

晚發型系統性紅斑性狼瘡合併抗利尿激素分泌不當症候群—
—病例報告及文獻回顧

李明義 吳三江*

高雄市立婦幼綜合醫院 一般內科 *腎臟科

摘 要

系統性紅斑性狼瘡 (systemic lupus erythematosus) 是一種以二十至四十歲為發生尖峰期的自體免疫疾病，患者以女性居多，約佔百分之九十，常侵犯多重器官系統，臨床表現非常多樣化。一般將五十歲之後才第一次發病者稱之為晚發型系統性紅斑性狼瘡 (late onset systemic lupus erythematosus)，其臨床表現、實驗室檢查、病程及預後與年輕型 (young onset) 系統性紅斑性狼瘡比較有極大的差異性。本病例為一以抗利尿激素分泌不當症候群 (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, SIADH) 為起始表現 (initial manifestation) 的晚發型系統性紅斑性狼瘡，並合併有慢性腹水及肋膜腔積液的情形，在臨床上非常少見，藉此一病例報告來探討系統性紅斑性狼瘡多樣性的臨床表現。

關鍵詞：晚發型系統性紅斑性狼瘡 (Late onset systemic lupus erythematosus)
抗利尿激素分泌不當症候群 (Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, SIADH)
腹水 (Ascites)
低鈉血症 (Hyponatremia)
狼瘡性腎炎 (Lupus nephritis)
狼瘡性腹膜炎 (Lupus peritonitis)

前言

系統性紅斑性狼瘡 (systemic lupus erythematosus) 是在 1872 年首先由 Kaposi 所提出¹，一直到 1948 年 Hargraves 發現紅斑性狼瘡細胞 (lupus erythematosus cell) 才確立此一疾病的存

在²。它是一種自體免疫疾病，其真正致病原因並不清楚，主要發生在生育年齡的女性，以二十至四十歲為發病高峰期，臨床表現及症狀較多樣化，且有很大的變異性，常侵犯多重器官系統。在實驗室和免疫學檢查、病程、預後及對治療的反應，皆有很大的差異存在。一般而言，將五十歲之後才第一次發病者稱之為晚發型系統性紅斑性狼瘡 (late onset systemic lupus erythematosus)，其臨床表現、免疫學檢查、病程及預後與年輕發作型 (young onset) 系統性紅斑性狼瘡比

較起來有相當大的差別。晚發型系統性紅斑性狼瘡的盛行率約佔系統性紅斑性狼瘡患者的 4~12%^{3,4}，女性與男性的比例約為 3.2:1.5，其發病過程通常較為遲緩且常以非典型的症狀來表現，例如較少有 malar rash 等皮膚的表現而常有肺部侵犯及肋膜炎或心包膜炎的發生，故診斷和治療上常會有延遲的情形⁶。本病例為一晚發型系統性紅斑性狼瘡並以抗利尿激素分泌不當症候群（ syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, SIADH）為起始表現，而且合併慢性腹水及肋膜腔積液，在臨床上殊屬少見。藉此一病例報告，期使大家對晚發型系統性紅斑性狼瘡在臨床表現的多樣性有進一步的了解和認識。

病例報告

患者是一 81 歲女性，第一次至本院住院時主訴最近這十幾天來開始有全身無力、虛弱及食慾不振等症狀出現而來求診。其過去病史有高血壓及糖尿病將近十年。此外，患者於一個月前因上腹痛並有灼熱感而至某醫學中心接受上消化道內視鏡檢查，發現有食道潰瘍，目前正接受制酸劑及 H₂ 拮抗劑治療。入院後的理學檢查顯示血壓 170/100 mmHg，體溫 36°C，心跳 70 次/分，呼吸 18 次/分，心音正常，心律正常，肺聽診正常，無囉音或喘鳴音，腹部平坦無肝脾腫大，下肢有輕微水腫。血液生化常規檢查發現有輕微貧血（Hgb: 10.8g/dl，hematocrit: 28.5%），低鈉血症（Na: 105 mmol/L），低血液滲透壓（Osmolality: 264 mOsm/kg H₂O），腎功能正常（BUN: 14 mg/dL，creatinine: 0.9 mg/dL），糖化血色素值輕微偏高（HbA1C: 7.4%），尿蛋白（urine microalbumin: 963 mg/mL），尿液中鈉離子濃度為 112 mmol/L，滲透壓為 487 mOsm/kg H₂O，甲狀腺及腎上腺功能正常，而且無鬱血性心臟病或肝硬化的情形，符合 SIADH 的診斷標準。再進一步安排腦部電腦斷層掃描並未發現有明顯病灶，胸部 X 光檢查亦無異常，經以限水及增加食鹽攝取量矯正低鈉血症後，該患者症狀逐漸改善並要求出院。

