

## Kasuistik

Ugeskr Læger 2022;184:V03220180

# Kognitive senfølger efter trombotisk trombocytopenisk purpura

Camilla Kiib Kristensen<sup>1\*</sup>, Brian Rosenstrøm<sup>2\*</sup>, Dennis Lund Hansen<sup>3, 4</sup>, Anna Christine Nilsson<sup>4, 5</sup> & Henrik Frederiksen<sup>3, 4</sup>

1) Hjerne- og Nervesygdomme, Sygehus Lillebælt, Kolding, 2) Hjerne- og Nervesygdomme, Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg, 3) Hæmatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 4) Klinisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet, 5) Klinisk Immunologisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger 2022;184:V03220180

Ved immun trombotisk trombocytopenisk purpura (iTTP) medfører mangel på ADAMTS13-enzymet udbredt mikrotrombosering med deraf følgende organskade. Der findes altid samtidig trombocytopeni og erythrocytfragmentering (skistocytose). Prognosen ved iTTP er forbedret markant, men overlevende kan have komplekse kognitive og neuropsykiatriske senfølger med betydning for erhvervsevne og livskvalitet.

### SYGEHISTORIER

I. Patienten var blevet behandlet for tre episoder af klinisk og paraklinisk verificeret iTTP over 15 år. Der havde været diskrete symptomer i centralnervesystemet (CNS) i forbindelse med de to første episoder. Ved første episode havde patienten ordfindingsbesvær i to uger. Hun blev behandlet med 21 plasmaudskiftninger, prednisolon og rituximab og var herefter i remission. Syv år senere fik hun igen ordfindingsbesvær og funktionsdyspnø, og relaps af iTTP blev bekræftet paraklinisk ved manglende ADAMTS13-enzymaktivitet og tilstedeværelse af positiv ADAMTS13-inhibitor. Hun blev behandlet som ved første episode, og sygdommen var i remission i de næste otte år. Andet relaps af iTTP blev mistænkt i forbindelse med udredning af abdominalia og bekræftet paraklinisk ved ADAMTS13-prøver, og behandlingen blev gentaget. CT/MR-skanninger af cerebrum var alle normale (Tabel 1).

**TABEL 1** Kliniske og parakliniske fund og manifestationer for to patienter med immun trombotisk trombocytopenisk purpura.

|  | Sygehistorie 1  |                        |          |                                    | Sygehistorie 2             |         |
|--|---|------------------------|----------|------------------------------------|----------------------------|---------|
|  | debut   | relaps 1               | relaps 2 | senest                             | debut                      | senest  |
| Alder, år  | 39  | 46                     | 55       | 55                                 | 43                         | 46      |
| Hæmoglobinkoncentration, mmol/l                    | 4,1   | 3,5                    | 7,2      | 7,3                                | 4,6                        | 9,3     |
| Trombocytikoncentration, $\times 10^9/l^a$         | 13  | 19                     | 119      | 452                                | 27                         | 173     |
| Laktatdehydrogenasekoncentration, E/l <sup>b</sup> | 879   | 319                    | 303      | 191                                | 1.266                      | 240     |
| ADAMTS13-enzymkoncentration, % <sup>c</sup>        | -   | 0                      | 0        | 58                                 | 2                          | > 98    |
| ADAMTS13-inhibitor                                 | Positiv   | Positiv                | Positiv  | Negativ                            | Positiv                    | Negativ |
| Akutte CNS-symptomer                               | Ordfindings-<br>besvær  | Ordfindings-<br>besvær | Ingen    | -                                  | Kramper, koma,<br>delirium | -       |
| Andre akutte organmanifestationer                  | Ingen   | Ingen                  | Ingen    | -                                  | Nyresvigt                  | -       |
| Tid med plasmaudskiftning, dage                    | 21  | 3                      | 4        | -                                  | 23                         | -       |
| Tid med prednisolon, dage                          | 55  | 83                     | 90       | -                                  | 43                         | -       |
| Tid på intensivafsnit, dage                        | 0   | 0                      | 0        | -                                  | 11                         | -       |
| Øvrige komplikationer                              | Bakteriæmi  | -                      | -        | -                                  | Diabetes                   | -       |
| CT/MR-skanning af cerebrum                         | CT normal<br>MR-skanning<br>normal $\geq 2$ år<br>MR-skanning<br>normal $\geq 5$ år | -                      | -        | MR-skanning<br>normal $\geq 16$ år | CT normal                  | -       |

a) Reference:  $145-350 \times 10^9/l$ .

b) Reference: 105-205 E/l.

c) Reference: > 35%.

Siden første iTTP-relaps havde patienten klaget over tiltagende hukommelsesproblemer. Efter andet relaps gennemføres Montreal Cognitive Assessment (MoCA)-test, som var normal med 28 af 30 mulige point. Patienten havde tidligere været fuldtidsarbejdende, men måtte langtidssygemeldes efter andet relaps. Otte mdr. senere blev der foretaget neuropsykologisk undersøgelse iht. gældende kliniske retningslinjer. Undersøgelsen omfattede standardiserede test med tilhørende dansk eller skandinavisk referencemateriale, og der blev ikke påvist nogen tegn på depression, men dokumenteret markant træthæd. Endvidere påvistes der let dyseksekutive vanskeligheder og let nedsat koncentrationsspændvidde, som medfører problemer med ordmobilisering og hukommelse. Patienten var frustreret over de tilkomne ændringer og havde behov for skånehensyn.

