

Kongenital trombotisk trombocytopen purpura – ett fall med atypisk bild upptäckt i vuxen ålder

Trombotisk trombocytopen purpura (TTP) är en sjukdom som gissningsvis både fascinerar och skrämmer läkare i internmedicin. Allt fler fall av medfödd TTP diagnostiseras i vuxen ålder, och symtomen behöver inte vara så alarmerande som tidigare beskrivits. Nyligen rapporterades i Läkartidningen ett fall av kongenital TTP hos en gravid kvinna [1].

Vi vill med denna fallbeskrivning ytterligare belysa denna ovanliga åkomma, inte minst för att prevalensen i centrala delen av vårt grannland Norge är högre än tidigare förväntat [2].

Patogenes och prevalens

Trombotisk trombocytopen purpura beror på allvarlig brist på aktivitet i ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs 13). Detta är ett proteas som klyver de stora multimererna av von Willebrands faktor (vWF), som bildas av endotel i våra kärl. När endotelceller skadas frisätts ultralånga vWF-multimerer. I avsaknad av ADAMTS13 klyvs inte dessa multimerer, vilket leder till hög bindning av aktiverade trombocyter till endotel och deposition av mikrotromboser. Konsumtion av trombocyter förklarar trombocytopenin. Erythrocyter som cirkulerar i dessa trombotiserade kärl fragmenteras, varvid DAT (direkt antiglobulintest)-negativ hemolys uppkommer. När cirkulationen försämras uppstår organskada, och vid TTP är ofta neurologiska symtom framträdande. Njurpåverkan förekommer och kan vara både lindrig och allvarlig [3-5].

Vid kongenital TTP föreligger brist på ADAMTS13 på grund av genetisk defekt. Prevalensen skiljer sig åt mellan olika delar av världen. I Japan beräknas att färre än 1 person per 2 miljoner invånare har sjukdomen [6], medan motsvarande siffra i vissa delar av Norge beräknas till 16 personer per miljon invånare [2]. Den förvärvade varianten, med antikroppar mot ADAMTS13, är vanligare och förekommer oftare hos vuxna, och prevalensen beräknas till 3-18 personer per miljon invånare [3].

Ungefär hälften av patienterna med medfödd TTP får sin diagnos före 5 års ålder. Hos patienter med debut i vuxen ålder är graviditet en vanlig utlösande or-

sak [3,7]. Uppgifter om TTP sammanfattas i en skrift av Socialstyrelsen [8].

Differentialdiagnoser

Triaden trombocytopeni, DAT-negativ hemolytisk anemi och organskada kan ha andra orsaker än icke-fungerande eller bristfälligt ADAMTS13. Begreppet trombotisk mikroangiopati ska ses som en övergripande benämning för dessa tillstånd. Exempel på andra trombotiska mikroangiopatier är Shiga-toxin/EHEC-utlöst hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS) samt komplementmedierat atypiskt HUS. Ett flertal läkemedel har också angetts orsaka trombotisk mikroangiopati, sannolikt med olika mekanismer. Tillstånd som HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) och antifosfolipidsyndrom kan också ses som trombotiska mikroangiopatier [3,9,10].

FALLBESKRIVNING

En 29-årig kvinna inkom till akutmottagningen med domningar i höger arm och ben samt buksmärta. Hon hade nyligen fått quetiapin utskrivet mot ångest, och kvinnan uppfattade att symtomen kommit i samband med insättningen. På eget bevåg hade hon avslutat behandlingen, och symtomen började klinga av. Status vid inskrivningen var utan anmärkning, fränsett att patienten upplevde nedsatt känsel för beröring höger arm.

Vid journalgenomgång noterades att patienten några år tidigare utretts för frånvaroattacker/svimningar. Upprepade EEG var negativa. MRT ska ha visat misstänkt äldre infarkt i cerebellum. Patienten uteblev dock från uppföljning. Inget avvikande hade setts i laboratorieprov i samband med utredningen.

Från 15 års ålder ska kvinnan ha haft kontakt med psykiatri för diagnoserna depression och ångestsyndrom. Kvinnan hade två barn, vid denna tid 12 och 10 år gamla. I slutet av första graviditeten utvecklade hon vad som tolkades som ett HELLP-syndrom. Andra graviditeten förlöpte komplikationsfritt.

Blodprov visade Hb 126 g/l (för patienten normalt), vita blodkroppar $17 \times 10^9/l$, trombocyter $69 \times 10^9/l$, kreatinin 181 $\mu\text{mol/l}$ och P-CRP 10 mg/l. LD var 6,3 $\mu\text{kat/l}$ (referensnivå 1,9-4,2). Urinsticka visade 2+ blod och 3+ albumin, i övrigt negativt.