一個月後，該患者又因腹痛、腹脹、噁心、嘔吐、兩膝關節腫痛、四肢無力及水腫被送到本院急診處，理學檢查顯示有高血壓 244/86 mmHg，體溫、心跳、呼吸正常，結膜輕微蒼白無黃疸，有口腔潰瘍及口角炎，腹部無明顯痛點，但是實驗室檢查發現有貧血（Hgb: 7.8 g/dl），腎功能惡化（BUN: 62 mg/dL，creatinine: 3.3 mg/dL），低白蛋白血症（albumin: 1.8 g/dL），二十四小時蛋白質流失達 5.3 克，抗核抗體呈現低度陽性（anti-nuclear antibody: 1:20 speckle），anti-ds DNA antibody 陽性（1:80），C3 偏低，類風濕性因子（rheumatoid factor）呈現陽性，腹部超音波掃描發現有少量腹水，符合 1982 年美國風濕醫學會 SLE 診斷準則 11 項中的 4 項以上¹⁶，故初步診斷為狼瘡性腎炎（lupus nephritis）合併腎病症候群（nephrotic syndrome）及狼瘡性腹膜炎（lupus peritonitis），並建議病人接受腎臟切片檢查，但因病人拒絕而作罷。為緩和病程進行而開始給予口服糖化皮質類固醇（prednisolone 1mg/kg/day）治療，但因腎功能持續惡化至尿毒症狀態（BUN: 90 mg/dL，creatinine: 9.2 mg/dL）而予以血液透析治療。經透析四次後，患者腎功能恢復至 BUN: 51 mg/dL，creatinine: 2.3 mg/dL，並繼續給予口服類固醇治療。直到出院時，腎功能並未再惡化，而且腹痛、腹脹、噁心、嘔吐、四肢

無力及水腫的情形皆有改善，因此並未考慮給予細胞毒性藥物如 cyclophosphamide 或 azathioprine 治療。

但出院後三個月，該患者又因腹脹、四肢水腫而入院，胸部 X 光檢查發現有左側肋膜腔積液，經抽出分析為滲出液 (exudate) 的成份，單核球居多，未發現有惡性細胞。腹部超音波掃描發現有大量腹水，血清抗核抗體呈現高度陽性 (anti-nuclear antibody: 1:80 speckle)，anti-ds DNA antibody 陽性 (1:80)，C3 偏低，低白蛋白血症，腎功能和出院時差不多 (BUN: 46 mg/dl, creatinine: 2.7 mg/dL)，再調高口服類固醇劑量及補充白蛋白，使用利尿劑後，患者腹脹、四肢水腫的症狀逐漸改善後出院。之後，便以低劑量口服類固醇維持，至發病 36 週後，該患者腎功能恢復至正常，低鈉血症的情形也有改善。綜觀上述病症，此患者的診斷為晚發型系統性紅斑性狼瘡合併 SIADH 並且以此為起始表現、狼瘡性腎炎、狼瘡性腹膜炎、肋膜積水及腹水。其實驗室檢查數據詳見(表一)。

討論

晚發型系統性紅斑性狼瘡的患者並不常見，65 歲之後才發病的情形更少見⁷，以往的報告所收集的患者數目都不超過 20 例，和年輕型系統性紅斑性狼瘡的差別可歸納如下：

一、發生率方面：晚發型 SLE 患者女性與男性的比例約為 3.2:1，年輕型 SLE 患者女性與男性的比例約為 13.3:1⁸，因此晚發型 SLE 患者較少呈現女性優勢的情形。而且女性晚發型 SLE 患者多為停經狀況並且未接受賀爾蒙替代治療 (hormone replacement therapy)。亦有學者報告女性與男性的比例相同⁷，甚至男性比女性還有較高的發生率⁹。

