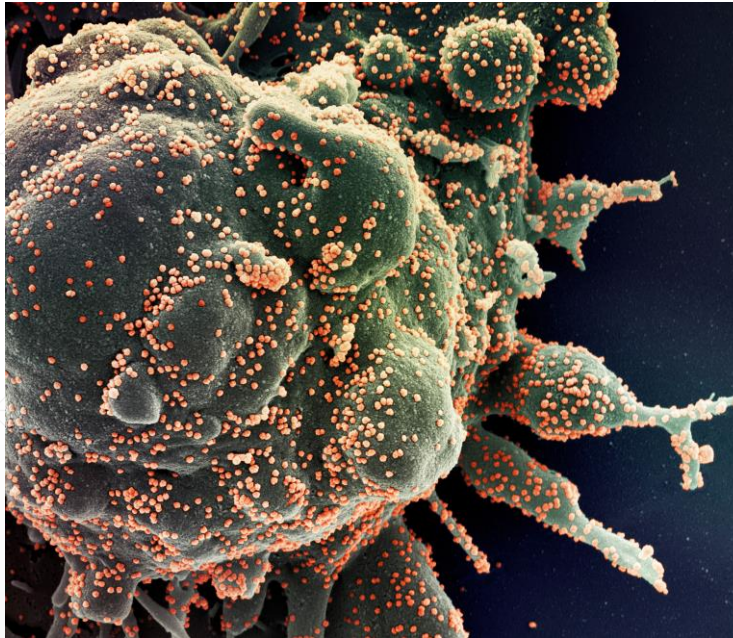


Διαταραχές των αιματολογικών παραμέτρων και επιπλοκές από το αιμοποιητικό σύστημα, σχετιζόμενες με λοίμωξη από COVID-19

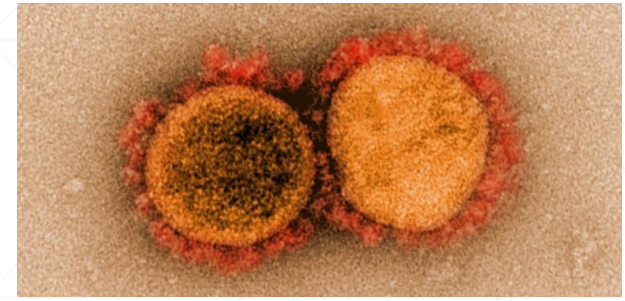


Αργύρης Συμεωνίδης
Καθηγητής Παθολογίας – Αιματολογίας Πανεπιστημίου Πατρών
Διευθυντής Αιματολογικού Τμήματος Παθολογικής Κλινικής





Λοίμωξη από COVID-19: Μια ακόμα ίωση ή μία ιδιαίτερη κλινική οντότητα?

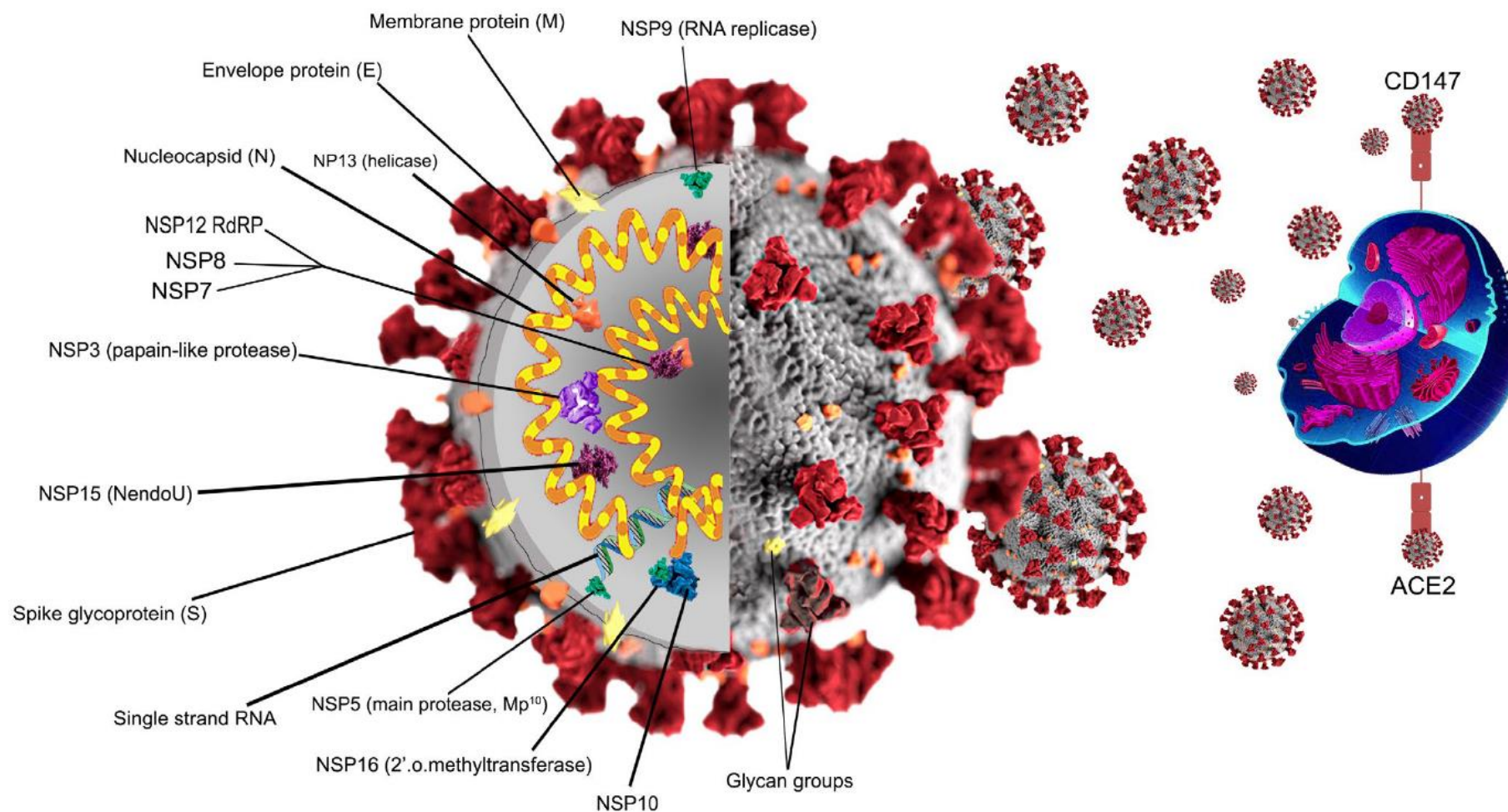


- Η λοίμωξη από SARS-CoV-2 είναι μία συστηματική νόσος, που επηρεάζει πλείστα όργανα και συστήματα. Επιπλέον του αναπνευστικού συστήματος προσβάλλονται:
 - Γαστρεντερικός βλεννογόνος
 - Ηπαρ
 - Ορογόνοι χιτώνες (περικάρδιο, υπεζωκός, περιτόναιο)
 - Σιελογόνοι αδένες
 - Νεφρικό σπείραμα / ουροφόρο επιθήλιο
 - Αγγειακό ενδοθήλιο
 - Μυοκάρδιο
 - Τμήματα του οφθαλμού
 - Εγκεφαλικός ιστός
- Η βαρύτητα του κλινικού συνδρόμου ποικίλει ευρύτατα και συναρτάται από το είδος και την βαρύτητα των προβαλλομένων ιστών και οργάνων και από την **ανοσολογική αντίδραση του ασθενούς - ξενιστή**

REVIEW

COVID-19 and hematology findings based on the current evidences: A puzzle with many missing pieces

Mehdi Karimi Shahri¹ | Hamid R. Niazkar² | Fariba Rad^{3,4}



Είσοδος του COVID-19
στα κύτταρα από δύο
μεμβρανικές οδούς:

ACE2 και
CD147

Hematologic findings in COVID-19 patients

1. "RNAemia": prognostic predictor for cytokine storm and for severe or critically ill patients