Redan nästa dag kände sig patienten återställd. Da-

Helena Gustafsson, överläkare hematologi, medicinkliniken, Gävle sjukhus
 ● helena.gustafsson@regiongavleborg.se

Diana Karpman, professor, överläkare, avdelning för pediatrik, institutionen för kliniska vetenskaper, Lunds universitet

HUVUDBUDSKAP

- Kongenital trombotisk trombocytopen purpura (TTP) är en ovanlig men allvarlig sjukdom.
- Diagnos ställs ibland i vuxen ålder, och symptomatologi behöver inte vara fulminant.
- Läkemedel, graviditet och infektioner kan utlösa skov av sjukdomen.
- Här presenteras ett fall där diagnos ställdes i vuxen ålder, efter ett skov som bedömts orsakat av quetiapin.
- Patienten uppvisade knappt märkbara hemolystecken, vilket ses som atypiskt.
- TTP ska övervägas som differentialdiagnos då vi utreder patienter med oklar trombocytopeni och neurologiska symtom.

tortomografi av hjärnan visade dock ett flertal subakuta förändringar i vänster hemisfär, vilket bekräftades med MRT.

Tanken på TTP väcktes ett dygn efter ankomsten, men bedömdes som mindre trolig eftersom patienten spontant blivit bättre och hennes Hb var normalt. Prov för analys av ADAMTS13 skickades ändå. Plasma-behandling inleddes inte eftersom patienten var återställd.

Trombocytantalet normaliserades på några dagar. Kreatinin sjönk långsamt och Hb höll sig helt stabilt. P-haptoglobin som togs ett dygn efter ankomst utföll normalt på 0,82 g/l (referens 0,24–1,90), vilket i frånvaro av relevant inflammatoriskt påslag talade emot pågående hemolys. Ingen retikulocytökning noterades. Schistocyter (fragmenterade erythrocyter) i blodstryk beräknades till 1,1 procent.

Sammantaget tydde mycket på att det rört sig om någon form av mikroangiopati: spridda ischemiska förändringar i hjärnan, trombocytopeni, närvaro av schistocyter samt njurpåverkan. Frånvaron av haptoglobinkonsumtion grumlade bilden. Vaskulitprov, analys av fosfolipidantikroppar och serologi för Puu-malavirus utföll negativa. Inga hållpunkter fanns för tarminfektion såsom EHEC-utlöst HUS och inga andra infektionssymtom förelåg. Däremot befanns aktiviteten av ADAMTS13 vara mycket låg, <0,04 E/l (referens 0,75–1,40 E/l), vilket talade starkt för TTP. Inga antikroppar riktade mot ADAMTS13 påvisades, varvid medfödd brist misstänktes.

Skrevs ut välmående

Patienten skrevs välmående ut från sjukhuset med sannolik diagnos kongenital TTP. Nya generationens sekvenseringsteknik avseende mutationer i ADAMTS13 påvisade sammansatt heterozygoti med två kända mutationer: C804R och R1060W [2]. Vi bedömde att skovet kulminerat redan före ankomsten till sjukhus och att sannolik orsak var quetiapin. Vid tillbakablick i journalerna kunde vi inte få belägg för annat skov än just graviditetskomplikationen, som sannolikt var en feldiagnostiserad TTP. Graviditet respektive läkemedel sågs som tillfälliga triggerfaktorer, varför vi valde att inte starta profylaktisk plasmaterapi. Däremot ordinerades acetylsalicylsyra som sekundärprofylax.

Bara några månader efter utskrivningen kom patienten åter in med neurologiska symtom, denna gång i form av domningar i vänster sida av kroppen och en frånvaroattack. Någon säker utlösande orsak framkom inte då. Laboratorieproven visade nu Hb 125 g/l, vita blodkroppar $13 \times 10^9/l$, trombocyter $98 \times 10^9/l$, CRP 15 mg/l, haptoglobin 0,6 g/l och LD 5,3 $\mu\text{kat/l}$. Urinsticka visade 3+ hemoglobin. Radiologiskt noterades inga nyttillkomna fynd. Patienten behandlades med plasma dagligen, varvid skovet vek prompt, efterföljt av profylaktiska infusioner av färskfrusen plasma i dos 10 ml/kg varannan vecka [9, 11].