二、病程方面：晚發型 SLE 患者發病過程較為緩慢且不明顯 (insidious)，故診斷上常會有延遲的情形發生。從發病至確定診斷平均需時五至十個月的時間，而且有 32% 的病人診斷延遲超過一年之久⁸，會造成延遲診斷的原因除了非典型的病程表現之外，更重要的是較少有醫生會考慮到 SLE 會發生在 50 歲之後的患者身上。

三、臨床表徵：晚發型 SLE 的患者在發病初期較少有發燒、禿頭、關節炎、malar rash 等年輕型 SLE 患者較常見的症狀，但較常有 discoid rash、體重減輕、口腔潰瘍、骨骼肌肉疼痛、肋膜炎或心包膜炎等症狀的發生¹⁰，有學者發現在晚發型 SLE 患者較常發現有雷諾氏現象 (Raynaud's phenomenon)、間質性肺疾、皮膚病變、神經精神症狀 (neuropsychiatric SLE) 及乾燥症候群 (sicca complex) 等，亦有以 polymyalgia rheumatica 為起使表現者。根據統計，華人的晚發型 SLE 和年輕型 SLE 患者有 malar rash 的比例分別是 24% 和 86% ($P < 0.0001$)，以及有較少的狼瘡性腎炎發生 (4% VS 51%, $P < 0.001$)，較少大器官侵犯 (平均受侵犯器官數 0.3 VS 0.9, $P < 0.02$)，較少嚴重復發的情形 (平均每位病人復發數 0.08 VS 0.47, $P < 0.002$)⁸。E.T Koh 亦分析了 76 例 SLE 的患者，其中晚發型 SLE 患者佔了 26 例，發現晚發型患者有較高比例的 pancytopenia (26.9% VS 6%, $P < 0.05$) 及肝功能指數異常 (15.4% VS 0%, $P < 0.05$)⁹。

四、自體抗體檢查：晚發型 SLE 患者類風濕性因子 (rheumatoid factor) 有較高的出現頻率，其他的自體抗體如 ANA、Anti-dsDNA antibody、Anti-Ro antibody、Anti-La antibody、Anti-Sm antibody、Anti-RNP antibody 和在年輕型 SLE 患者出現的機率並無有意義的差別。另外有學者觀察到華人比西方人晚發型 SLE 患者較常出現 Anti-Sm antibody 和 Anti-RNP antibody，而西方人比華人較常出現 Anti-Ro antibody 和 Anti-La antibody 8。

五、治療方面：晚發型 SLE 患者的狼瘡性腎炎通常對糖化皮質類固醇的反應相當良好，所需的劑量較少且持續服用的時間也較短，也較少使用到細胞毒性藥物如 cyclophosphamide 等才能控制其活性及復發 11，本病例即未使用細胞毒性藥物便可將腎功能控制至穩定狀況。

六、預後方面：晚發型 SLE 患者通常有較良性的病程且較少有大器官的侵犯及嚴重的復發，而致死的原因以肺炎、消化道出血及肺高壓較常見，不像年輕型 SLE 患者以慢性腎衰竭為主 9。有學者發現到晚發型 SLE 患者也合併有 non-Hodgkin's lymphoma 及 multiple myeloma 等血液方面的腫瘤，這點倒是值得特別注意 12。本病例除了有狼瘡性腎炎導致腎病症候群外，還有肋膜腔積液及腹水，這在晚發型 SLE 患者中算是較罕見的情形。

