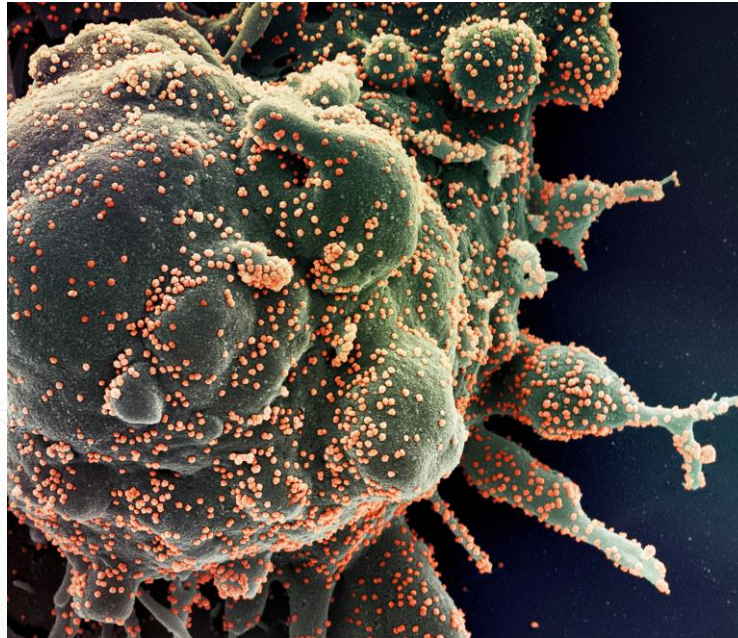


# Διαταραχές των αιματολογικών παραμέτρων και επιπλοκές από το αιμοποιητικό σύστημα, σχετιζόμενες με λοίμωξη από COVID-19

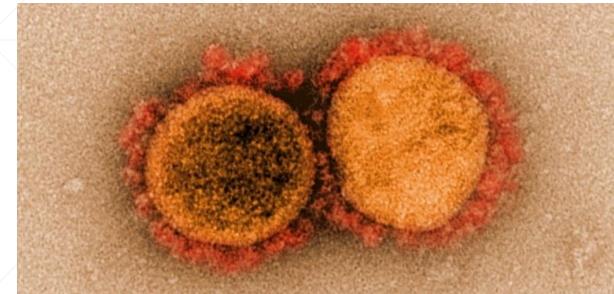


**Αργύρης Συμεωνίδης**  
**Καθηγητής Παθολογίας – Αιματολογίας Πανεπιστημίου Πατρών**  
**Διευθυντής Αιματολογικού Τμήματος Παθολογικής Κλινικής**





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



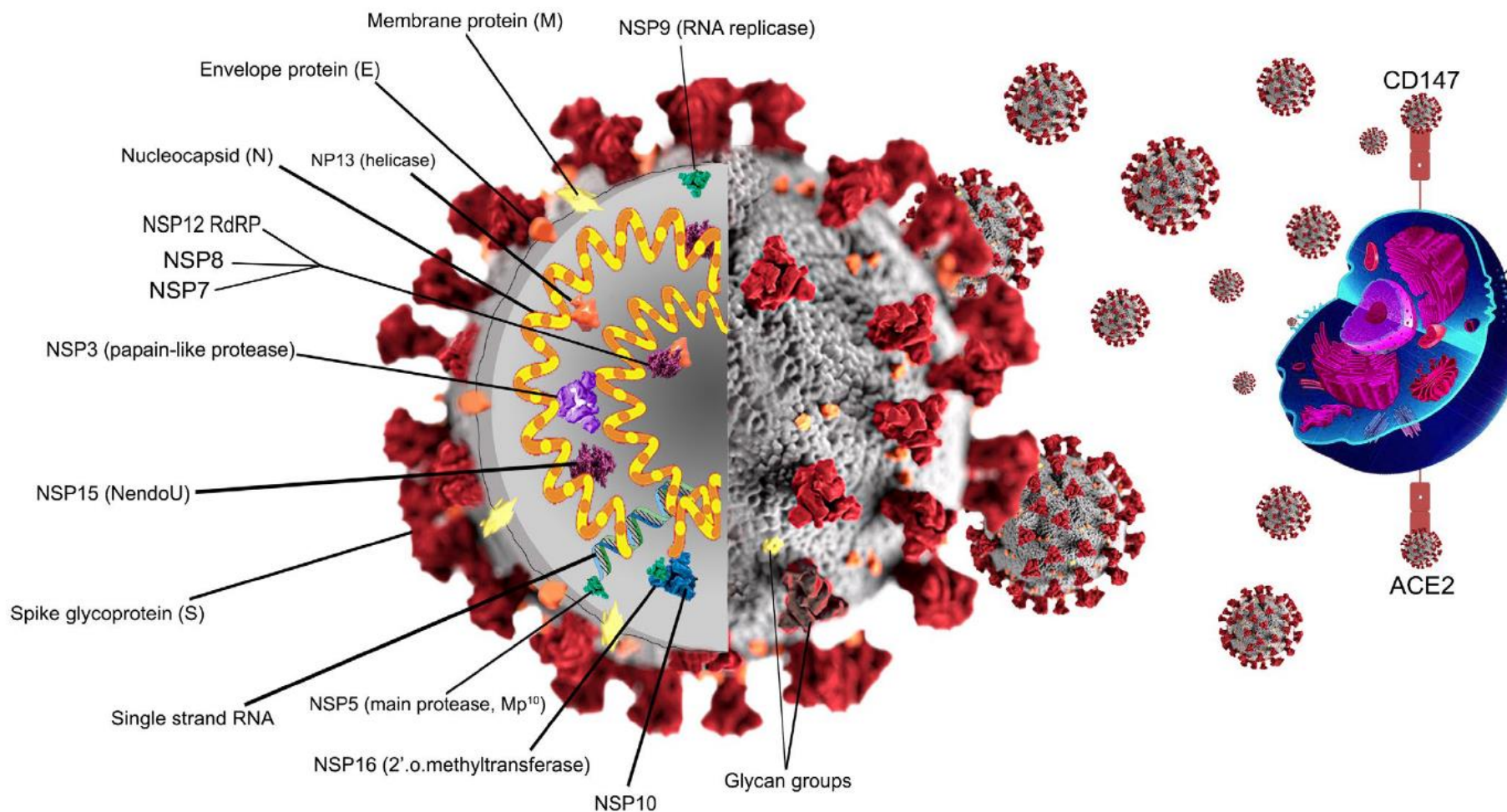
- Η λοίμωξη από SARS-CoV-2 είναι μία συστηματική νόσος, που επηρεάζει πλείστα όργανα και συστήματα. Επιπλέον του αναπνευστικού συστήματος προσβάλλονται:
  - Γαστρεντερικός βλεννογόνος
  - Ηπαρ
  - Ορογόνοι χιτώνες (περικάρδιο, υπεζωκός, περιτόναιο)
  - Σιελογόνοι αδένες
  - Νεφρικό σπείραμα / ουροφόρο 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 Shahri<sup>1</sup> | Hamid R. Niazkar<sup>2</sup> | Fariba Rad<sup>3,4</sup>