2. Lymphopenia and neutrophilia

3. Morphological abnormalities of lymphocytes, platelets, neutrophils

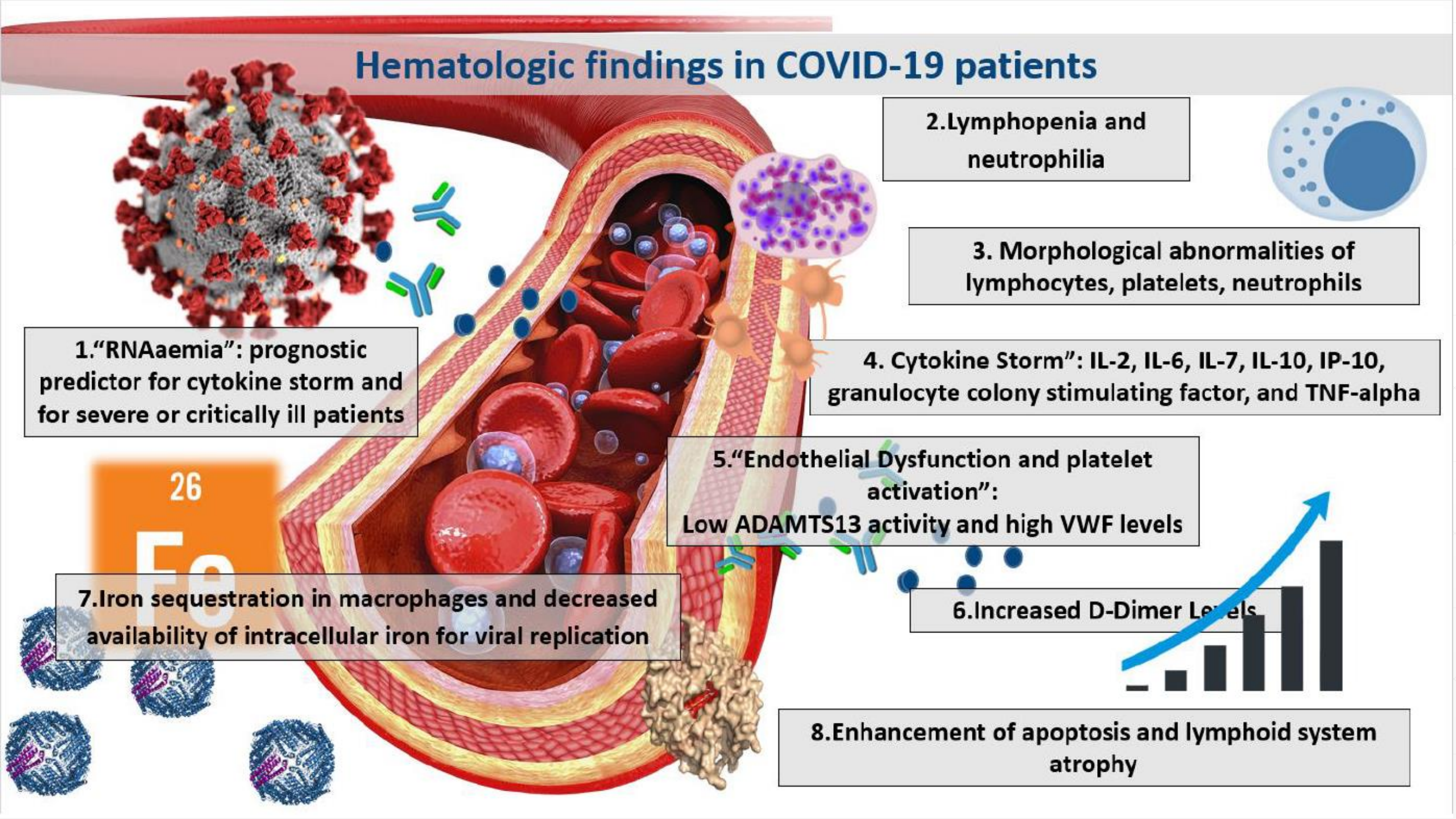
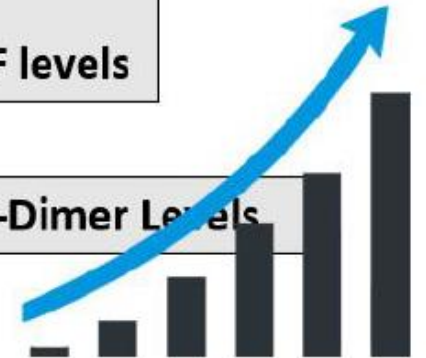
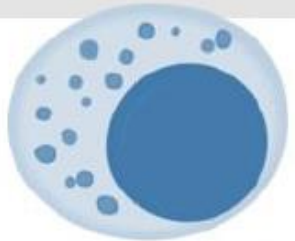
4. Cytokine Storm": IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, IP-10, granulocyte colony stimulating factor, and TNF-alpha

5. "Endothelial Dysfunction and platelet activation":
Low ADAMTS13 activity and high VWF levels

7. Iron sequestration in macrophages and decreased availability of intracellular iron for viral replication

6. Increased D-Dimer Levels

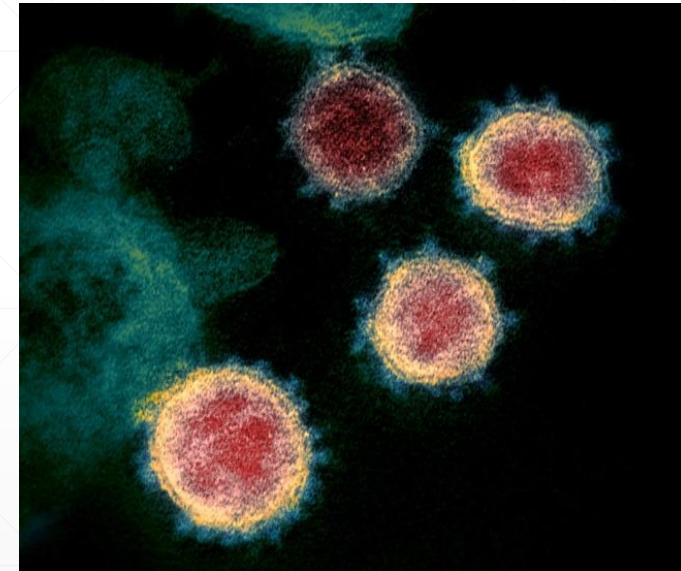
8. Enhancement of apoptosis and lymphoid system atrophy





Κλινικά σύνδρομα με ισχυρή αιματολογική συνιστώσα που έχουν περιγραφεί στην πορεία της λοίμωξης από COVID-19

- Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια / αιμολυτικο-ουραιμικό σύνδρομο
- Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
- Σύνδρομο εκ κυτταροκινών – Σύνδρομο τοξικού shock
- Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο - κρυοσφαιριναιμία
- Καταστροφικό αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο
- Άτυπο παιδιατρικό σύνδρομο εκ κυτταροκινών τύπου Kawasaki





Clinical Significance of CBC and WBC Morphology in the Diagnosis and Clinical Course of COVID-19 Infection

Olga Pozdnyakova, MD, PhD,^{1,2} Nathan T. Connell, MD, MPH,^{2,3,*} Elisabeth M. Battinelli, MD, PhD,^{2,3,*}
Jean M. Connors, MD,^{2,3} Geoffrey Fell, MS,⁴ and Annette S. Kim, MD, PhD^{1,2} *Am J Clin Pathol* 2020;XX:1-12

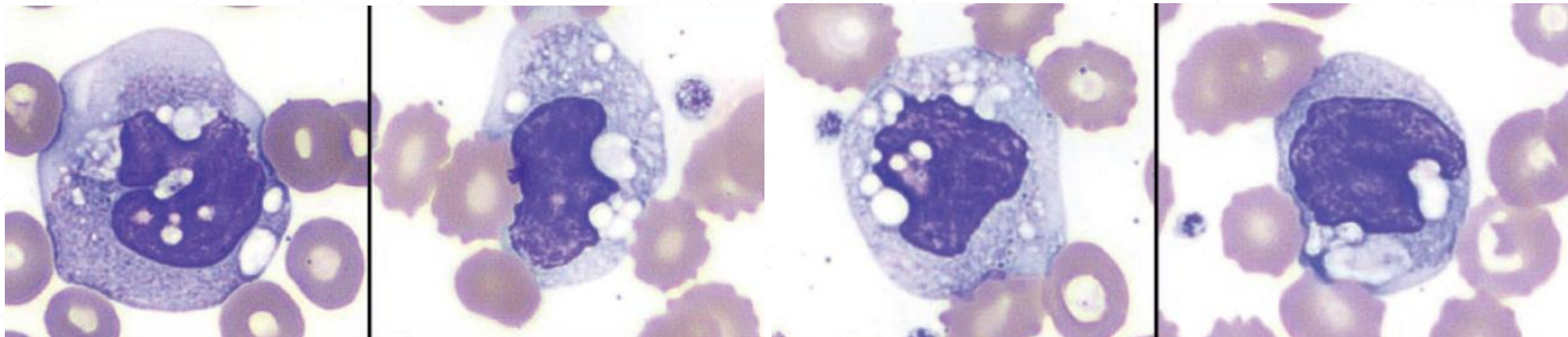
Demographic, Laboratory, CBC, and Morphology Parameters in ICU and Non-ICU COVID-19–Positive Patients

