

文章编号:1003-2754(2020)03-0213-06

doi:10.19845/j.cnki.zfysjbjzz.2020.0306

论著与经验总结

## 12例更为晚发型视神经脊髓炎谱系疾病患者临床特点分析

李慧, 黄晓曦, 李立恒, 高鑫鑫, 江萌萌, 刘举, 刘洪波

**摘要:** 目的 报道并分析3例更为晚发型(年龄>75岁)视神经脊髓炎谱系疾病(Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders, NMOSDs)患者的临床特点、诊疗和预后,并复习既往相关文献,以提高更为晚发型NMOSDs患者诊治及预后的认识。方法 通过检索近10年内国内外数据库,结合郑州大学第一附属医院神经内科病例,回顾性分析年龄在75岁以上NMOSDs患者临床资料,包括临床特点、实验室检查及治疗。结果 共纳入年龄>75岁以上的NMOSDs患者12例,女性7例,男性5例,平均发病年龄(82.67±4.42)岁。均以长节段脊髓炎(longitudinally extensive transverse myelitis, LETM)起病,单相病程为主,AQP4抗体(Antiaquaporin-4 antibody, AQP4-Ab)检查均为阳性,MRI以胸髓损伤为主。12例均行激素治疗(Intravenous methylprednisolone, IVMP),3例联合血浆置换(plasma exchange, PLEX),4例应用免疫抑制剂,5例存在复发,治疗过程中见效者9例,显效者2例,恶化3例。治疗及随访过程中死亡3例。结论 更为晚发型NMOSDs患者以LETM多见,致残率较高,IVMP联合PLEX效果较好,免疫抑制剂可能有效。

**关键词:** 视神经脊髓炎谱系疾病; AQP4-Ab阳性; 迟发型或更为晚发型

中图分类号:R744.5+2

文献标识码:A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



**Patients with very late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder: clinical analysis of 12 cases** Li Hui, HUANG Xiaoxi, Li Liheng, et al. (The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Henan Province, Zhengzhou 450052, China)

**Abstract: Objective** Report and analyze the clinical features, diagnosis, and prognosis of 3 patients with elderly-onset (age > 75 years) neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSDs), reviewed previous pieces of literature to improve the risk and understanding of NMOSD in elderly patients. **Methods** We searched the domestic and international databases in the past 10 years, to collect the case report of patients with NMOSDs over the age of 75 years, along with three cases discovered in the neurology department of the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University. The clinical features, laboratory tests and treatment, were retrospectively analyzed. **Results** A total of 12 patients with NMOSDs > 75 years old were enrolled in this study, including 7 females and 5 males, with an average age of onset (82.67 ± 4.42) years. All patients were diagnosed with longitudinally extensive transverse myelitis (LETM), and the single-phase course was the majority. The AQP4 test was positive in all cases and the MRI was illustrated that mainly caused the thoracic spinal cord. Twelve cases were treated with intravenous methylprednisolone (IVMP) 1 g daily for 3 to 5 days, 3 cases were combined with plasma exchange (PLEX), 4 cases were treated with immunosuppression, and 5 cases had a relapse, 9 cases were effective, 2 cases were markedly effective, 3 cases were worsened. Three patients died during treatment and follow-up. **Conclusion** Patients with very late-onset NMOSDs are more likely to have LETM, higher disability rates. IVMP plus PLEX is more effective than IVMP alone, But the benefit of immunosuppression is unclear in clinical practice and observational studies.

**Key words:** Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMOSDs) or Neuromyelitis Optica (Devic syndrome); AQP4-Ab (Antiaquaporin-4 antibody) positive; Very late-onset or elderly onset

视神经脊髓炎(neuromyelitis optica, NMO)是一种以体液免疫参与为主,视神经及长节段脊髓受累为主的中枢神经系统的炎性脱髓鞘疾病,又被称为Devic病<sup>[1]</sup>。自2005年血清中自身抗体中水通道蛋白-4抗体(Antiaquaporin-4 antibody, AQP4-Ab)发现以来,建立了视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSDs)的概念及诊断标准<sup>[2]</sup>。临床上多以严重的视神经炎(optic neuritis, ON)及纵向延伸的横贯性脊髓炎(longitudinally extensive transverse myelitis, LETM)为突出表现。NMOSDs好发于30至40岁的青年女性,平均发病年龄为(32.6~45.7)岁<sup>[3]</sup>,相较于多发性硬化