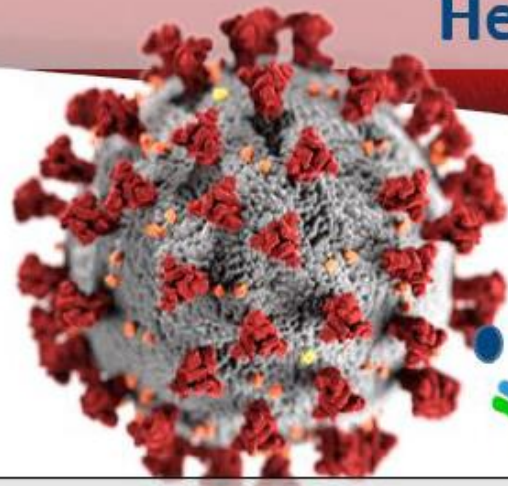


Είσοδος του COVID-19 στα κύτταρα από δύο μεμβρανικές οδούς:

ACE2 και CD147

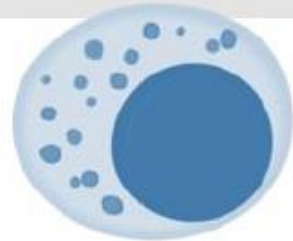


# Hematologic findings in COVID-19 patients



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

2. Lymphopenia and neutrophilia



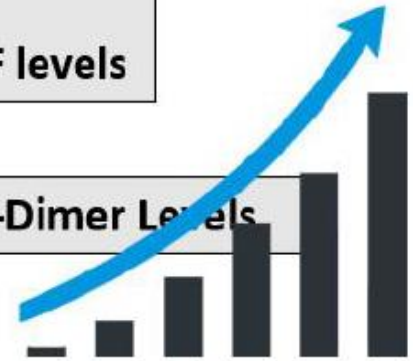
3. Morphological abnormalities of lymphocytes, platelets, neutrophils

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

26

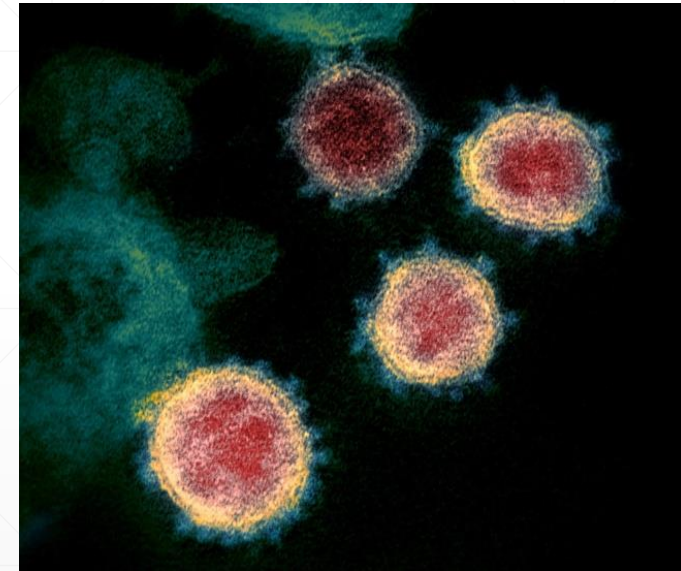
Fe





## 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 - κρουσφαιριναιμία
- 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,<sup>1,2</sup> Nathan T. Connell, MD, MPH,<sup>2,3,Ⓞ</sup> Elisabeth M. Battinelli, MD, PhD,<sup>2,3,Ⓞ</sup> Jean M. Connors, MD,<sup>2,3</sup> Geoffrey Fell, MS,<sup>4</sup> and Annette S. Kim, MD, PhD<sup>1,2</sup> *Am J Clin Pathol* 2020;XX:1-12

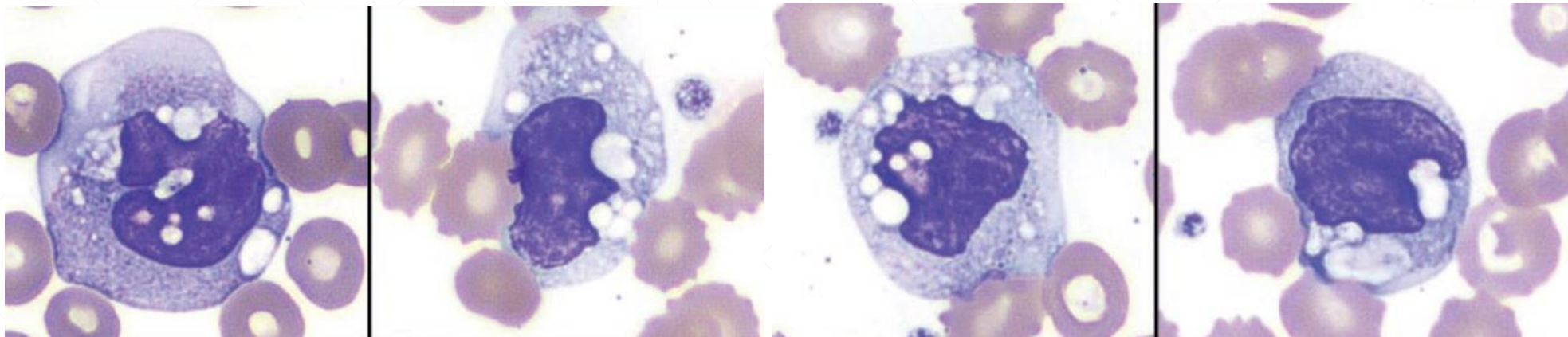
## Demographic, Laboratory, CBC, and Morphology Parameters in ICU and Non-ICU COVID-19–Positive Patients