Characteristic	COVID-19 Positive		Univariate Analysis	
	Non-ICU (n = 39)	ICU (n = 51)	Odds Ratio	P Value ^a
Demographic and inflammatory parameters, means				
Age, y	58.66	64.12	1.03	.0928
Sex, male/female	0.56	1.55	2.77	.0207
Ferritin, µg/L	971.85	2,359.22	1	.013
CRP, mg/L	103.03	205.05	1.01	<.0001
CBC parameters, means ^b				
WBC, × 10 ⁹ /L	6	9.96	1.23	.0009
Hb, g/L	117.1	106.5	0.77	.0199
Platelets, × 10 ⁹ /L	225.82	211.67	0.99	.638
ANC, × 10 ⁹ /L	4.21	8.32	1.35	.0001
ALC, × 10 ⁹ /L	1.24	0.75	0.44	.0124
AMoC, × 10 ⁹ /L	0.4	0.47	1.23	.582
AIGC, × 10 ⁹ /L	0.64	2.46	1.34	.0212
nRBC, × 10 ⁹ /L	0.03	0.24	29.5	.0462



Clinical Significance of CBC and WBC Morphology in the Diagnosis and Clinical Course of COVID-19 Infection

Olga Pozdnyakova, MD, PhD,^{1,2} Nathan T. Connell, MD, MPH,^{2,3,*} Elisabeth M. Battinelli, MD, PhD,^{2,3,*} Jean M. Connors, MD,^{2,3} Geoffrey Fell, MS,⁴ and Annette S. Kim, MD, PhD^{1,2}



WBC Morphology Grades in Non-ICU and ICU COVID-19-Positive Patients

Characteristic	Non-ICU (n = 39)		ICU (n = 51)		Univariate Analysis	
	Grade 0	Grade ≥1	Grade 0	Grade ≥1	Odds Ratio	P Value ^a
MO vacuolization, %	5	34	21	30	0.21	.0051
LY vacuolization, %	12	27	22	29	0.59	.2322
Atypical LY, %	13	26	36	15	0.21	.0006
Large granular LY, %	4	35	9	42	0.53	.328
Myeloid left-shift, %	26	13	20	31	3.1	.0109
NE, toxic granulation, %	2	37	1	50	2.7	.424
NE, vacuolization, %	7	32	8	43	1.18	.775



Clinical Significance of CBC and WBC Morphology in the Diagnosis and Clinical Course of COVID-19 Infection

Olga Pozdnyakova, MD, PhD,^{1,2} Nathan T. Connell, MD, MPH,^{2,3,*} Elisabeth M. Battinelli, MD, PhD,^{2,3,*} Jean M. Connors, MD,^{2,3} Geoffrey Fell, MS,⁴ and Annette S. Kim, MD, PhD^{1,2}

Comparison of CBC, Laboratory, and Morphology Parameters Between COVID-19 Deceased and Alive Patients

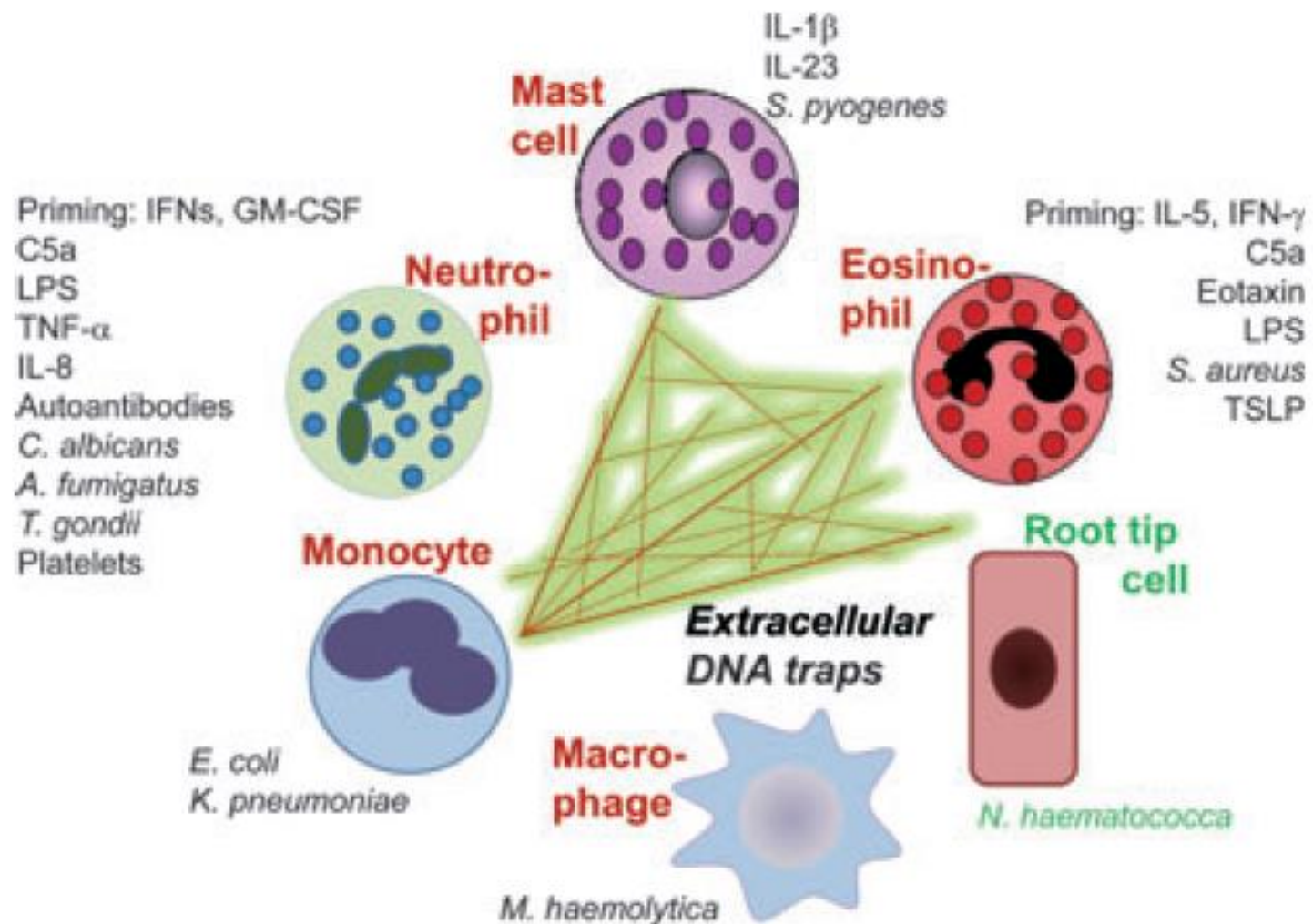
Characteristic	ICU Patients		Univariate Analysis
	COVID-19 Deceased (n = 20)	COVID-19 Alive (n = 31)	P Value ^a
Demographic and inflammatory parameters, means			
Age, y ←	71.35	59.42	→ .0065
Sex, male/female	1.50	1.58	.9266
Ferritin, µg/L	2,544.95	2,351.06	.0807
CRP, mg/L	193.75	233.84	.184
CBC parameters, means			
WBC, × 10 ⁹ /L	9.47	10.28	.6103
Hb, g/L	101.0	110.0	.1438
Platelets, × 10 ⁹ /L	186.05	228.19	.2178
ANC, × 10 ⁹ /L	8.23	8.39	.9144
ALC, × 10 ⁹ /L ←	0.54	0.90	→ .0495
AMoC, × 10 ⁹ /L	0.42	0.51	.6991
AIGC, × 10 ⁹ /L	0.20	0.29	.4776
nRBC, × 10 ⁹ /L	0.67	0.59	.8299