根據文獻的記載，一直到 1998 年為止，僅有 7 個系統性紅斑性狼瘡的患者同時合併有 SIADH 的情形被報告過，分別是 Kaplan AP, et al. (1970) 17, Decaux G, et al. (1981) 18, Agus B, et al. (1983) 19, Lawrence, et al. (1991) 13, Ben Hmida, et al. (1992) 14, Martin Santos JM, et al. (1996) 20, S. M. Mirsattari, et al. (1998) 15，而本病例可說是到目前為止，年紀第二大者。詳見 (表二)。SIADH 的特徵為即使血漿在低滲透壓 (hypotonicity) 的情況下，血管加壓素 (arginine vasopressin) 仍被不當的過度分泌，而造成低鈉血症，細胞外液增加及水份滯留，尿液無法稀釋而導致尿液的滲透壓上升，其診斷必須病人為等血容 (euvolemia) 狀態，且要排除病人有甲狀腺和腎上腺功能異常而導致的低鈉血症。有許多的原因會造成 SIADH，包括惡性腫瘤、肺部疾病如慢性阻塞性肺疾、肺結核、肺膿瘍、肺炎等、中樞神經系統疾病如顱內出血、腦炎、腦膜炎、藥物所引起如：cyclophosphamide、chlorpropamide、carbamazepine、narcotics、TCA 等、其他還有 SLE、temporal arteritis、polyarteritis nodosa、hypothyroidism、positive pressure ventilation。本病例除了有 SLE 之外，並無其他可能導致 SIADH 的藥物或疾病，故可推斷該病人的 SIADH 應是由 SLE 所引起，而且低鈉血症的程度與 SLE 的活性有相關性存在，經以糖化皮質類固醇治療後，SIADH 的情形也有改善 (詳見表一及圖一)。

在 1987 年 Trachtman 等報告 SLE 的病人有異常 ADH 的分泌 21，他們發現在 36 位腎功能正常的 SLE 病人血液中，ADH 的濃度有上升的現象，而這些病人並沒有低鈉血症的情形，ADH 的濃度高低和血液中補體的濃度、24 小時尿蛋白的流失、及細胞外液水份的狀態皆無相關性。有學者推論會造成 ADH 的過度分泌可能是因為 SLE 的病人會產生某種對抗下視丘神經元的自體抗體，而影響到

hypothalamic-pituitary axis 並促進 ADH 的分泌。

一般而言，約有 8~11% SLE 的病人會有腹水的情形，且通常發生在合併有腎病症候群、鬱血性心臟病、阻塞性心包膜炎、蛋白流失腸病變（protein-losing enteropathy）或 Budd-Chiari syndrome 的病人身上，但須先排除患者同時有肝硬化、胰臟炎、結核性腹膜炎及腹膜癌增生（peritoneal carcinomatosis）等情形才能確定為是由 SLE 所引起的腹水。根據文獻報告，SLE 的病人屍體解剖約有 63% 的病人有漿膜炎（serositis），但很少有大量腹水的情形。不過，慢性狼瘡性腹膜炎有可能會引起大量的腹水。通常 SLE 的病人很少會以大量腹水來作為起始症狀，而是在 SLE 被診斷之後幾年才會有腹水出現，腹水的出現和 SLE 的活性並無一致的相關性²²。許多病人的腹水可檢驗出 anti-dsDNA antibodies 和 LE cells，若進行腹膜的組織學檢查則可看到慢性發炎及小血管炎（small vessel vasculitis），免疫螢光染色可看到腹膜的血管有補體及免疫球蛋白沉積。大部份的病例用皮質類固醇治療就能有效地控制腹水，約有 50% 的病人需用到免疫抑制劑。本病例並無其他如肝硬化、胰臟炎、結核性腹膜炎或惡性腫瘤等可能引起腹水的情形，且用皮質類固醇治療就有明顯的改善，故其腹痛及腹水應是由 SLE 所造成。

本病例的特殊之處有：(一) 發病年齡較晚，(二) SLE 合併有 SIADH，而且以 SIADH 為起始表現，到目前為止文獻上僅有 7 例報告，(三) 以非典型的症狀表現，如腹痛、腹水、噁心、嘔吐等。藉此一病例報告期使大家對晚發型系統性紅斑性狼瘡有更高的警覺性及進一步的認識。