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



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

Olga Pozdnyakova, MD, PhD,<sup>1,2</sup> Nathan T. Connell, MD, MPH,<sup>2,3,\*</sup> Elisabeth M. Battinelli, MD, PhD,<sup>2,3,\*</sup> Jean M. Connors, MD,<sup>2,3</sup> Geoffrey Fell, MS,<sup>4</sup> and Annette S. Kim, MD, PhD<sup>1,2</sup>



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 <sup>a</sup>
MO vacuolization, %	5	34	21	30	0.21	<b>.0051</b>
LY vacuolization, %	12	27	22	29	0.59	.2322
Atypical LY, %	13	26	36	15	0.21	<b>.0006</b>
Large granular LY, %	4	35	9	42	0.53	.328
Myeloid left-shift, %	26	13	20	31	3.1	<b>.0109</b>
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,<sup>1,2</sup> Nathan T. Connell, MD, MPH,<sup>2,3,\*</sup> Elisabeth M. Battinelli, MD, PhD,<sup>2,3,\*</sup> Jean M. Connors, MD,<sup>2,3</sup> Geoffrey Fell, MS,<sup>4</sup> and Annette S. Kim, MD, PhD<sup>1,2</sup>

## 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 <sup>a</sup>
Demographic and inflammatory parameters, means			
Age, y ←	71.35	59.42	→ <b>.0065</b>
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 <sup>9</sup> /L	9.47	10.28	.6103
Hb, g/L	101.0	110.0	.1438
Platelets, × 10 <sup>9</sup> /L	186.05	228.19	.2178
ANC, × 10 <sup>9</sup> /L	8.23	8.39	.9144
ALC, × 10 <sup>9</sup> /L ←	0.54	0.90	→ <b>.0495</b>
AMoC, × 10 <sup>9</sup> /L	0.42	0.51	.6991
AIGC, × 10 <sup>9</sup> /L	0.20	0.29	.4776
nRBC, × 10 <sup>9</sup> /L	0.67	0.59	.8299