(multiple sclerosis, MS), NMOSDs发病年龄分布范围较大,包括16.6%的儿童发病患者<sup>[4]</sup>及25%的老年(>65岁)患者<sup>[3,5]</sup>,儿童<sup>[4,6]</sup>及晚发型NMOSD患者(late-onset neuromyelitis optica spectrum disorders, LO-NMOSD)<sup>[7,8]</sup>的特点已有报道,75岁以上高龄患者报道极少,以个案报道相对多见,这些患者未来复发的风险和年龄的关系尚不明确,因此,筛选我院

收稿日期:2019-11-22;修订日期:2020-01-03

基金项目:国家卫健委与河南省省部共建项目(No. SB201901018)

作者单位:(郑州大学第一附属医院神经内科,河南 郑州 450052)

通讯作者:刘洪波, E-mail: liuhongbo6279@126.com



2011 ~ 2019 年搜集到的符合标准的 3 例病例,并结合国内外研究报道,探究年龄在 75 岁以上患者的临床特征和预后。

### 1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合 2015 年 Wingerchuk 等修订的 NMOSDs 诊断标准<sup>[2]</sup>。(2)首次发病年龄大于 75 岁。(3)在病程中至少有一次检测并明确 AQP4-Ab 阳性。(4)包含治疗方案。排除标准:NMOSDs 诊断不明确或仅有抗体检测而临床特点及治疗方案缺如者。

1.2 文献检索 检索 PubMed 和万方、中国知网数据库关于年龄在 75 岁以上 NMOSDs 患者的相关文献,设定时限为 2006 年 1 月 1 日 ~ 2019 年 6 月 31 日期间,英文检索词为“Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSDs) or Neuromyelitis Optica (NMO/Devic syndrome); Very late-onset or elderly onset”,中文检索词为“视神经脊髓炎;迟发型或更为晚发型”。

1.3 资料提取 使用 EndNote 软件根据纳入标准和排除标准独立筛选文献,提取资料。提取数据包括:性别、发病年龄、临床表现、EDSS 评分、磁共振(Magnetic resonance imaging, MRI)检查、腰穿结果、其他相关血清学免疫检查等,总结年龄 > 75 岁 NMOSD 患者的临床特征、治疗以及预后。

### 2 结果

2.1 文献搜索结果 根据纳入及排除标准,共收集到 12 例 NMOSDs 病例,其中 3 例来自我院。根据发病年龄早晚编为 1 ~ 12,我院患者分别对应 7 号、8 号、12 号(具体病历编号见表 1)。

表 1 搜集患者编号情况

编号	来源
1	Ohe, Fukuoka 等 2014 <sup>[9]</sup>
2	Krumbholz 等 2015 <sup>[10]</sup>
3	Kitazawa 等 2012 <sup>[11]</sup>
4	Kab, Maura 等 2015 <sup>[12]</sup>
5	Otani, Irioka 等 2018 <sup>[13]</sup>
6	Krumbholz 等 2015 <sup>[10]</sup>
7	我院 2019 年 4 月
8	我院 2018 年 10 月
9	Otani, Irioka 等 2018 <sup>[13]</sup>
10	Krumbholz 等 2015 <sup>[10]</sup>
11	Romain, Bertrand 等 2011 <sup>[14]</sup>
12	我院 2018 年 11 月

2.1.1 病例 1 81 岁女性,以“左眼视力下降 1 m,加重伴左下肢无力 20 d,右下肢麻木无力 4 d”于 2018 年 10 月来我院就诊。1 m 前无诱因出现左眼视力下降,半月降低至仅有光感,治疗后无好转。20 d 前无诱因出现左下肢无力,伴麻木、疼痛、发凉。4 d 前出现右下肢无力伴麻木发凉。阳性体征:双侧瞳孔直接消失、间接对光反射灵敏。T4 以下深浅感觉减退,双下肢肌力 3<sup>+</sup>级(EDSS 评分 4 分)。颈椎 + 胸椎增强 MRI 示(见图 1-a1 和 a2):颈 6 ~ 胸 7 水平脊髓内异常信号,考虑炎症可能。胸椎增强 MRI 示:胸 1 ~ 5 椎体水平脊髓病灶可见条片状轻度强化(见图 1-a2)。腰穿压力:100 mmH<sub>2</sub>O,脑脊液检查示:淋巴细胞增高,另发现 2% 嗜中性粒细胞和 1% 嗜酸性粒细胞;寡克隆区带(-),AQP4-Ab(-)。血清学检查示 AQP4-Ab(+ )。住院期间给予甲泼尼龙 1 g 连用 5 d,逐渐减量,减至口服 50 mg 出院。出院查体示:胸 3 以下深浅感觉减退,双下肢肌力 4 级(EDSS 评分 3 分)。院外继续口服泼尼松片,每 2 w 减 1 片(5 mg)。于 2019 年 5 月 20 日随访,患者自述病情平稳,无复发及加重。