Insjuknade på nytt

Trots denna behandling insjuknade vår patient ånyo ett halvår senare med svaghet i vänster arm och dysartri. DT-angiografi visade en trombos i arteria cerebri media på höger sida. Trombocyter var lätt sänkta, talande för ett nytt skov. Denna gång fördes patienten till regionsjukhus för plasmabyte mot färskfrusen

plasma för att möjliggöra tillförsel av större mängder plasma. Patienten återhämtade sig med framför allt kognitiva sequelae. Vi ökade herefter dosen av den profylaktiska plasmaterapien till 10 ml/kg varje vecka. Långt senare berättade patienten att hon tagit en överdos av pregabalin tillsammans med alkohol precis före sista skovet. Plasmatillförsel har fortsatt, och patienten monitoreras avseende trombocythalt, som i hennes fall är den tydligaste markören för skov, samt LD.

DISKUSSION

Detta fall är intressant ur många synvinklar. För det första visar det att skov av TTP inte behöver vara så dramatiska såsom oftast beskrivs i läroböcker. Vid första akutbesöket hade patientens symtom kulminerat redan före ankomst till sjukhus. Det hemolytiska inslaget var beskedligt med ett lätt ökat LD, en del schistocyter och förekomst av hemoglobin i urinen. Vid samtliga skovtillfällen fanns mätbart haptoglobin, lågt bilirubin och normalt Hb.

För det andra är patientens historia med psykiatriskt lidande inte utan intresse. Att patienter med TTP har högre incidens av depression och kognitiv påverkan finns beskrivet [12]. Möjligen hade patienten subkliniska skov innan hon presenterade de första kliniska symtomen.

Kongenital TTP kan vara en underdiagnostiserad

»För det första visar det att skov av TTP inte behöver vara så dramatiska såsom oftast beskrivs i läroböcker.«

sjukdom, då symtomen inte alltid är så dramatiska, och första skovet kan komma i vuxen ålder [7, 9, 13]. Av intresse är en nyligen publicerad artikel från Norge där man i den centrala delen av landet, med drygt 650 000 invånare, uppmätte en prevalens på 16,7 fall per miljon invånare. Denna siffra är 10–15 gånger högre än förväntat utifrån tidigare registerdata. I studien visades att befolkningen i området hade hög alllefrekvens av två kända mutationer av ADAMTS13: c.4143_4144dupA samt c3178 C>T (p.R1060W) [2].

Hos vår patient har två mutationer identifierats: C804R i exon 19 och R1060W i exon 24. Båda varianterna finns beskrivna i det norska materialet. Vid noggrann anamnes från såväl patient som från hennes mor framkommer inga släktingar med för TTP misstänkta symtom. Inte heller känner man till någon koppling till grannlandet. Utredning har visat att modern är bärare av R1060W. Fadern är avliden.

Skov vek på bara plasmatillförsel

En tredje intressant aspekt är att det andra skovet vek snabbt på enbart plasmatillförsel. Hos många patienter med kongenital TTP är det uppenbart att tillräcklig nivå av ADAMTS13 kan uppnås på detta sätt, även vid skov [2, 11]. Vid den vanligare, antikroppsmedierade formen ska plasmaferes, och ofta rituximab, vara

del av akutbehandlingen [14]. Det förstnämnda har som syfte inte bara att tillåta tillförsel av tillräckligt stora mängder färskfrusen plasma som innehåller ADAMTS13, utan också att få bort de patologiska antikropparna.

Klara riktlinjer för när profylaktisk plasmaterapi ska startas saknas [3]. Vi valde att inleda behandling när patienten gick in i skov utan känd utlösande faktor. Plasmadosen rekommenderas vara 10–15 ml/kg upprepat varannan till var tredje vecka. Intressant att notera är att halveringstiden av ADAMTS13 är 2–3 dagar. Kontroll av ADAMTS13 rekommenderas inte, även om högre värden antyder lägre risk för skov [9, 11, 15]. Patienten hade som förväntat dalvärden som vid diagnos, <0,04 E/l, och gick dygnet efter plasmainfusion upp till 0,11 E/l. Redan vid diagnos valde vi att sätta in trombocythämning på grund av de hjärninfarkter patienten uppvisade. Det vetenskapliga stödet är dock bristfälligt. Hade diagnosen varit känd tidigare hade hon fått plasmaprofylax under sin andra graviditet, vilket det råder konsensus om [15].