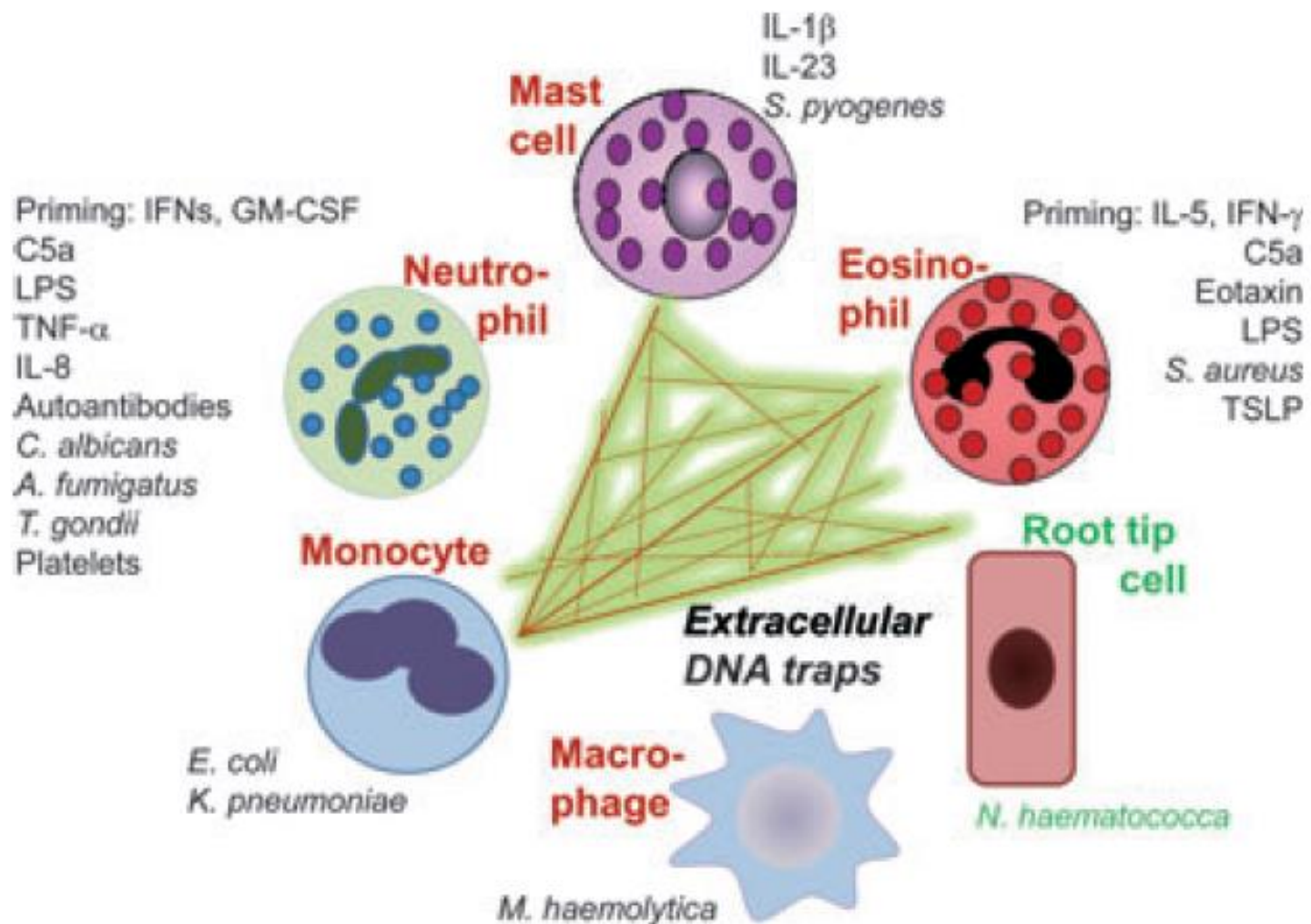




# Extracellular DNA traps in allergic, infectious, and autoimmune diseases

*Allergy* 2013; DOI: 10.1111/

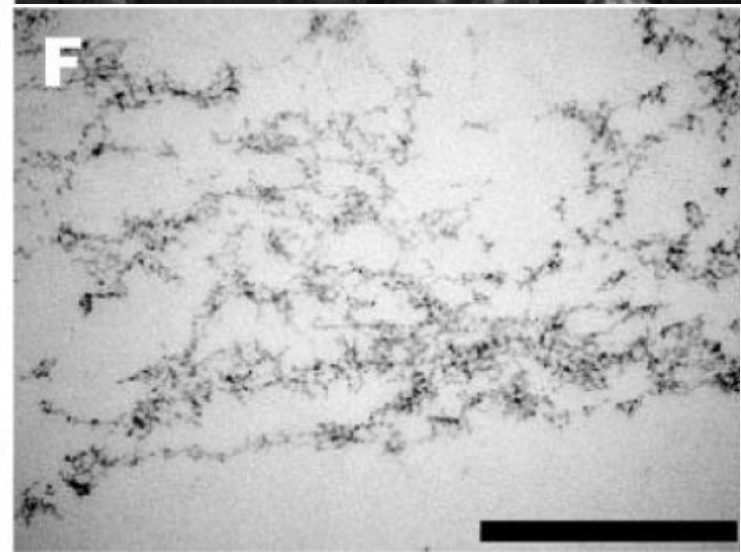
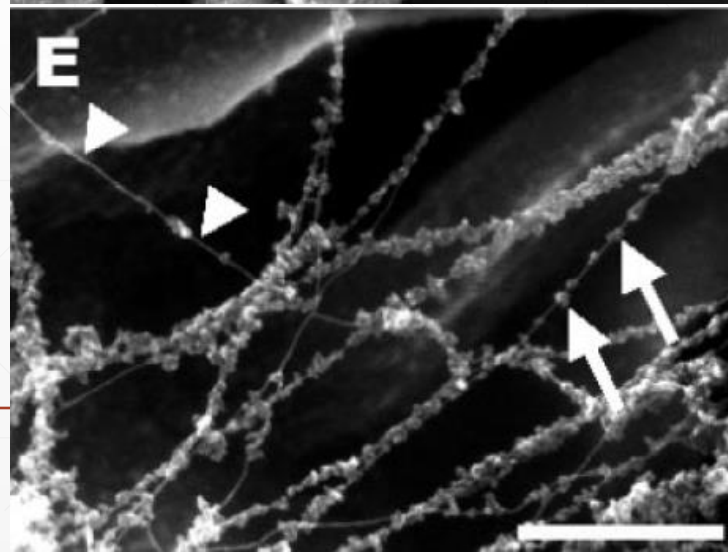
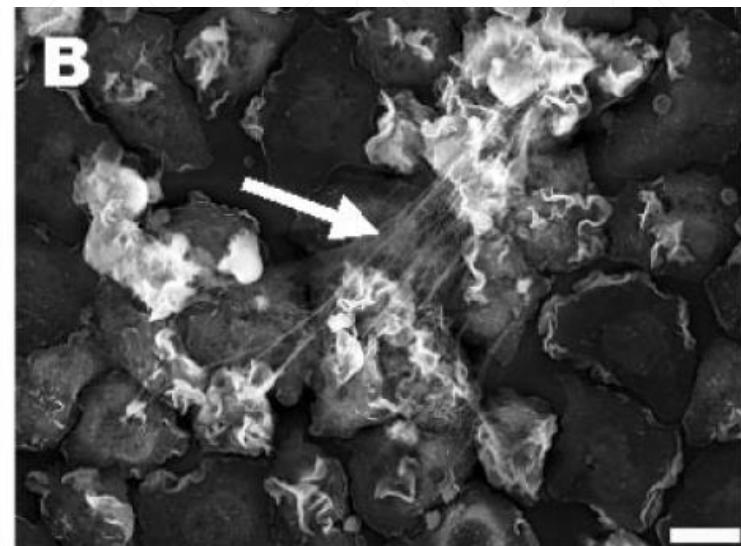
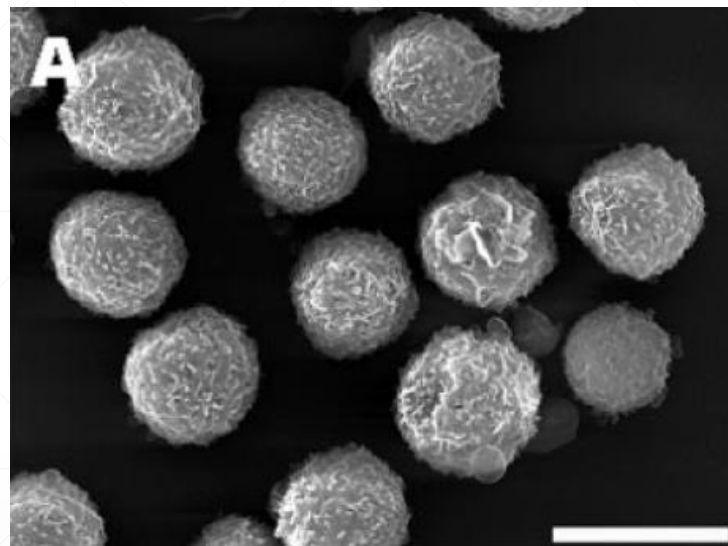
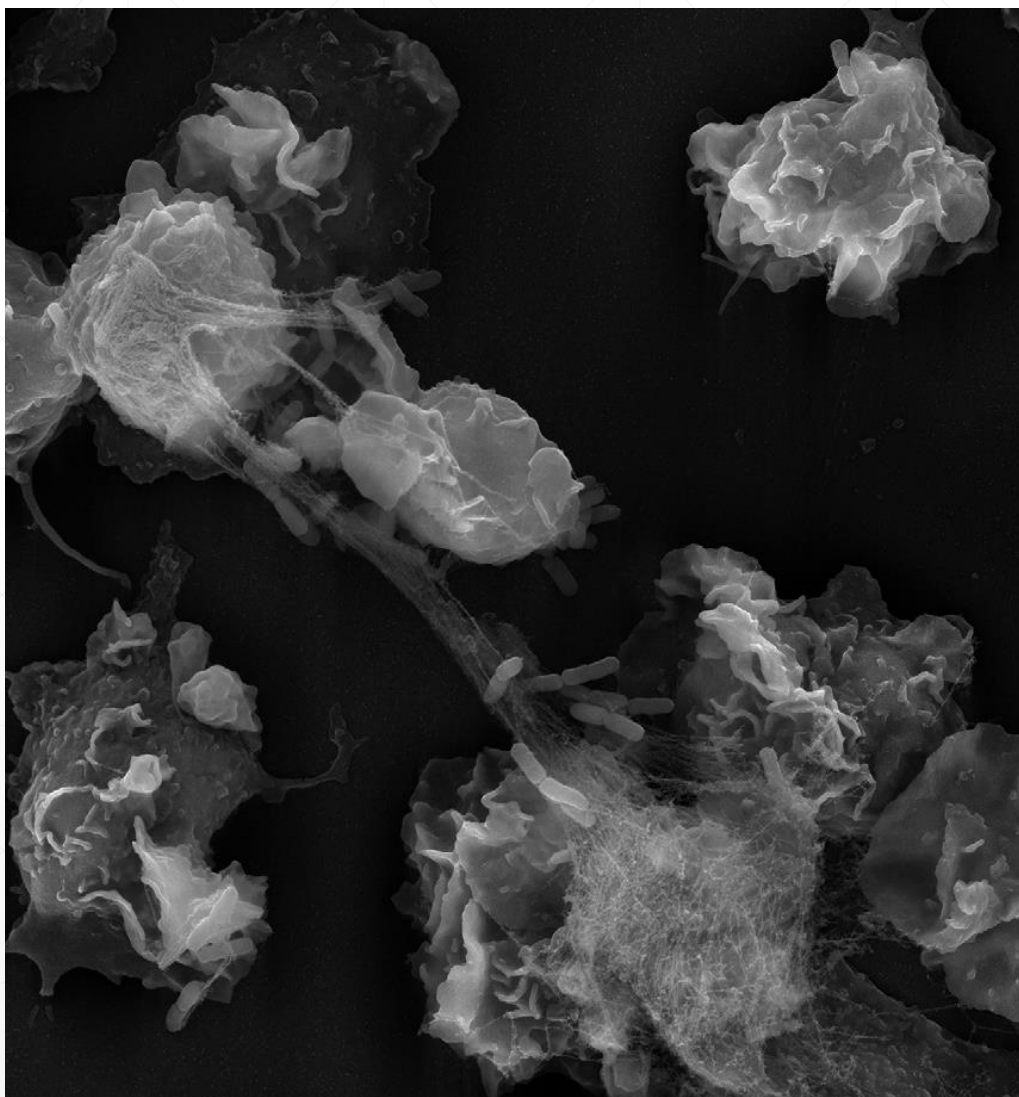
D. Simon<sup>1</sup>, H.-U. Simon<sup>2</sup> & S. Yousefi<sup>2</sup>





# Ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα: Ένα δίκτυο μαχαίρι

Εξωκυττάρια παγίδες των ουδετεροφίλων (Neutrophil Extracellular Traps)

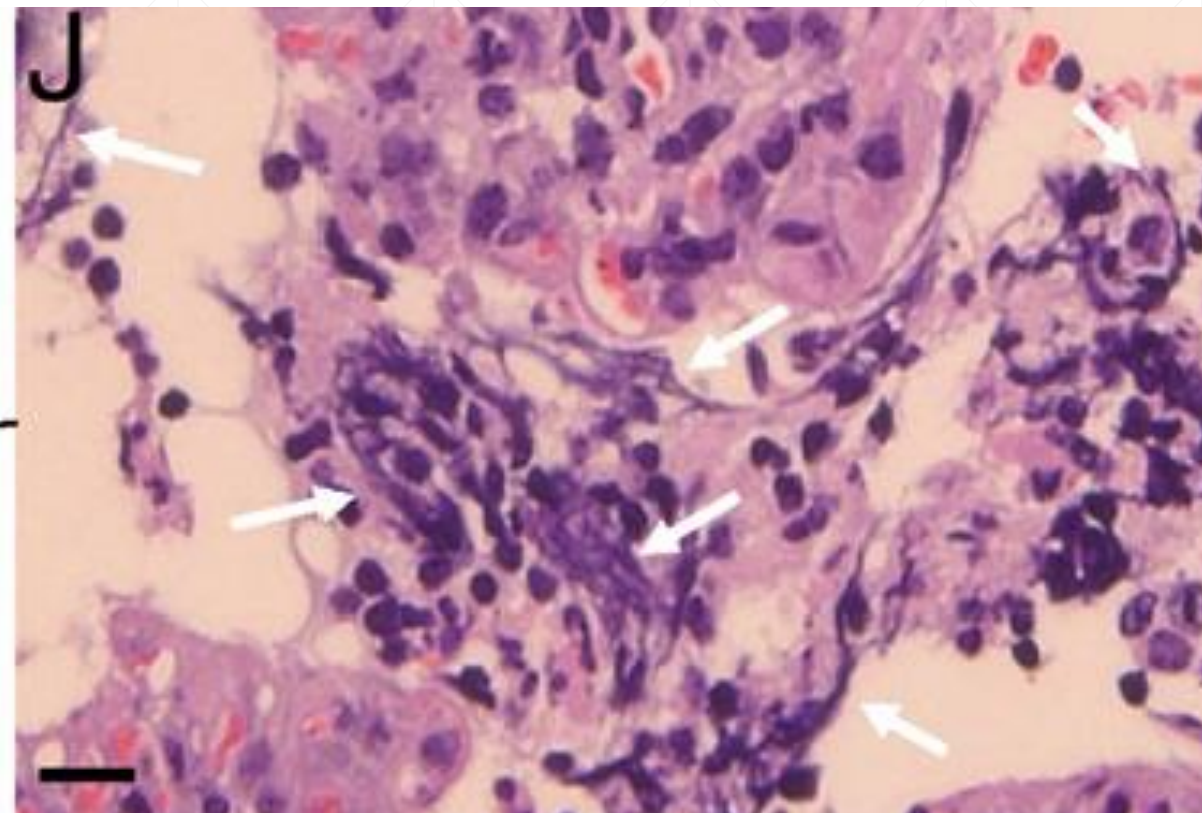
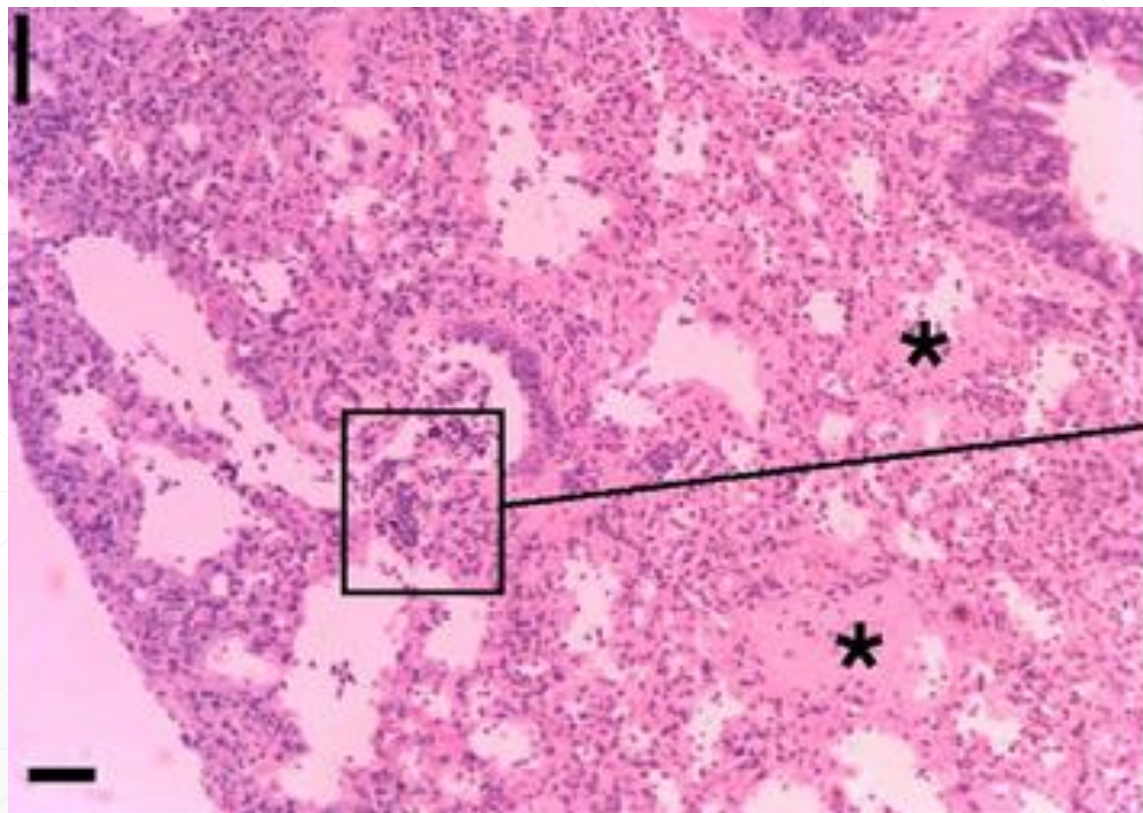