2.1.2 病例 2 76 岁女性,以“双下肢无力 1 m”于 2018 年 11 月来我院就诊。1 m 前无诱因序贯性出现右下肢、左下肢无力,伴二便失禁、意识丧失,恶心、呕吐、四肢抽搐等症状,1 m 内症状逐渐加重。阳性体征:双下肢肌张力减弱。右下肢肌力 1 级,左下肢肌力 3 级。双侧 Babinski's sign 阳性(EDSS 评分 7 分)。胸椎 MRI 增强示(见图 1-b1 和 b2);胸 6 ~ 10 椎体水平异常信号,考虑炎症。肌电图示:结合四肢体感诱发电位,考虑胸髓段体感传导通路存在传导障碍;双侧听神经颅内段存在传导障碍。脑脊液检查示:蛋白定性阴性,寡克隆区带(-),AQP4-Ab(-)。血清学检查示 AQP4-Ab(+ )。治疗上给予甲强龙 120 mg 连用 3 d,逐渐减量,减至口服 60 mg 出院。出院查体示:双上肢肌力 5 级,右下肢肌力 2 级,左下肢肌力 3<sup>+</sup>级,双侧病理征阳性。(EDSS 评分 4 分)。院外泼尼松片减至 15 mg 长期口服。于 2019 年 7 月 1 日随访,诉双下肢可站立,可抗重力抬起,但行走不能,大小便可,未再出现二便失禁,长期口服泼尼松 15 mg,未再复发。

2.1.3 病例 3 83 岁男性,以“恶心、呕吐半月余,序贯性出现四肢无力 3 d”于 2019 年 4 月来我院就诊。入院前半月无诱因出现恶心、呕吐,二便异常,入院前 10 d 无诱因出现右上肢麻木伴肌肉疼痛,入院前 8 d 右上肢无力,并序贯性出现左下肢、左上肢无力感,3 d 前走路及站立不能,伴尿储留,便秘。阳性体征:双下肢及右侧肢体肌力 1 级,左上肢肌力 5<sup>-</sup>级,四肢腱反射减弱,双侧锁骨以下(T1 ~ T3)浅感觉减退,右侧半身脐平面(T10 ~ T12)以



下感觉及触觉消失,左侧半身腹股沟(T12)以下感觉消失,右侧深感觉消失。双侧肱二、三头肌腱反射及双侧跟、膝、胫腱反射减弱,双侧病理征阳性(EDSS评分8.5分)。颈椎+胸椎MRI示(见图1-c1和c2):颈2~4水平、胸5、胸7~10椎体水平脊髓内异常信号,炎症?脱髓鞘?胸椎MRI增强示(见图1-d1和d2):胸5~10椎体水平脊髓内异常信号,增强未见明显强化,腰穿压力:60 mmH<sub>2</sub>O。脑脊液检查示:单核细胞稍增高。脑脊液寡克隆带(-),AQP4-Ab(-)。血清学检查示AQP4-Ab(+)。治疗上给予甲泼尼龙1g连用5d,逐渐减量,减量过程中加用吗替麦考酚酯,减至口服60mg出院。出院查体:右侧肢体肌力1级,左上肢肌力5级,左下肢肌力1<sup>+</sup>级。右侧浅感觉T4下感觉减退,右侧深感觉消失(EDSS评分7.5分)。院外继续服用泼尼松片,每周减1片(5mg);吗替麦考酚酯0.5g,一天两次口服。于2019年7月21日随访,诉双上肢近端肌力4<sup>+</sup>级,精细动作差,左下肢可抗重力活动,右下肢可稍抬离床面;束带感仍存在;于2019年6月10日激素减至40mg后自行停用,免疫抑制剂停用,大便可,排尿困难,视物未累及。