Komplikationsfri andra graviditet

Trots en medfödd enzymdefekt är kongenital TTP en skovvis förlöpande sjukdom. Detta antyder att det krävs utlösande faktorer för att framkalla symtom. Välkända sådana är graviditet och infektioner [7, 13]. I detta fall är det anmärkningsvärt att patientens andra graviditet förblev komplikationsfri. Mycket talar för att vår patient utvecklade symtom i samband med insättning och dosökning av quetiapin. Trombo-

»Patientens senaste skov, som ledde till en stor hjärninfarkt, kan möjligen tillskrivas alkohol, som har beskrivits kunna utlösa symtom.«

tisk mikroangiopati finns tidigare beskrivet på detta preparat i två fallrapporter. I det ena av fallen påvisades mycket lågt halt av ADAMTS13, i det andra fallet beskrevs ingen mekanism [16, 17]. Patientens senaste skov, som ledde till en stor hjärninfarkt, kan möjligen tillskrivas alkohol, som har beskrivits kunna utlösa symtom [9]. Patienten uppgav också att hon tagit en stor dos pregabalin. Oss veterligen har inget fall tidigare publicerats som stöder ett orsakssamband mellan pregabalin och trombotisk mikroangiopati.

Med denna fallbeskrivning vill vi uppmärksamma kollegor på den ovanliga sjukdomen som TTP är. Det hemolytiska inslaget var knappt mätbart, och därmed föreslår vi att TTP bör finnas i åtanke i fall med oklar trombocytopeni och neurologiska symtom. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.
- Studien har genomförts med tillstånd från forskningsetisk kommitté vid Lunds universitet.

Citera som: *Läkartidningen. 2019;116:FF4R*

REFERENSER

1. Ågren A, Antovic J, Strandberg K, et al. Tilltagande anemi och trombocytopeni hos gravida kan vara trombotisk trombocytopen purpura. *Läkartidningen*. 2018;115:EYWT.
2. von Krogh AS, Quist-Paulsen P, Waage A, et al. High prevalence of hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura in central Norway: from clinical observation to evidence. *J Thromb Haemostas*. 2016;14(1):73–82.
3. Kremer Hovinga JA, Coppo P, Lämmle B, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17020.
4. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014;371(7):654–66.
5. Rurali E, Banterla F, Donadelli R, et al. ADAMTS13 secretion and residual activity among patients with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura with and without renal impairment. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(11):2002–12.
6. Kokame K, Kokubo Y, Miyata T. Polymorphisms and mutations of ADAMTS13 in the Japanese population and estimation of the number of patients with Upshaw-Schulman syndrome. *J Thromb Haemost*. 2011;9(8):1654–6.
7. Fujimura Y, Matsumoto M, Isonishi A, et al. Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan. *J Thromb Haemost*. 2011;9(Suppl 1):283–301.
8. Socialstyrelsen. Ovanliga diagnoser. Trombotisk trombocytopen purpura. 8 okt 2018. <http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/trombotisktrombocytopenipurpura>
9. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol*. 2012;158(3):323–35.
10. Reese JA, Bougie DW, Curtis BR, et al. Drug-induced thrombotic microangiopathy: experience of the Oklahoma registry and the blood center of Wisconsin. *Am J Hematol*. 2015;90(5):406–10.
11. Knöbl PN. Treatment of thrombotic microangiopathy with a focus on new treatment options. *Hamostaseologie*. 2013;33(2):149–59.
12. Falter T, Schmitt V, Herold S, et al. Depression and cognitive deficits as long-term consequences of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*. 2017;57(5):1152–62.
13. Mansouri Taleghani M, von Krogh AS, Fujimura Y, et al. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura and the hereditary TTP registry. *Hamostaseologie*. 2013;33(2):138–43.
14. Lim W, Vesely SK, George JN. The role of rituximab in the management of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2015;125(10):1526–31.
15. Blombery P, Scully M. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura: current perspectives. *J Blood Med*. 2014;5:15–23.
16. Husnain M, Gondal F, Raina AI, et al. Quetiapine associated thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and literature review. *Am J Ther*. 2017;24(5):e615–6.
17. Huynh M, Chee K, Lau DH. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with quetiapine. *Ann Pharmacother*. 2005;39(7–8):1346–8.

SUMMARY

A case of quetiapine-induced congenital thrombotic thrombocytopenic purpura, atypical phenotype diagnosed in adulthood

Congenital thrombocytopenic purpura (TTP) is a rare but serious condition. We present a case of a 29-year-old woman, diagnosed with this disease in adulthood. The episode that led to diagnosis was triggered by quetiapine. She presented with neurological symptoms and laboratory findings including low platelets and elevated creatinine. Interestingly, the signs of hemolysis were very subtle. Her symptoms were relieved by withdrawal of the medicine. The diagnosis was confirmed by very low ADAMTS13 activity, lack of antibodies against ADAMTS13 and the presence of a compound heterozygous ADAMTS13 mutation. Despite prophylactic plasma infusions, the patient developed a second episode of microangiopathy, leading to an extensive cerebral infarction. It is possible that even the latter episode was triggered by drugs. We suggest that the diagnosis of TTP should be considered in patients with neurological symptoms and unexplained thrombocytopenia.