# Excessive Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps Contribute to Acute Lung Injury of Influenza Pneumonitis

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



- Ιστοπαθολογικές βάλεις 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 εξωκυττάριων παγίδων των ουδετεροφίλων στα τελικά βρογχιόλια καθώς διανοίγονται σε κυψελίδες (λευκά βέλη).



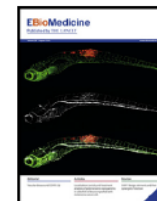


ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

EBioMedicine

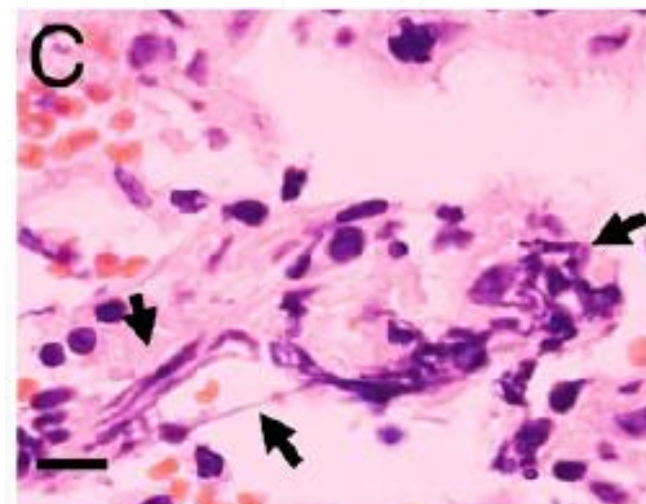
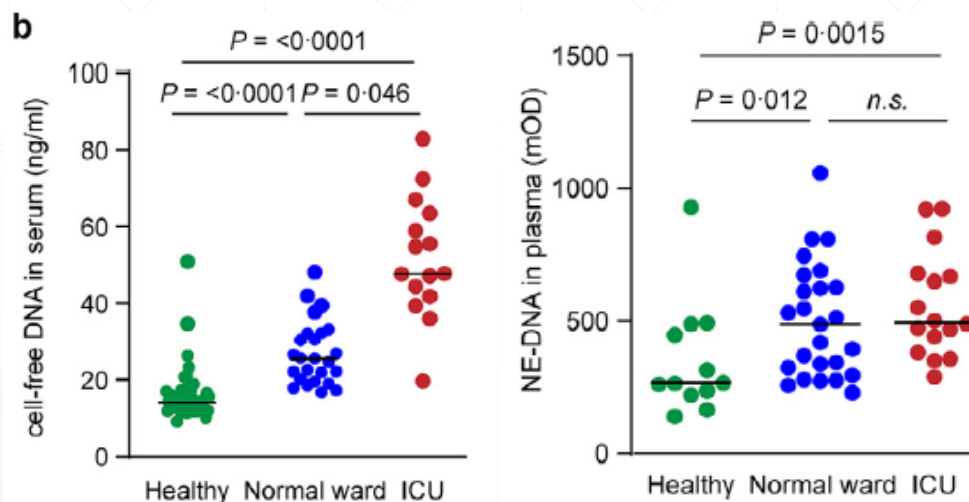
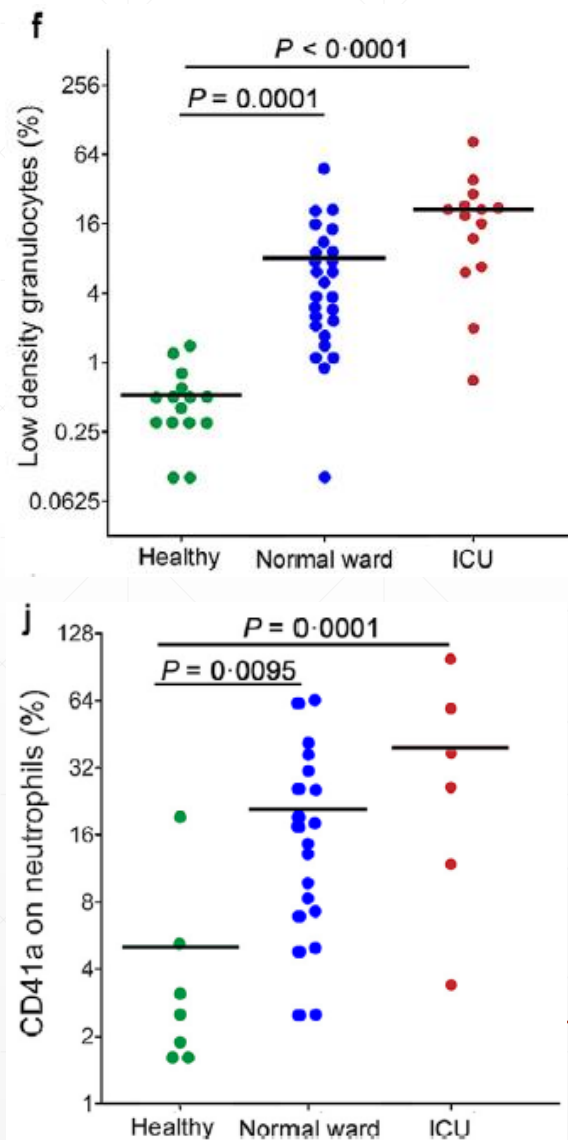
journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ebiom](http://www.elsevier.com/locate/ebiom)