2.2 一般资料 12例患者,女性7例(58.3%),男性5例(41.7%)。发病年龄76~90岁,平均发病年龄(82.67±4.42)岁(见表2)。

2.3 临床表现

2.3.1 首发症状 依次为ON 2例(16.7%), LETM 8例(66.7%),延髓最后区综合征 2例(16.7%)。所有病例均伴有不同程度 LETM 症状,12例(100%)均存在运动障碍,9例(66.7%)存在感觉障碍,3例(25%)伴随延髓症状,2例(16.7%)伴ON症状。5例(41.7%)伴随二便障碍,1例(8.3%)伴痛性痉挛。

2.3.2 其他病史资料 12例病例中,有2例

合并肿瘤(患者3合并前列腺腺癌,患者9合并乳腺癌和胃癌),3例合并自身免疫性疾病(患者2合并类风湿性关节炎,患者8合并甲状腺功能亢进症,患者9合并干燥综合征)。

2.4 辅助检查

2.4.1 实验室检查 12例血清AQP4-Ab均为阳性。7例行自身免疫性抗体检测,4例(患者2、6、8、9)示自身抗体阳性。12例均行CSF检测,其中4例(33.3%)淋巴细胞轻度增高,3例(25%)寡克隆区带(+),1例(8.3%)CSF中AQP4-Ab阳性,2例(16.7%)MBP异常升高。

2.4.2 肌电图 共5例行肌电图检测,3例(25%)双眼VEP异常但无明显症状。

2.4.3 头及脊髓磁共振 12例均行MRI检查,脑白质系统2例(18.2%),颈髓6例(50.0%),胸髓11例(91.6%),脑干1例(8.3%),延髓1例(8.3%)。伴强化者7例(58.3%)。

2.5 治疗及转归 为评估患者治疗前及治疗后情况,在初始及末次随访分别查体获取EDSS评分。为简要反映疗效,现对治疗的反应,人为分为四级:显效(EDSS评分下降≥2分),见效(EDSS评分下降0.5~1.9分),无效(EDSS评分下降≤0.4分),恶化(EDSS评分增加)。

12例患者经治疗后见效者7例(58.3%),显效者2例(16.7%),恶化3例(25%)。均行糖皮质激素治疗(Intravenous methylprednisolone, IVMP),激素治疗最大剂量为2g,最长冲击时间为5d,3例(25%)联用血浆置换(plasma exchange, PLEX),1例(8.3%)联用丙种球蛋白,4例(33.3%)治疗期间加用免疫抑制剂。3例(25%)因治疗中不同原因(消化道出血、呼吸衰竭、肺部感染)倒致死亡。4例(41.7%)治疗中存在复发。患者治疗方案及初始EDSS及最后一次随访EDSS评分情况见表3。

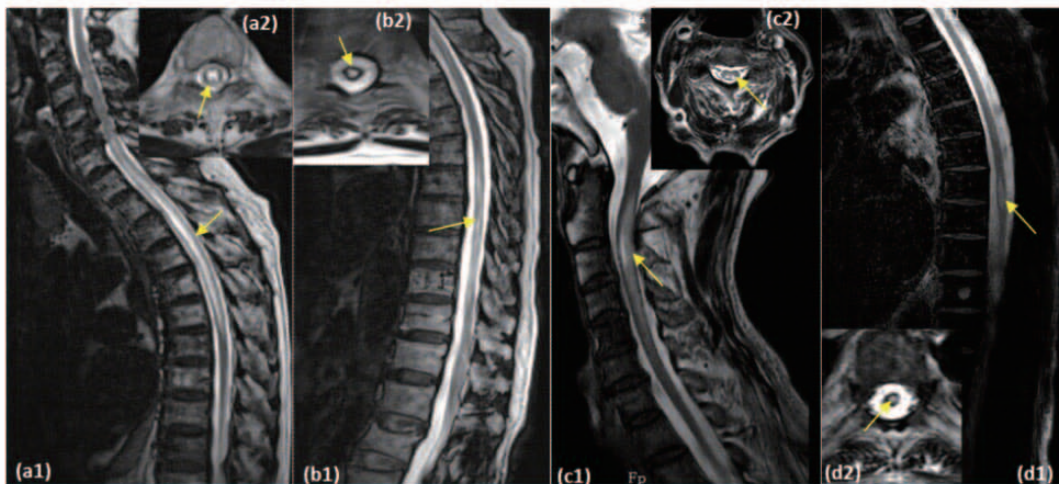


图1 例1、例2、例3 NMOSDs患者MRI检查所示脊髓病变(箭头所示)