Extracellular DNA traps in allergic, infectious, and autoimmune diseases

Allergy 2013; DOI: 10.1111/

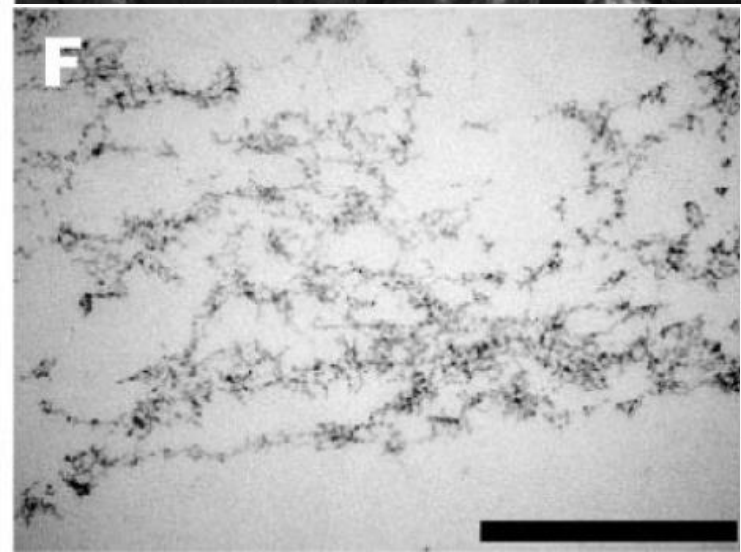
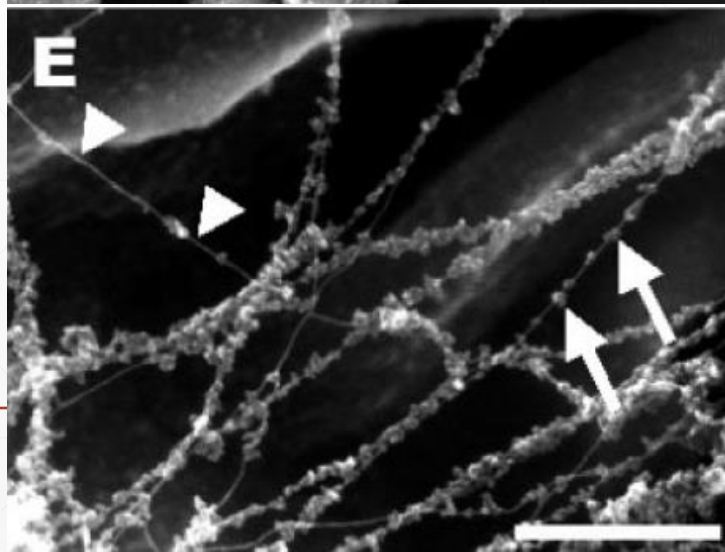
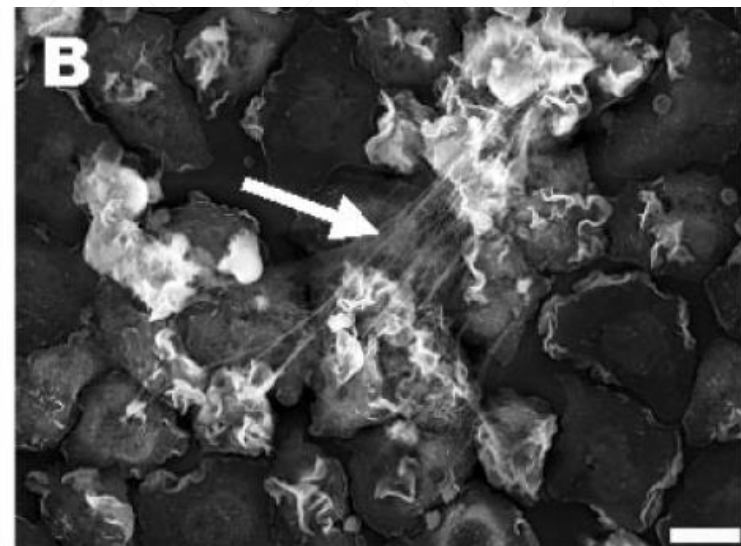
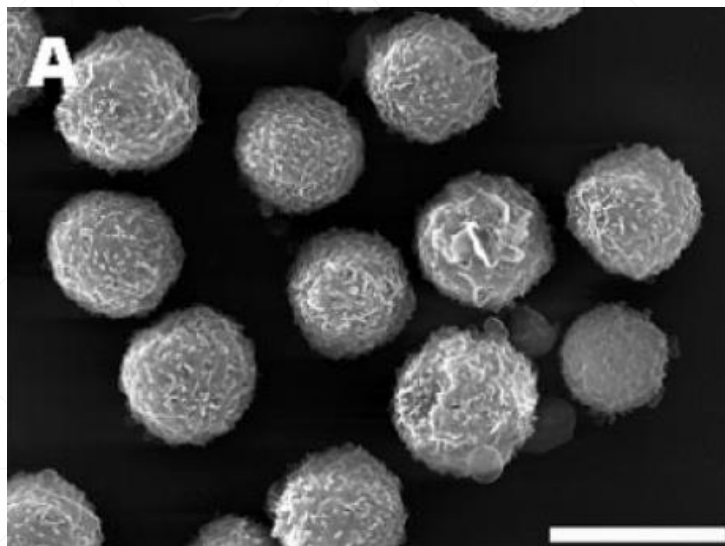
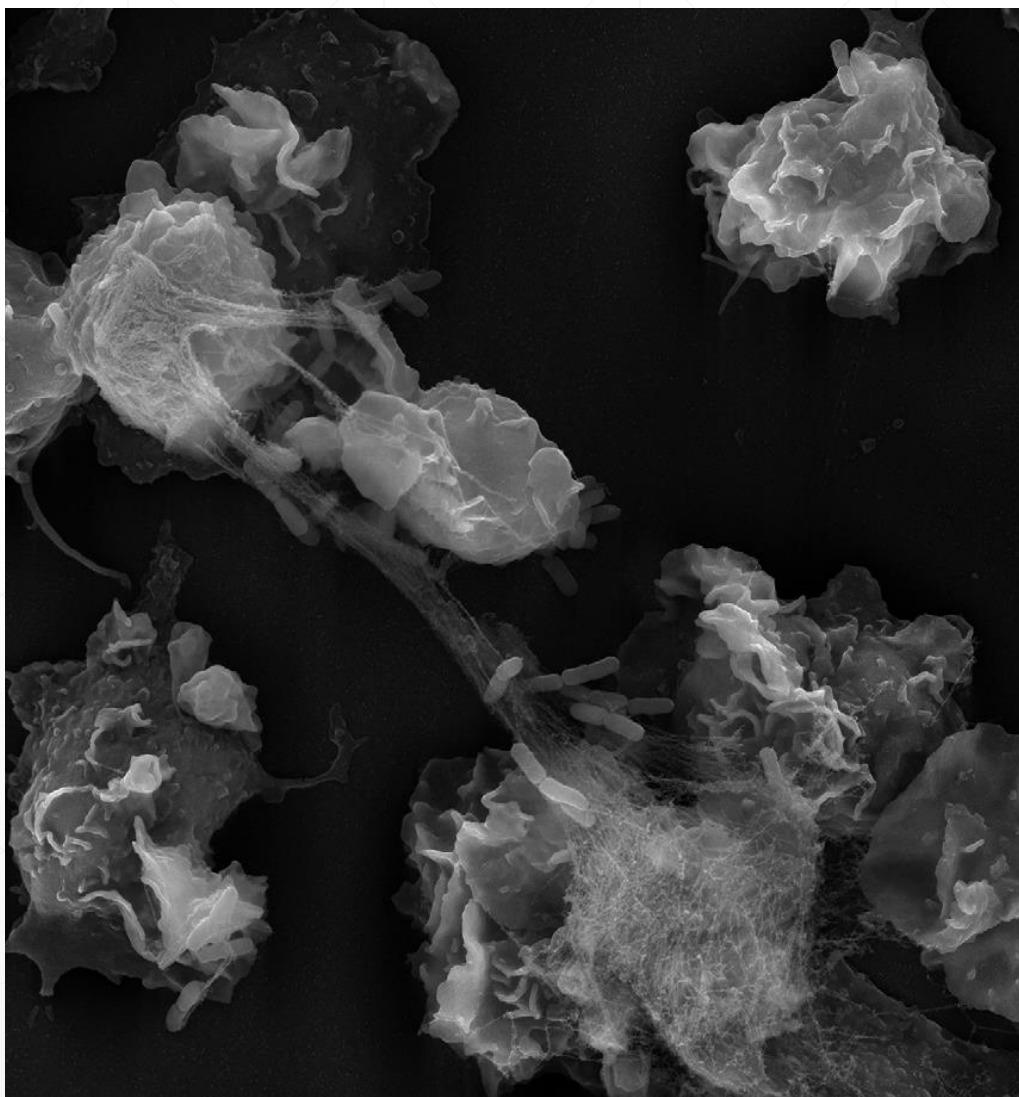
D. Simon¹, H.-U. Simon² & S. Yousefi²





Ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα: Ένα δίκτυο μαχαίρι

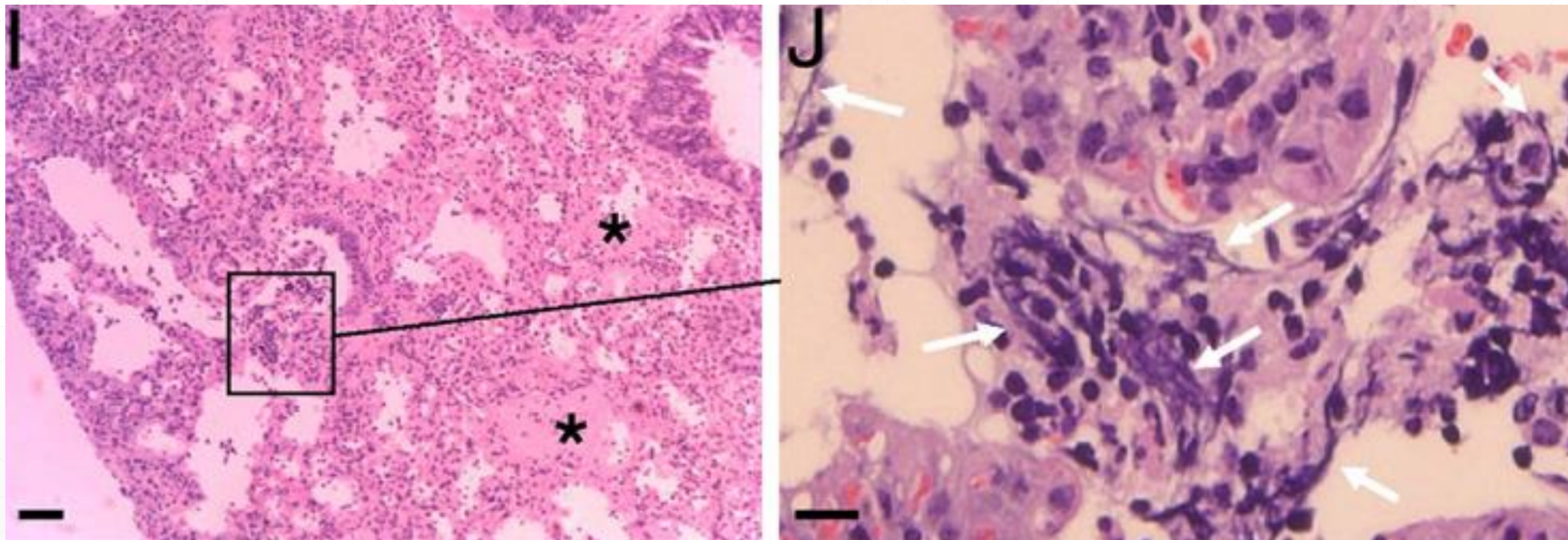
Εξωκυττάρια παγίδες των ουδετεροφίλων (Neutrophil Extracellular Traps)





Excessive Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps Contribute to Acute Lung Injury of Influenza Pneumonitis

The American Journal of Pathology, Vol. 179, No. 1, July 2011



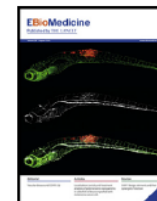
- Ιστοπαθολογικές βάλες πνευμόνων σε ποντίκια μολυσμένα με τον ιό H1N1. **I: Παρατηρούνται σαφείς αλλοιώσεις διάχυτης κυψελιδικής βλάβης με πάχυνση του διαμέσου ιστού και πλήρωση του ενδοκυψελιδικού χώρου με πρωτεϊνικά εξιδρώματα (μαύροι αστερίσκοι).** **J: Σχηματισμός εξωκυττάρων παγίδων των ουδετεροφίλων στα τελικά βρογχιόλια καθώς διανοίγονται σε κυψελίδες (λευκά βέλη).**



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

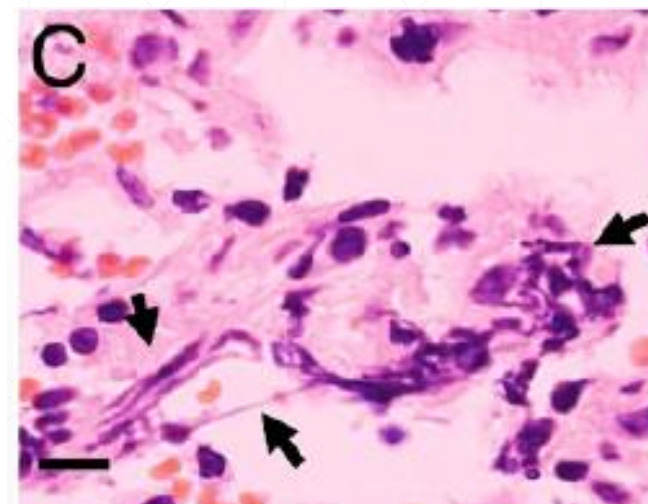
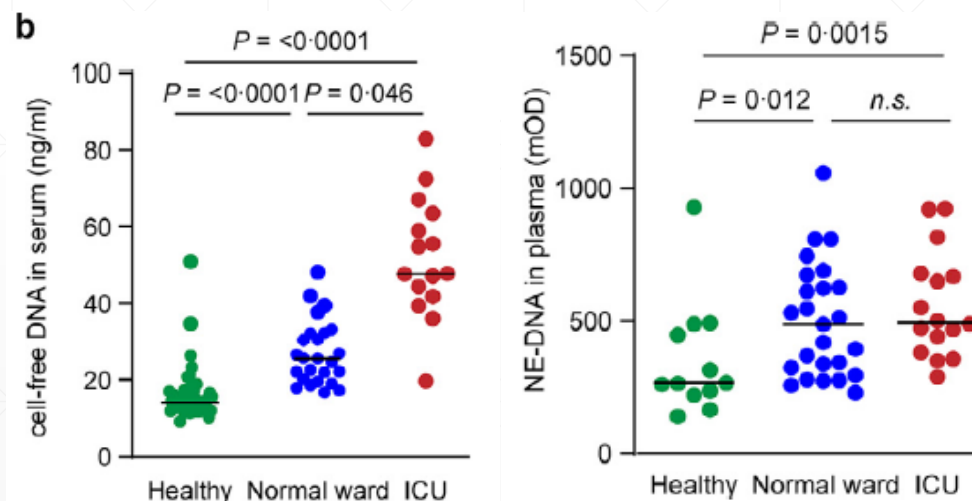
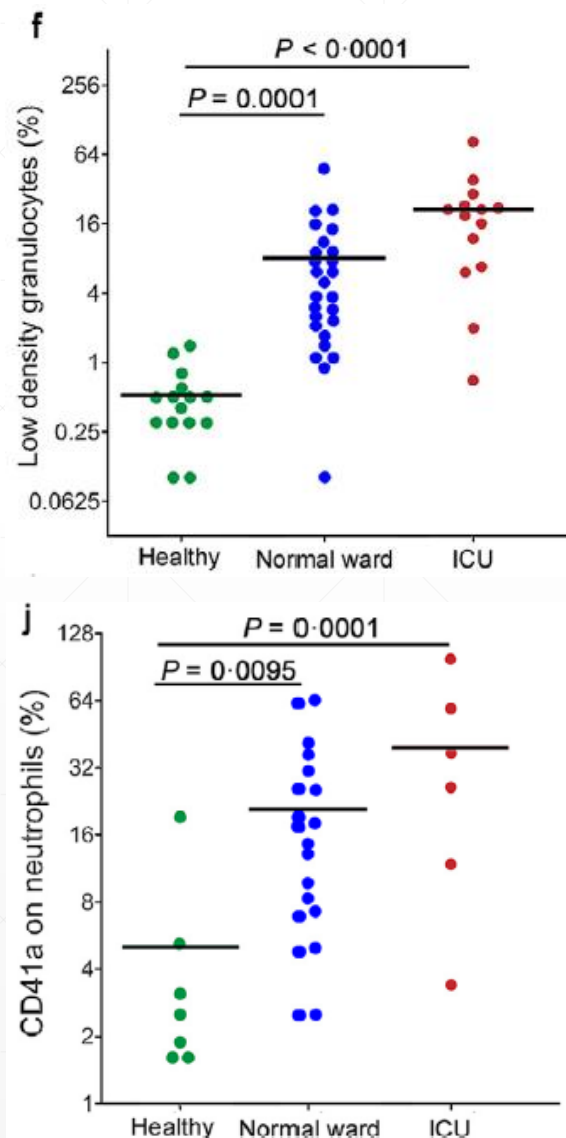
EBioMedicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ebiom