Research paper

## Vascular occlusion by neutrophil extracellular traps in COVID-19

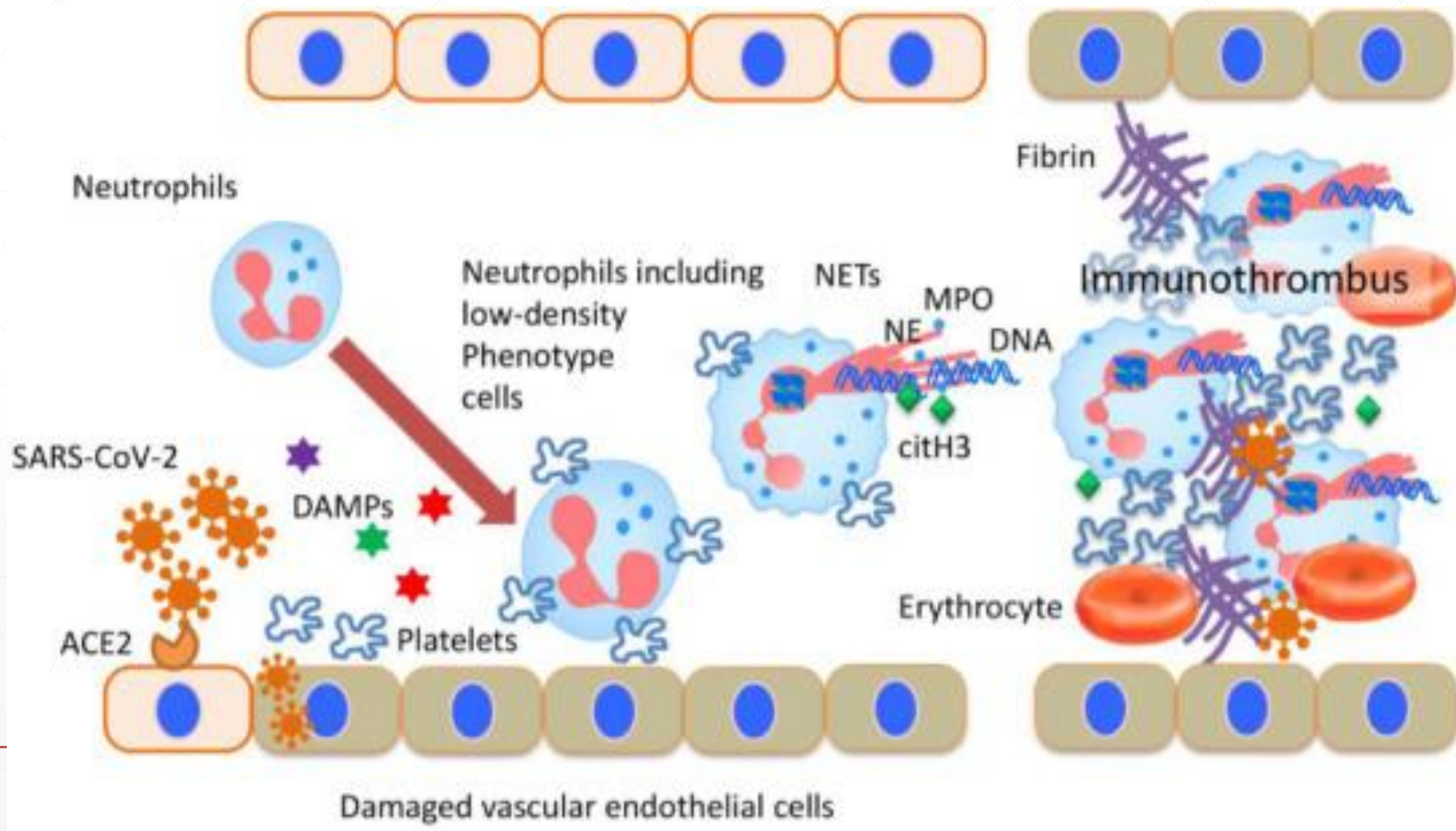
Moritz Leppkes<sup>a,j,1,\*</sup>, Jasmin Knopf<sup>b,j,1</sup>, Elisabeth Naschberger<sup>c</sup>, Aylin Lindemann<sup>a,j</sup>, Jeeshan Singh<sup>b,j</sup>, Irmgard Herrmann<sup>b</sup>, Michael Stürzl<sup>c</sup>, Léonie Staats<sup>a,j</sup>, Aparna Mahajan<sup>b,j</sup>, Christine Schauer<sup>b,j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