表 2 12 例 NMOSD 患者的临床资料及相关检查

编号	性别	发病年龄	起病形式	病程中症状				血清 AQP4-Ab	脑脊液检查 (细胞学、寡克隆区带、AQP4-Ab)	血清其他自身免疫抗体	磁共振累及节段	肌电图	肿瘤
				ON/r-ON	LETM/r-LETM	延髓最后区综合征	其他						
1	女	90	LETM	-	+	-	痛性痉挛	+	无特殊	-	C2 ~ T2	-	-
2	女	88	LETM	-	+	-	-	+	淋巴细胞轻度增高, OB(+)	抗 dsDNA, 抗心磷脂的抗体(+)	T10 ~ T12	VEP: 双侧幅度较低, 潜伏期正常	-
3	男	87	ON	+	+	-	-	+	髓鞘碱性蛋白升高 (2950 pg/ml)	-	视交叉及 T4 ~ T7	视觉诱发电位未引出	前列腺腺癌
4	男	85	LETM	-	+	-	-	+	淋巴细胞轻度升高	-	C2 ~ T8	-	-
5	男	84	LETM	+	+	+	-	+	细胞数轻度升高, MBP 升高 (1160 pg/ml)	-	幕上左侧白质	-	-
6	女	83	LETM	-	+	-	-	+	细胞数轻度升高, OB(+)	抗核抗体 ENA (+)	枕骨大孔至 C4, T6 ~ 9	VEP: P100 潜伏期延迟, 双侧幅度正常	-
7	男	83	延髓最后区综合征	-	+	+	-	+	单核细胞轻度升高	-	C2 ~ C4, T5 T7 ~ T10	-	-
8	女	81	ON	+	+	-	-	+	淋巴细胞轻度增高, 另发现 2% 嗜中性粒细胞和 1% 嗜酸性粒细胞	抗甲状腺抗体 (+)	C6 ~ T7	-	-
9	女	79	延髓最后区综合征	-	+	+	-	+	细胞数轻度升高, OB(+), MBP 升高 (1160 pg/ml), mog(-)	唇腺活检(+), 抗 SSA/-B 抗体(+)	双侧幕上白质	-	胃癌、乳腺癌
10	男	79	LETM	+	+	+	-	+	中性粒细胞增高 (43/μl), AQP4-Ab (+)	-	脑干及颈、胸、腰髓均受累	-	-
11	女	77	LETM	-	+	-	-	+	无特殊	-	T2 ~ T10	VEP: 双侧视神经潜伏期延迟	-
12	女	76	LETM	-	+	+	-	+	无特殊	-	T6 ~ T10	胸髓感觉通路传导障碍, 听神经颅内段传导障碍	-

ON/r-ON: 单发或复发性视神经炎; LETM/r-LETM: 单发或复发性长节段横贯性脊髓炎; VEP: 视觉诱发电位; OB: 寡克隆区带; MBP: 髓鞘碱性蛋白; mog: 血清髓鞘少突胶质细胞糖蛋白; 血清其他自身免疫抗体: 包括血清抗核抗体 (ANAs)、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、抗甲状腺抗体等。脑脊液检查: 包括脑脊液细胞学、常规、生物化学、寡克隆区带, 自身免疫性脑炎抗体、AQP4-Ab 等



表3 12例NMOSD患者的治療方案及療效

編號	初始EDSS評分	治療方法				末次EDSS評分	轉歸
		糖皮質激素	血漿置換	丙球	免疫抑制劑		
1	9	√	-	-	-	8	見效
2	6	√	√	-	√	10	惡化
3	8	√	-	-	-	7	見效
4	8.5	√	-	√	-	7	見效
5	9	√	-	-	-	10	惡化
6	8	√	-	-	√	6.5	見效
7	8.5	√	-	-	√	7.5	見效
8	4	√	-	-	-	3	見效
9	8.5	√	√	-	-	6.5	顯效
10	6.5	√	√	-	-	10	惡化
11	9	√	-	-	√	8	見效
12	7	√	-	-	-	4	顯效
平均值	7.667	-	-	-	-	7.292	無效