參考文獻

- 1.Kaposi MK. Neue Beitrage zur Kenntniss des Lupus erythematosus. Arch Dermatol Syphilo 1872; 14: 36.
- 2.Hargraves MM. Presentation of two bone marrow elements: the "tart" cell and the "LE" cell. Proc Staff Meet Mayo Clin. 1948; 23: 25.
- 3.Harvey AM, Shulman LE, Tumulty PA, et al. Systemic lupus erythematosus: review of the literature and clinical analysis of 138 cases. Medicine 1954; 33: 291-437.
- 4.Lee P, Urowitz MB, Bookman AA, et al. Systemic lupus erythematosus. A review of 110 cases with reference to nephritis, the nervous system, infection, aseptic necrosis and prognosis. Q J Med 1977; 46: 1-32.
- 5.Maddock RK Jr. Incidence of systemic lupus erythematosus by age and sex. JAMA 1965; 191: 137-40.
- 6.Baker SB, Rovira JR, Campion EW, et al. Late onset systemic lupus erythematosus. Am J Med 1979; 66:727~32.
- 7.SJ Pu, SF Luo, YJJ Wu, et al. The clinical features and prognosis of lupus with disease onset at age 65 and older. Lupus 2000; 9: 96-100.
- 8.Ho CT, Mok CC, Lau CS, et al. Late onset systemic lupus erythematosus in southern Chinese. Ann Rheum Dis 1998; 57(7): 437-40.

9. Koh ET, Boey ML. Late onset lupus: a clinical and immunological study in a predominantly Chinese population. *J Rheumatol* 1994; 21: 1463-67.
10. Antolin J, Amerigo MJ, Cantabrana A, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical manifestations and immunological parameters in 194 patients. Subgroup classification of SLE. *Clin Rheumatol* 1995; 14: 678-85.
11. Peter J. Maddison. Systemic lupus erythematosus in the Elderly. *J Rheumatol* 1987; (suppl 13) 14: 182-7.
12. Braunstein EM, Weissman BN, Sosman JL. Radiologic findings in late-onset systemic lupus erythematosus. *Am Roentgenol* 1983; 140: 587-9.
13. Lawrence J, Leventhal, Sidney Kobrin, et al. Systemic lupus erythematosus and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *J Rheumatol* 1991; 18: 613-6.
14. M. Ben Hmida, D. Bunker, A. Baumelou, et al. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in a patient with systemic lupus erythematosus: a case report. *Clin Nephrol.* 1992; 37: 34-5.
15. Mirsattari SM, Power C, Fine A, et al. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: a case report with very late-onset systemic lupus erythematosus. *British J Rheumatol.* 1998; 37: 1132-4.
16. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-7.
17. Kaplan AP, Curl FD, Decker JL, et al. Central hyperventilation and inappropriate antidiuretic hormone secretion in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1970; 48: 661-7.
18. Decaux G, Marneffe C, Unger J. Psychosis, central hyperventilation and inappropriate secretion of antidiuretic hormone in systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med J* 1981; 57: 719-20.
19. Agus B, Nayar S, Patel DJ, et al. Inappropriate secretion of ADH in a patient with systemic lupus erythematosus. [Letter] *Arthritis Rheum* 1983; 26: 237-8.
20. Martin Santos JM, Dib B, Terroba Larumbe MC, et al. Systemic lupus erythematosus and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 578-9.
21. Trachtman H, Ginzler E, Tejani A, et al. Abnormal antidiuretic hormone secretion in patients with systemic lupus erythematosus. *Nephron* 1987; 46: 67-72.
22. Weinstein PJ, Noyer CM. Rapid onset of massive ascites as the initial presentation of systemic lupus erythematosus. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 : 302-3.

