范围较大的、脑白质为主的病变，脑脊液寡克隆条带鲜有阳性。然而，无论发病年龄，95% 的儿童 MS 遵循复发-缓解的规律^[20-21]。因此，诊断标准的完善有赖于进一步的前瞻性研究。

4 儿童 NMO

4.1 2012 版儿童 NMO 诊断标准

2012 版儿童 NMO 诊断需要满足以下条件：(1) 视神经炎；(2) 急性脊髓炎；(3) 3 项支持性诊断标准中至少满足 2 项：①连续脊髓 MRI 提示病灶扩大到至少 3 个椎体节段；②头颅 MRI 不满足 MS 诊断标准；③抗水通道蛋白-4 抗体阳性。

4.2 关于儿童 NMO 的认识

儿童 NMO 是一种主要累及视神经和脊髓的原

发性中枢神经系统炎症性脱髓鞘疾病，主要表现为脊髓 3 个节段以上的肿胀和软化，病理示灰白质的损伤及髓鞘、轴索破坏，有不同程度的血管周围炎性细胞浸润^[22]。NMO 既往被认为是 MS 的亚型，但近年发现其在免疫机制、临床和影像学表现、病理改变及治疗等方面均与 MS 不同。

近年来关于儿童 NMO 的研究进展迅速，鉴于其临床和 MRI 特点，IPMSSG 提出 2012 版儿童 NMO 诊断标准，其意义在于：更能体现儿童患者 NMO 的疾病谱（如复发的 ON 或 TM，血清抗水通道蛋白-4 抗体阳性）；儿童 NMO 在临床复发时可与 ADEM 的临床特点类似；儿童 NMO 患者的头颅 MRI 异常可出现在初次或第二次临床事件中，病变主要出现在幕上区、脑干（出现在第四脑室、下丘脑或两者兼有）。

综上所述，2012 版 IPMSSG CNS 获得性脱髓鞘疾病诊断标准提高了对儿童 ADEM 的认识。在儿童 MS 方面的研究也更加深入，如：认识到儿童 MS 比成人 MS 有更频繁地复发，进行性发病者少见；<12 岁儿童的 MS 初次发病时在临床和影像学上的表现不同于成人；儿童 MS 需要在诊断后立即治疗以改善预后。在儿童 NMO 方面 IPMSSG 更为清晰得表述了其疾病谱。但未来的研究任务还很艰巨，比如：如何以对照研究来检验 2012 版诊断标准是否合理；检验所提出的“脑病”概念是否合理；阐述 MOG 抗体阳性的疾病谱；检验小于 12 岁儿童的诊断标准是否合理等亟待更完善和系统的研究。

[参 考 文 献]

[1] Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders[J]. Neurology, 2007, 68(16 Suppl 2): S7-12.
[2] Dale RC, Pillai SC. Early relapse risk after a first CNS inflammatory demyelination episode: examining international consensus definitions[J]. Dev Med Child Neurol, 2007, 49(12):

- 887-893.
- [3] Neuteboom RF, Boon M, Catsman Berrevoets CE, et al. Prognostic factors after a first attack of inflammatory CNS demyelination in children[J]. *Neurology*, 2008, 71(13): 967-973.
- [4] Miller D, Barkhof F, Montalban X, et al. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis and prognosis[J]. *Lancet Neurol*, 2005, 4(5): 281-288.
- [5] Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach[J]. *Mult Scler*, 2008, 14(9): 1157-1174.
- [6] Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions[J]. *Mult Scler*, 2013, 19(10): 1261-1267.
- [7] Verhey LH, Branson HM, Shroff MM. MRI parameters for prediction of multiple sclerosis diagnosis in children with acute CNS demyelination: A prospective national cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(12): 1065-1073.
- [8] Wilejto M, Shroff M, Buncic JR. The clinical features, MRI findings, and outcome of optic neuritis in children[J]. *Neurology*, 2006, 67(2): 258-262.
- [9] Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis[J]. *Brain*, 2008, 131(Pt 3): 808-817.
- [10] 蒋艳, 蒋莉. 预测临床孤立综合征转化为多发性硬化相关指标的研究进展[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30(6): 473-475.
- [11] Tenembaum S, Chamois N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients[J]. *Neurology*, 2002, 59(8): 1224-1231.
- [12] Mikaeloff Y, Caridade G, Husson B, et al. Acute disseminated encephalomyelitis cohort study: prognostic factors for relapse[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2007, 11(2): 90-95.
- [13] Atzori M, Battistella PA, Perini P, et al. Clinical and diagnostic aspects of multiple sclerosis and acute monophasic encephalomyelitis in pediatric patients: a single centre prospective study[J]. *Mult Scler*, 2009, 15(3): 363-370.
- [14] Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, et al. Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children[J]. *Neurology*, 2009, 72(11): 968-973.
- [15] Brinar VV, Habek M. Diagnostic imaging in acute disseminated encephalomyelitis[J]. *Expert Rev Neurother*, 2010, 10(3): 459-467.
- [16] Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria[J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(2): 292-302.
- [17] Callen DJ, Shroff MM, Branson HM. Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children[J]. *Neurology*, 2009, 72(11): 968-973.
- [18] Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, et al. MRI in the diagnosis of pediatric multiple sclerosis[J]. *Neurology*, 2009, 72(11): 961-967.
- [19] Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria[J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(2): 292-302.
- [20] Chabas D, Ness J, Belman A. Younger children with MS have a distinct CSF inflammatory profile at disease onset[J]. *Neurology*, 2010, 74(5): 399-405.
- [21] Ghezzi A, Banwell B, Boyko A, et al. The management of multiple sclerosis in children: a European view[J]. *Mult Scler*, 2010, 16(10): 1258-1267.
- [22] 牛会丛, 张星虎. 视神经脊髓炎发病机制及治疗策略研究进展[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2013, 20(3): 208-211.

(本文编辑: 俞燕)