II. En 43-årig mand blev udredt for paræstesier i venstre arm, abdominalia og siden konfusion og kramper. Han blev sederet og intuberet, og blodprøver viste hæmolytisk anæmi, trombocytopeni og skistocytose. Der blev påbegyndt plasmaudskiftning, og iTTP blev bekræftet ved ADAMTS13-målinger. De efterfølgende dage havde han fluktuerende CNS-påvirkning, som remitterede efter 12 plasmaudskiftninger. Endvidere fandtes svær nyrepåvirkning, som også gradvis normaliseredes. Han blev behandlet med 23 plasmaudskiftninger, prednisolon, rituximab og sidst ciclosporin, som normaliserede ADAMTS13-enzym og autoantistof uden senere relaps. CT af cerebrum var normal (Tabel 1).

Frem til iTTP-episoden havde han som selvstændig haft lange arbejdsuger og mange samtidige opgaver. Efter udskrivelsen var han sygemeldt i syv mdr. og forsøgte derefter gradvist at genoptage sit arbejdet. Pga. træthæd samt koncentrations- og hukommelsesbesvær var han i det følgende halvandet år ikke i stand til at øge arbejdsugen over ti timer. Efter tre år blev der foretaget neuropsykologisk undersøgelse som førnævnt på mistanke om kognitive senfølger. Her blev der fundet tydeligt øget mental træthæd, og ved testning påvistes et mønster af lette dyseksekutive vanskeligheder i form af besvær med delt opmærksomhed, ordmobilisering, sproglig indlæring og hukommelse samt kompliceret ikkesproglig problemløsning.

## DISKUSSION

Patienter, som overlever iTTP, har øget forekomst af kognitive problemer, og depression er rapporteret hos op mod 45% [1-3]. Kognitive deficit ses især, men ikke nødvendigvis, efter alvorlige neurologiske symptomer i den akutte fase og kan forværres over tid [2-4]. Art og udvikling af kognitive senfølger modsvarer det kliniske billede, som ses ved andre patientgrupper med diffus subkortikal påvirkning, herunder mikrovaskulær sygdom [2-4]. Kognitiv screening i form af MoCA kan benyttes [1], men opfanger ikke lettere deficit, der dog stadig kan have betydning for daglig funktion og erhvervsevne. Tilsvarende problemer er dokumenteret ved kognitive deficit efter stroke. Der er derfor behov for systematisk opfølgning for kognitive senfølger hos patienter med iTTP, hvor en neuropsykologisk udredning er nødvendig for at afdække lettere deficit.

Kognitive og neuropsykiatriske senfølger efter iTTP kan i betydelig grad influere på livskvalitet og erhvervsevne. I de to beskrevne tilfælde blev sådanne senfølger først dokumenteret ved neuropsykologisk testning. Uanset resultat ved screening med MoCA anbefales det, at alle patienter, som har haft iTTP, og som har vedvarende kognitive gener uden aktuel klinisk depression, efter 3-6 mdr. henvises til neuropsykologisk undersøgelse [5]. Når henvisningen først bør ske med en vis forsinkelse, er det for at give plads til spontan bedring.

**Korrespondance** Henrik Frederiksen. E-mail: henrik.frederiksen@rsyd.dk

\*) delt førsteforfatterskab

**Antaget** 27. april 2022

**Publiceret på** [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk) 18. juli 2022

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Referencer** findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2022;184:V03220180

## SUMMARY

### Neuropsychological deficits following thrombotic thrombocytopenic purpura

Camilla Kiib Kristensen, Brian Rosenstrøm, Dennis Lund Hansen, Anna Christine Nilsson & Henrik Frederiksen

Ugeskr Læger 2022;184:V03220180

Despite significant improvements in the prognosis of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), long-term neuropsychological deficits are frequent but probably under-recognised. Regular assessment of cognitive impairment using screening tools is therefore recommended. In this case report we describe two patients with neuropsychological late effects severely affecting their work capacity and quality of life. These late effects were not diagnosed until neuropsychological testing. We conclude that screening tools may not be sufficient to capture neuropsychological late effects in TTP.

## REFERENCER

1. George JN. TTP: Long-term outcomes following recovery. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018(1):548-52.
2. Han B, Page EE, Stewart LM et al. Depression and cognitive impairment following recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2015;90(8):709-14.
3. Riva S, Mancini I, Maino A et al. Long-term neuropsychological sequelae, emotional wellbeing and quality of life in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2020;105(7):1957-62.
4. Kennedy AS, Lewis QF, Scott JG et al. Cognitive deficits after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura.

Transfusion. 2009;49(6):1092-1101.

5. Alwan F, Mahdi D, Tayabali S et al. Cerebral MRI findings predict the risk of cognitive impairment in thrombotic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol. 2020;191(5):868-74.