表一：患者入院後之血清鈉濃度、滲透壓，尿液鈉濃度、滲透壓與 Anti-ds DNA 及腎功能檢查數據

↓ 1st wk: water restriction and increase salt intake

↓ 4th wk: oral prednisolone 1 mg/kg/day

↓ 5th wk: HD for 4 times

↓ 12th wk: prednisolone 1

mg/kg/qod

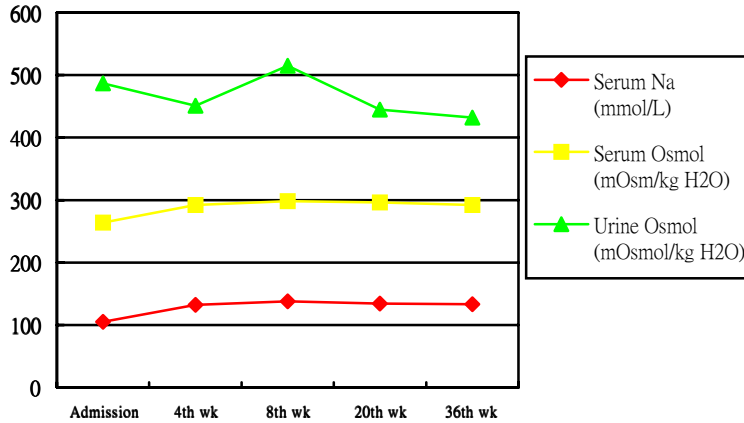
Time Item	1st admission	4th wk	8th wk	20th wk	36th wk
Serum Na (mmol/L)	105	132	138	134	133
Serum Osmolality (mOsm/kg H ₂ O)	264	292	298	296	292
Urine Na (mmol/L)	112	90	89	92	90
Urine Osmolality (mOsm/kg H ₂ O)	487	451	515	445	432
Anti-ds DNA (> 1 : 20)	1 : 20	1 : 80	1 : 80	1 : 20	1 : 20
C3 (90~180mg/dl)	65	69	77	---	108
C4 (10~40mg/dl)	30	35	32	---	35
BUN (mg/dl)	14	90	91	46	25
Creatinine (mg/dl)	0.9	9.2	4.4	2.7	1.1
Daily protein loss (g/24h)	1.2	5.2	5.5	4.6	1.5

表二. 系統性紅斑性狼瘡合併 SIADH 病例報告

Case	Sex	Age(yrs)	SLE Manifestation	Laboratory values
1 (1970)	F	28	Arthritis Pleuritis/pericarditis Mononeuritis multiplex Nephritis +Coomb's test +False-positive VDRL +LE cell +ANA ↓ CH50	S _{Na} : 126 S _{osm} : no data U _{Na} : no data U _{osm} : no data

2 (1981)	M	16	Nephritis with nephritic syndrome +ANA 24-h urine for protein: 2.5 gm	S _{Na} : 113 S _{osm} : 240 U _{Na} : 105 U _{osm} : 460
3 (1983)	M	26	Arthralgias Myalgia Malar rash Hematuria/pyuria Leukopenia Thrombocytopenia +LE cell prep x 3	S _{Na} : 110-120 S _{osm} : 260 U _{Na} : "normal" U _{osm} : 620
4 (1991)	F	62	Arthritis Pleuritis/pericarditis Oral ulcers Leukopenia +ANA +Anti-ds DNA	S _{Na} : 122 S _{osm} : 255 U _{Na} : 32 U _{osm} : 666
5 (1992)	F	23	Malar rash Arthritis +ANA +LE cell prep +Anti-ds DNA +direct Coomb's test +False-positive VDRL	S _{Na} : 112 S _{osm} : 250 U _{Na} : no data U _{osm} : 450
6 (1998)	F	88	Malar rash +Anti-ds DNA +ANA Arthritis Psychosis	S _{Na} : 125 S _{osm} : 256 U _{Na} : 48 U _{osm} : 272
7 (the present case)	F	81	+ANA Arthritis +Anti-ds DNA Pleuritis Oral ulcers Anemia	S _{Na} : 105 S _{osm} : 264 U _{Na} : 112 U _{osm} : 487

ANA = antinuclear antibody; CH50 = total hemolytic complement; Anti-dsDNA = anti-double strand DNA; S_{Na} = serum sodium concentration (mmol/L); S_{osm} =



圖一：病人入院後低鈉血症及血清滲透壓、尿液滲透壓隨時間變化之情況

**Late Onset Systemic Lupus Erythematosus with
Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone:
A Case Report and Literature Review**

Min-Yi Lee, and San-Chiang Wu*

***Division of Nephrology, Department of Internal Medicine,
Kaohsiung Municipal Women's and Children's General Hospital, Taiwan**

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a disease of unknown etiology, in which tissues and organs are damaged by pathogenic autoantibodies and immune complexes. It occurs predominantly in child-bearing age of women, which accounting for 90% of cases. The clinical manifestations of SLE are highly variable in individual cases and show protean clinical and laboratory features in different age groups. Onset of the disease beyond the age of 50 years is unusual and is called as late onset SLE. The presenting symptoms of late onset SLE are often insidious and correct diagnosis for it may be delayed. We report a case of late onset SLE associated with the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, peritonitis and pleuritis in an 81 years old woman and discuss the differences between late onset and young onset SLE. (J Intern Med Taiwan 2001;12:297-302)