Research paper

Vascular occlusion by neutrophil extracellular traps in COVID-19

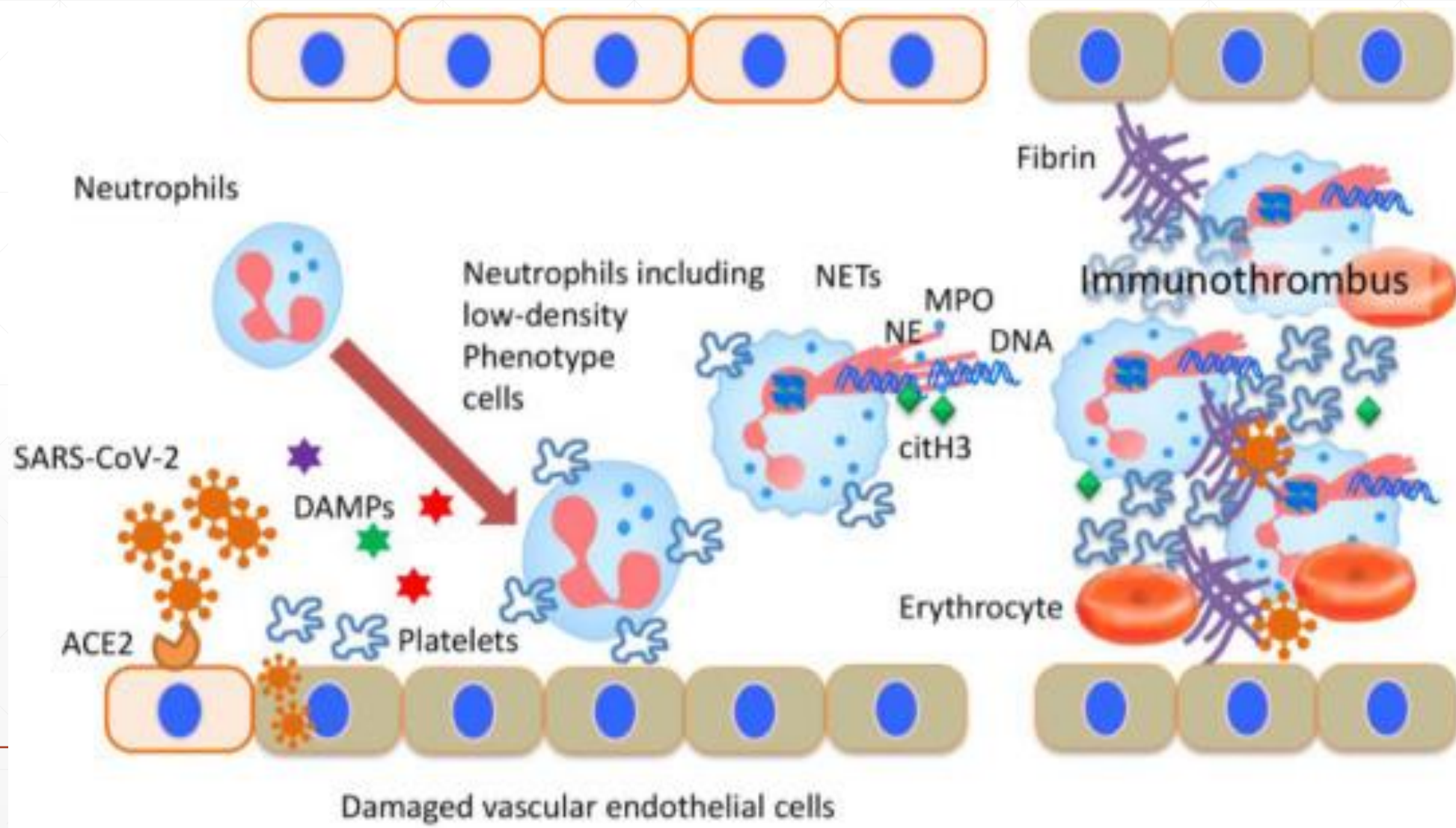
Moritz Leppkes^{a,j,1,*}, Jasmin Knopf^{b,j,1}, Elisabeth Naschberger^c, Aylin Lindemann^{a,j}, Jeeshan Singh^{b,j}, Irmgard Herrmann^b, Michael Stürzl^c, Léonie Staats^{a,j}, Aparna Mahajan^{b,j}, Christine Schauer^{b,j}, Anita N. Kremer^d, Simon Völkl^d, Kerstin Amann^e, Katja Evert^f, Christina Falkeis^g, Andreas Wehrfritz^h, Ralf J. Riekerⁱ, Arndt Hartmannⁱ, Andreas E. Kremer^{a,j}, Markus F. Neurath^{a,j}, Luis E. Muñoz^{b,j}, Georg Schett^{b,j}, Martin Herrmann^{b,j}



Ισχυρή συσχέτιση της βαρύτητας της COVID-19 λοίμωξης με την ενεργοποίηση αιμοπεταλίων την παρουσία ελεύθερου DNA και DNA εντός εξωκυττάρων παγίδων των ουδετεροφίλων

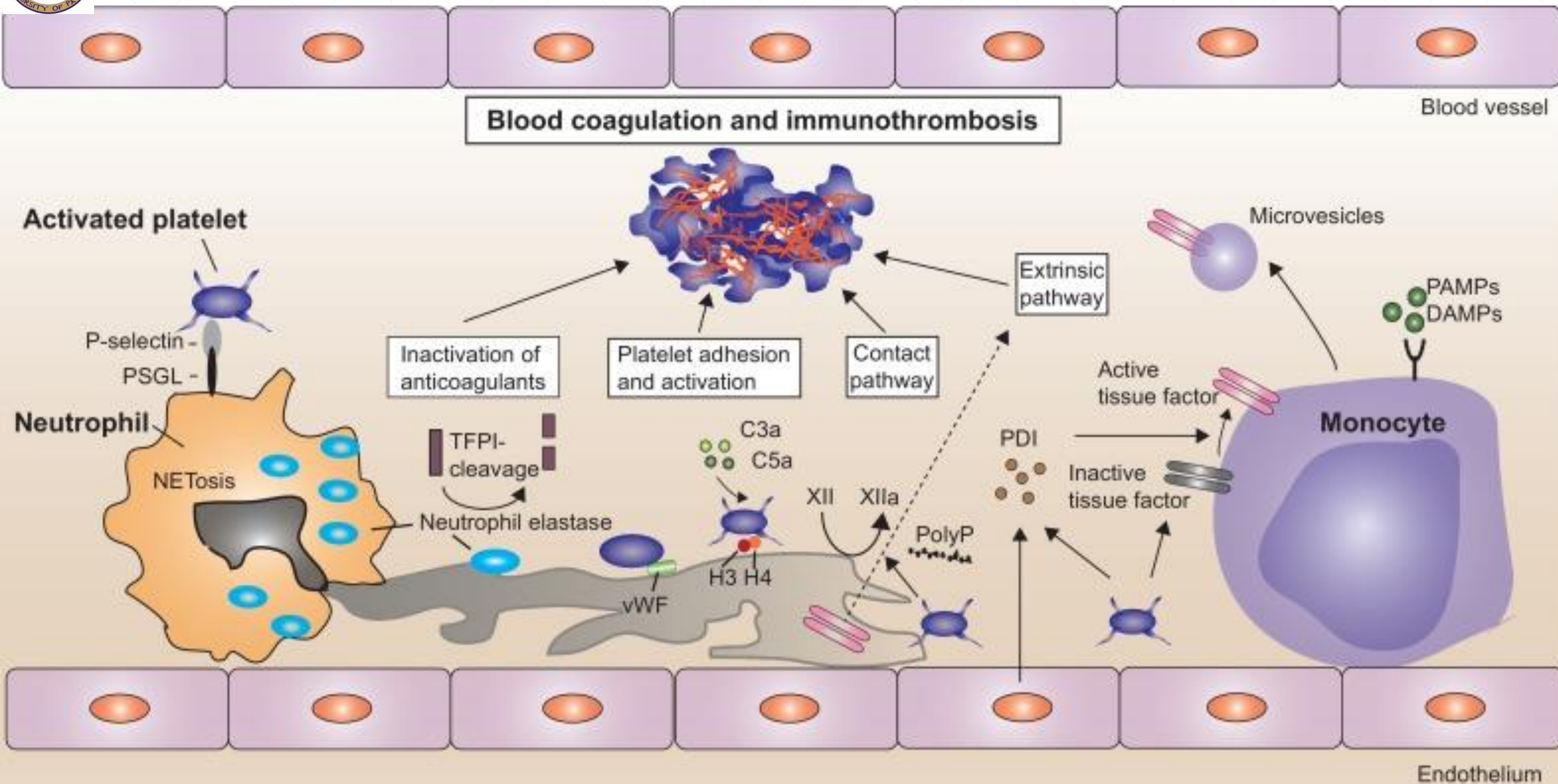


Ανοσοθρόμβωση προκαλούμενη από τον ιό SARS-COV2





Ενδαγγειακή πήξη και ανοσοθρόμβωση στην COVID19 λοίμωξη





Ο σχηματισμός ανοσοθρόμβων στοχεύει στον περιορισμό της ιστικής διασποράς ενός μικροοργανισμού

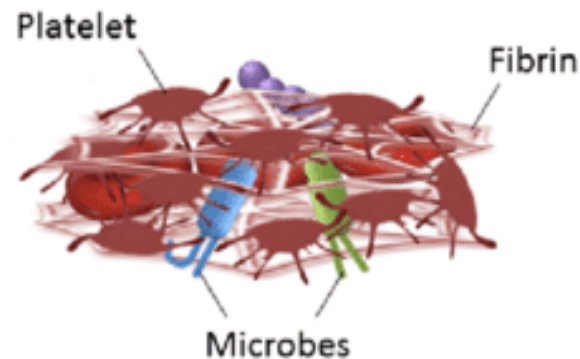
Μηχανισμοί ανάσχεσης της διασποράς μικροοργανισμών με τους ανοσοθρόμβους

(1) **Εγκλωβισμός** των μικροοργανισμών στους ανοσοθρόμβους

(2) Οι **ανοσοθρόμβοι** είναι **οδοφράγματα** εντός των μικρών αγγείων, που περιορίζουν την κίνηση των μικροβίων περιφερικότερα.