### 3 討論

NMOSDs 是中樞神經系統脫髓鞘疾病,國內外尚無確切的流行病學分析,但小樣本已從人種、復發率、性別等方面分別進行過報道<sup>[5,7,8,15]</sup>。以年齡 50 歲為界,分為早發型 (early-onset NMOSDs, EO-NMOSD) 及晚發型 (late-onset NMOSDs, LO-NMOSD),EO-NMOSD 以視神經炎起病多見,對激素治療敏感,但復發及緩解率均高<sup>[16]</sup>。LO-NMOSD 常因脊髓炎症狀與視神經炎症狀出現相隔較遠,易於出現延遲診斷<sup>[8]</sup>。

本組 12 例年齡在 75 歲以上 NMOSD 患者,男女比例無明顯差異,首發症狀以 LETM 為主,程度較重,主要見於運動症狀受損,且 LETM 作為首發症狀與年齡呈正相關<sup>[7]</sup>。有研究表明,30 歲以上 NMOSDs 患者中,以 LETM 為首發症狀比例是 18%,50 歲以上患者比例上升至 66%<sup>[5]</sup>,高齡 NMOSDs 者患 ON 風險較低<sup>[5,17]</sup>,本組更支持這一特點,且 75 歲以上患者在病程中更易發生進展及加重(如合併感覺、視神經炎及延髓最後區綜合征等)。目前尚無明確機制闡明 LETM 在 LO-NMOSD 發生率及殘疾程度較高的原因,可能與年齡的增長脊髓恢復能力降低<sup>[5,15]</sup>相關。

12 例患者中有 8 例為單項病程,4 例存在復發(患者 2、8、10、11),復發後 EDSS 評分均在 8.5 分以上,3 例治療過程中死亡(患者 2 死於硫唑嘌呤所致

腸道出血、患者 5、10 亡於呼肺部感染呼吸衰竭)。多項研究均表明,年長患者雖然以單項病程多見<sup>[5,7]</sup>,但復發率並未降低<sup>[5,8]</sup>,且復發後殘疾及死亡風險明顯升高<sup>[5,8,18]</sup>。

治療上,從個體上來講,以見效者為主,整體上來看,治療並無顯著益處。來自德國的一項大队列研究表明,年齡是治療過程中的獨立預測因子,年長者對治療的反應隨着年齡的增長逐漸減弱(CR 每年下降 3%,每 10 年下降 24%)<sup>[18]</sup>,其中以 LETM 起病者,起病時 IVMP 聯合 PLEX 治療比單獨應用 IVMP 治療更有效,治療效果及預後更好<sup>[19]</sup>,在另一項小队列研究中,也得到了同樣的結果<sup>[20]</sup>。本組患者中 3 例聯合 PLEX,2 例(病例 2、9)效果顯著,1 例(病例 10)因復發時受累節段較高而死於呼吸衰竭,更支持這一特點。

本組共 4 例加用免疫抑制劑治療,隨訪結果示 1 例因硫唑嘌呤副作用致死(病例 2),其餘 3 例(病例 6、7、11)隨訪過程中無新的復發,但症狀相對於出院時無明顯變化。有研究表明,LETM 起病的 NMOSDs 患者加用免疫抑制劑可顯著延緩患者復發時間<sup>[5,20,21]</sup>。但也有文獻表明,LO-NMOSD 患者加用免疫抑制治療導致的副作用更加明顯<sup>[8,22]</sup>,並無相關報道表明應用免疫抑制劑可延緩年長患者復發的時間,因此疾病早期應用免疫抑制劑是否有助於延緩及預防年長患者的復發尚有待於回顧性及前瞻性研

究分析探讨及论证。

年长者易患 LETM 的这种差异性可能是由于基因驱动所致<sup>[5]</sup>,关于为何在此年龄阶段高发的原因及机制还有待深入研究,但从近几年搜集的文献来看,高龄者患 NMOSDs 的人群不在少数,应尽早诊断及治疗,从而提高患者的生存质量。

综上,通过对我院及国内外文献进行搜集,总结了 75 岁以上更为晚发型 NMOSDs 患者的发病特点、治疗及预后,特点如下:(1)性别无显著差异,以 LETM 起病为主,ON 和 LETM 之间发作的间隔时间更长,多数呈单项病程,复发者残疾程度较重;(2)年龄是治疗过程及预后的重要因素,IVMP 联合 PLEX 治疗治疗效果及预后较好;(3)免疫抑制剂对于是否能延缓高龄患者复发还需大样本分析。