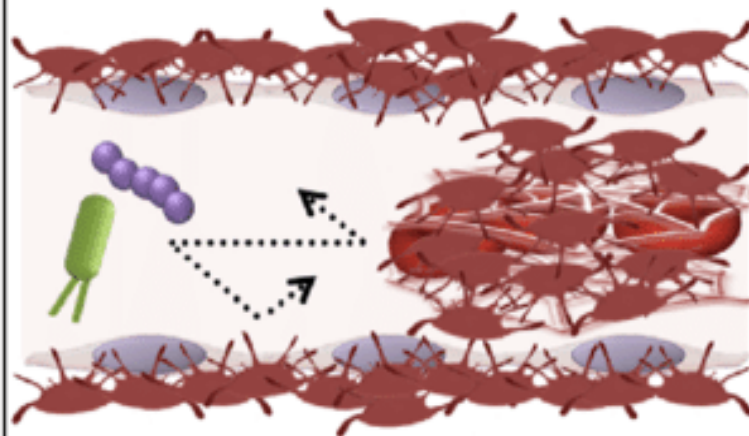
(3) Το ινωδογόνο το ινώδες και τα προϊόντα διάσπασής του **προσελκύουν και ενεργοποιούν ουδετερόφιλα και μακροφάγα**, που ενορχηστρώνουν ανοσιακές αντιδράσεις εναντίον των παθογόνων μικροοργανισμών στα σημεία της λοίμωξης, και

(4) Οι ενδαγγειακοί θρόμβοι δημιουργούν ένα ιδιαίτερο περιβάλλον **συγκέντρωσης αντιμικροβιακών πεπτιδίων** αυξάνοντας την πιθανότητα συνάντησης με τους παθογόνους μικροοργανισμούς.



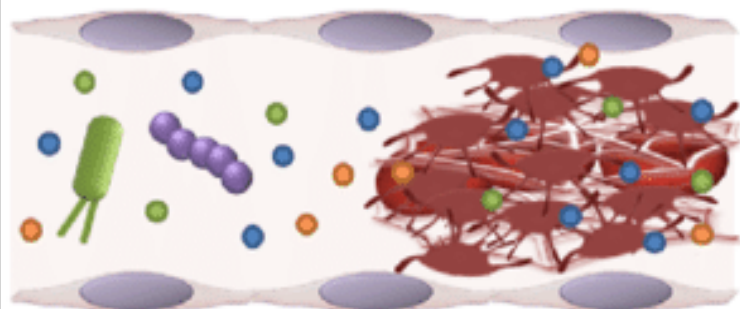
Containment

(1)



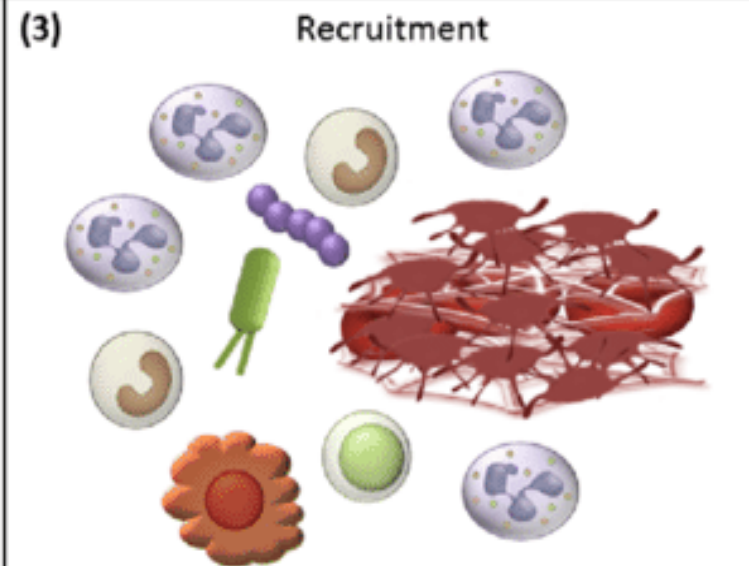
(2)

Barricade



Compartmentalization

(4)

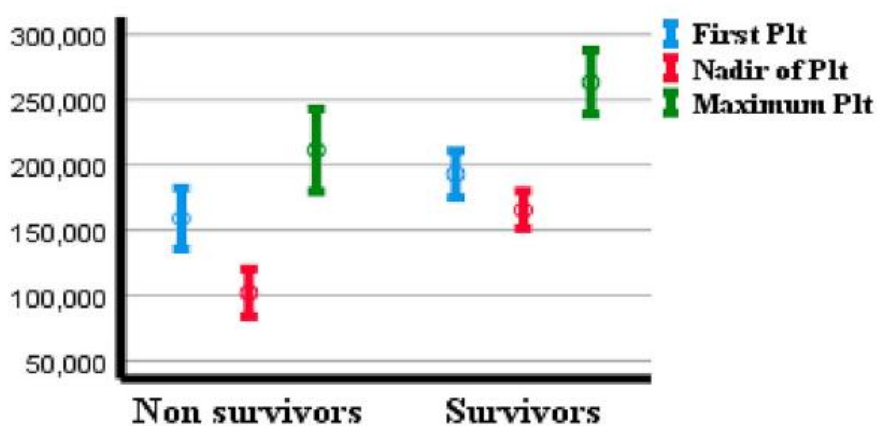
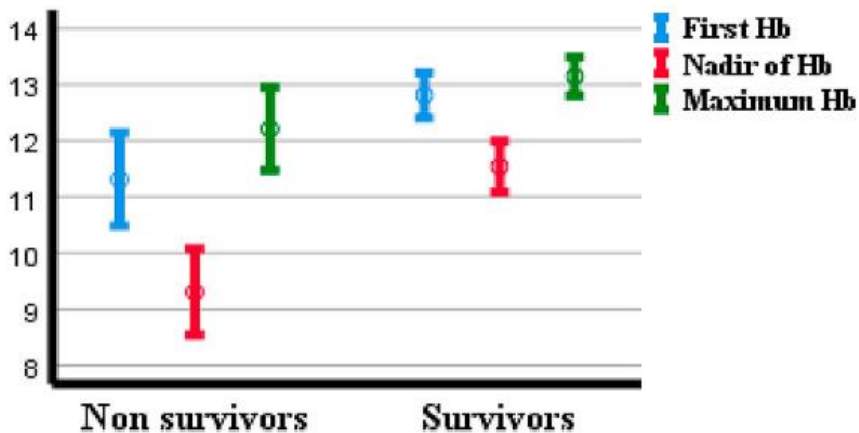
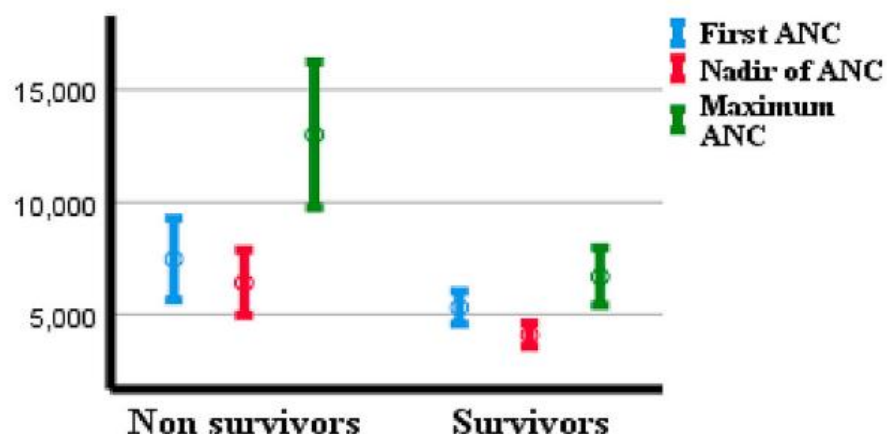
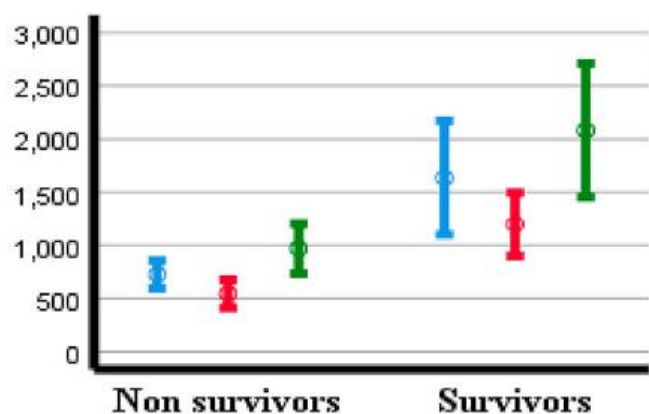


(3)

Recruitment

Hematologic predictors of mortality in hospitalized patients with COVID-19: a comparative study

Seied Asadollah Mousavi, Soroush Rad , Tahereh Rostami , Mohammadreza Rostami , Seyed Ali Mousavi, Seied Amirhosein Mirhoseini and Azadeh Kiumarsi



Οι επιβιώσαντες ασθενείς είχαν:

- Σημαντικά υψηλότερο αρχικό, μέγιστο και ελάχιστο απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων ...
- Σημαντικά χαμηλότερο αρχικό, μέγιστο και ελάχιστο απόλυτο αριθμό ουδετεροφίλων ...
- Σημαντικά υψηλότερο αρχικό, ελάχιστο και μέγιστο αριθμό αιμοπεταλίων, και ...
- Σημαντικά υψηλότερη κατώτερη τιμή αιμοσφαιρίνης

σε σύγκριση με όσους απεβίωσαν



Hematologic predictors of mortality in hospitalized patients with COVID-19: a comparative study

Seied Asadollah Mousavi, Soroush Rad , Tahereh Rostami , Mohammadreza Rostami , Seyed Ali Mousavi, Seied Amirhosein Mirhoseini and Azadeh Kiumarsi

Table 1. CBC parameters in survivors vs. non survivors.

Characteristics		Survivors Mean (SD)	Non survivors Mean (SD)	P-value
Leukocyte $\times 10^9/L$	Q1	7.9 (7.9)	9.9 (13.9)	.335
	Q2	6.7 (9.7)	6.1 (3.7)	.522
	Q3	13.2 (31.9)	18.1 (20.0)	.165
Lymphocyte $\times 10^9/L$	Q1	1.6 (2.5)	7.2 (32.8)	.001
	Q2	1.1 (1.2)	1.1 (3.6)	.977
	Q3	1.9 (2.7)	1.6 (3.6)	.591
Neutrophil $\times 10^9/L$	Q1	5.3 (3.4)	7.4 (4.5)	.032
	Q2	4.1 (2.6)	7.5 (6.0)	.001
	Q3	6.5 (5.6)	12.5 (8.2)	.000
Hemoalobin g/dL	Q1	12.8 (2.6)	11.3 (3.03)	.002
	Q2	11.5 (2.9)	9.3 (2.8)	.000
	Q3	13.1 (2.2)	12.2 (2.7)	.025
Platelet $\times 10^9/L$	Q1	192 (115)	158 (85)	.023
	Q2	165 (92)	102 (67)	.000
	Q3	263 (157)	211 (115)	.011

Note: Quantity at the time of admission (Q1), Nadir quantity during hospitalization (Q2), Maximum quantity during hospitalization (Q3).

Παράμετροι με προγνωστική σημασία για νοσηλευόμενους ασθενείς

Table 2. Laboratory characteristics in survivors vs. non survivors.

Characteristics	Survivors Mean (SD)	Non survivors Mean (SD)	P-value
LDH (U/L)	892 (616)	1235 (991)	.087
Ferritin (ng/mL)	1764 (8211)	2477 (3487)	.631
Fibrinogen (mg/dL)	608 (255)	532 (377)	.641
FDP (mg/L)	14.0 (5.6)	14.1 (6.2)	.978
D-dimer (mcg/mL)	1.5 (1.9)	2.8 (2.9)	.024
PT (Seconds to clot)	15.7 (8.0)	17.9 (8.2)	.116
PTT (Seconds to clot)	28.4 (14.1)	28.1 (14.9)	.905
ESR (mm/hr)	52 (31)	65 (40)	.006
CRP (mg/L)	50.6 (41.5)	74.0 (29.6)	.000
Procalcitonin (ng/mL)	1.48 (4.56)	6.48 (22.71)	.013



Παράμετροι αιματολογικής παρακολούθησης

- Γενική αίματος, μορφολογία λευκών, ΤΚΕ]
 - CRP, Αλβουμίνη] **Ανά 2-ήμερο στους νοσηλευόμενους,**
 - Χρόνοι πήξης, Ινωδογόνο D-διμερή] **καθημερινά στις ΜΕΘ**
 - Παράμετροι νεφρικής, ηπατικής λειτουργίας] **ανά εβδομάδα (?) σε μη νοσηλευόμενους**

 - Λεμφοκυτ. υποπληθυσμοί περιφ. Αίματος] **ανά εβδομάδα στις ΜΕΘ**
 - Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων] **άπαξ ή q2w σε νοσηλευόμενους εκτός ΜΕΘ**
 - Φερριτίνη, κορεσμός Tf] **” ”**
 - Επίπεδα ADAMTS13] **?**
-



Σύνοψη των υπολοίπων αιματολογικών ευρημάτων των σχετιζόμενων με τη λοίμωξη από COVID-19

- Ο απόλυτος αριθμός μονοκυττάρων είναι υψηλότερος σε σχέση με τον παρατηρούμενο επί κοινής γρίπης.
- Ο αριθμός μονοκυττάρων είναι σημαντικά υψηλότερος από τους υγιείς, και διαφέρει επίσης αναλόγως της βαρύτητας της λοίμωξης και της εγκατάστασης ή όχι αναπνευστικής ανεπάρκειας.
- Η διαχρονική παρακολούθηση του αριθμού των διεγερμένων μονοκυττάρων με κυτταρομετρία ροής έχει προγνωστική αξία στους ασθενείς με COVID-19 λοίμωξη.
- Λευκοκυττάρωση και ουδετεροφιλία έχουν συνδυαστεί με αυξημένο κίνδυνο εγκατάστασης ARDS, αύξησης των επιπέδων τροπονίνης και αυξημένο κίνδυνο θανάτου.
- Η αύξηση των ηωσινοφίλων μπορεί να είναι δείκτης βελτίωσης της COVID-19 λοίμωξης.
- Τα αρχικά επίπεδα αιμοπεταλίων και οι διακυμάνσεις τους προς τα κάτω έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο θανάτου. Συνεπώς η τακτική παρακολούθηση του επιπέδου των αιμοπεταλίων και των D-διμερών έχει σημαντική προγνωστική αξία.



SARS-CoV-2 Infected Patient: from a Hematologist's Perspective

Firas Kreidieh and Sally Temraz.

ΣΥΝΟΨΗ ΤΩΝ ΥΠΟΛΟΙΠΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ

Criterion	Hematologic Finding
Peripheral Blood Cells	• Lymphopenia and thrombocytopenia/thrombocytosis • Reduced lymphocytes with Increased neutrophils is associated with higher mortality rates
Inflammatory Markers	• "Cytokine storm": markedly increased serum levels of IL-2, IL-6, IL-7, granulocyte colony-stimulating factor, and TNF-alpha • Contribute to apoptosis and lymphoid system atrophy
Endothelial Lung Dysfunction	• Increased vWF, Increased thrombomodulin • Reduced level of ADAMS 13
Coagulopathy	• High levels of D-Dimers associated with greater mortality among patients with sepsis • Association with a high level of pro-inflammatory cytokines
Viral Load	• RNAemia can be considered as a prognostic predictor for cytokine storm and severe or critically ill patients • A significant positive correlation between the SARS-CoV-2 RNA load and IL-2R
Systemic Iron	• Regulates hepcidin production and enhances iron sequestration in macrophages • Hyperferritinemia not a common feature of COVID-19, unlike patients with typical HLH