目前更为晚发型病例仅限于个案报道,由于临床病例数较少,本次仅将 AQP4-Ab 阳性患者纳入分析,代表性可能较差,结论很大程度上具有倾向性,因此有待进一步研究,但随着检测方法及诊断标准不断地改进,会纳入更多 75 岁以上患者的信息,并为发病机制及治疗策略提供进一步的指导。

#### [参考文献]

- [1] Huda S, Whittam D, Bhojak M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Clin Med*, 2019, 19(2): 169-176.
- [2] Wingerchuk D, Banwell B, Jeffrey L, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Neurology*, 2015, 85(2): 177-189.
- [3] Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, et al. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review [J]. *Mult Scler*, 2015, 21(7): 845-853.
- [4] Collongues N, Marignier R, Zéphir H, et al. Long-term follow-up of neuromyelitis optica with a pediatric onset [J]. *Neurology*, 2010, 75(12): 1084-1088.
- [5] Pittock SJ, Lucchinetti CF. Neuromyelitis optica and the evolving spectrum of autoimmune aquaporin-4 channelopathies: a decade later [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2016, 1366(1): 20-39.
- [6] Kitley J, Leite MI, Nakashima I, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan [J]. *Brain*, 2012, 135(Pt 6): 1834-1849.
- [7] Seok JM, Cho HJ, Ahn SW, et al. Clinical characteristics of late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder: A multicenter retrospective study in Korea [J]. *Mult Scler*, 2017, 23(13): 1748-1756.
- [8] Mao Z, Yin J, Zhong X, et al. Late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder in AQP4-seropositive patients in a Chinese population [J]. *BMC Neurol*, 2015, 15: 160-167.
- [9] Ohe Y, Fukuoka T, Deguchi I, et al. Case of elderly-onset neuromyelitis optica spectrum disorder mimicking cervical spondylotic myelopathy [J]. *Neurology*, 2014, 2(1): 18-19.
- [10] Krumbholz M, Hofstadt VY, Angstwurm K, et al. Very late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder beyond the age of 75 [J]. *J Neurol*, 2015, 262(5): 1379-1384.
- [11] Kitazawa Y, Warabi Y, Bandoh M, et al. Elderly-onset neuromyelitis optica which developed after the diagnosis of prostate adenocarcinoma and relapsed after a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination [J]. *Intern Med*, 2012, 51(1): 103-107.
- [12] Kah P, Maura J. Elderly-Onset Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2015, 63(2): 411-412.
- [13] Otain T, Irioka T, Yuko K, et al. Two cases of late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder initially presenting with isolated cerebral white matter lesions [J]. *Neurological Sci*, 2018, 13(11): e35-e37.
- [14] Romain L, Bertrand B, Patrick A, et al. Neuromyelitis optica with very late onset [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2011, 59(6): 1138-1140.
- [15] Seok JM, Cho EB, Lee HL, et al. Clinical characteristics of disabling attacks at onset in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. *J Neurol*, 2016, 36(8): 209-213.
- [16] Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, et al. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review [J]. *Mult Scler*, 2015, 21(7): 845-853.
- [17] Collongues N, Marignier R, Jacob A, et al. Characterization of neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder patients with a late onset [J]. *Mult Scler*, 2014, 20(8): 1086-1094.
- [18] Kitley J, Leite MI, Küker W, et al. Longitudinally Extensive Transverse Myelitis With and Without Aquaporin 4 Antibodies [J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70(11): 1375-1381.
- [19] Kleiter I, Gahlen A, Borensow N, et al. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses [J]. *Ann Neurol*, 2016, 79(2): 206-216.
- [20] Kitley J, Palace J. Therapeutic options in neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. *Expert Rev Neurother*, 2016, 16(3): 319-329.
- [21] Jiao Y, Fryer JP, Lennon VA, et al. Aquaporin 4 IgG serostatus and outcome in recurrent longitudinally extensive transverse myelitis [J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(1): 48-54.
- [22] Li H, Wang Y, Xu Q, et al. Features of anti-aquaporin 4 antibody-seropositive Chinese patients with neuromyelitis optica spectrum optic neuritis [J]. *J Neurol*, 2015, 262(10): 2293-2304.