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



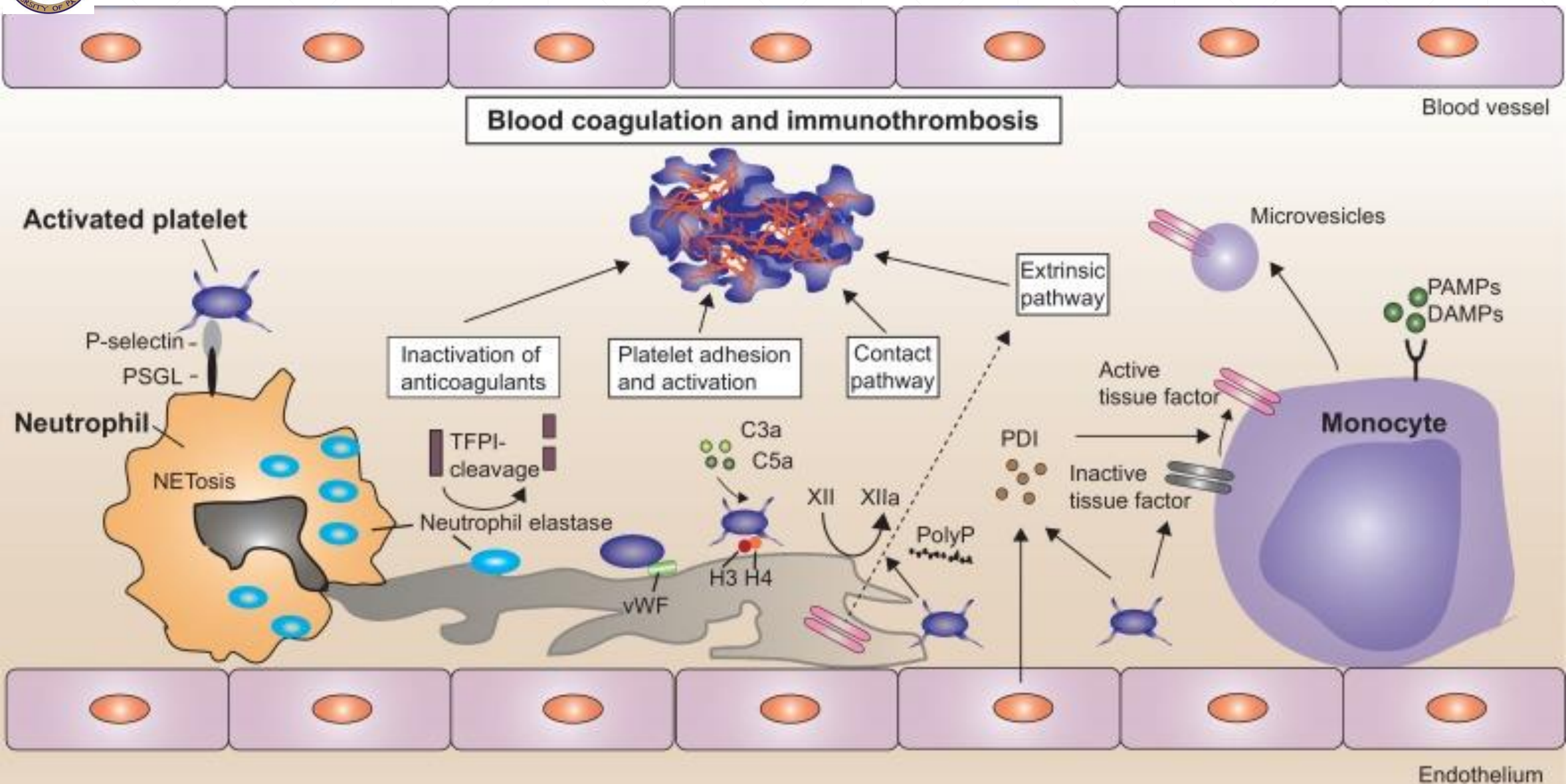
# Ανοσοθρόμβωση προκαλούμενη από τον ιό SARS-COV2







# Ενδαγγειακή πήξη και ανοσοθρόμβωση στην COVID19 λοίμωξη







# Ο σχηματισμός ανοσοθρόμβων στοχεύει στον περιορισμό της ιστικής διασποράς ενός μικροοργανισμού

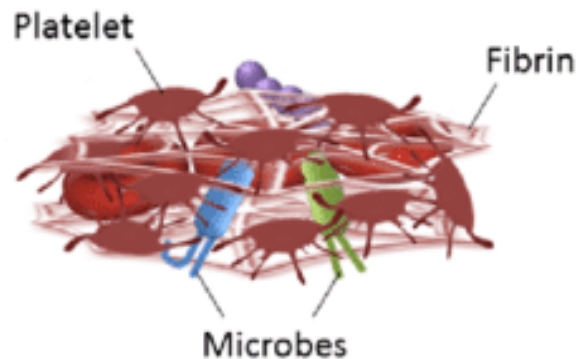
Μηχανισμοί ανάσχεσης της διασποράς μικροοργανισμών με τους ανοσοθρόμβους

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

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

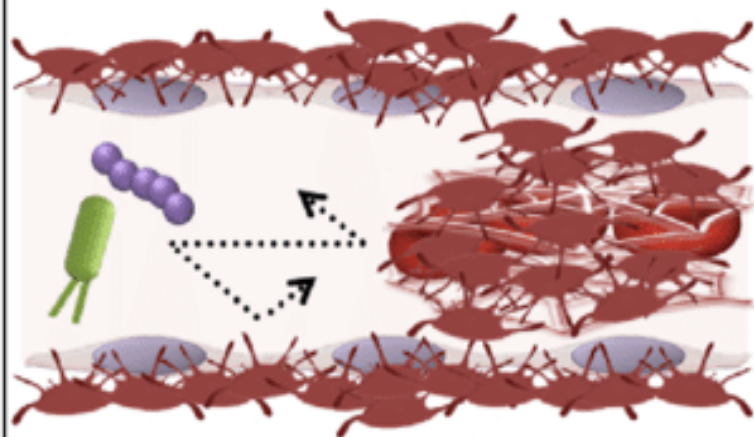
(3) Το ινωδογόνο το ινώδες και τα προϊόντα διάσπασής του **προσελκύουν και ενεργοποιούν ουδετερόφιλα και μακροφάγα**, που ενορχηστρώνουν ανοσιακές αντιδράσεις εναντίον των παθογόνων μικροοργανισμών στα σημεία της λοίμωξης, και

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



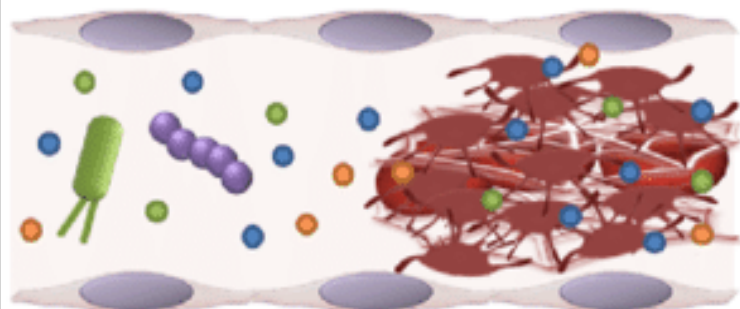
Containment

(1)



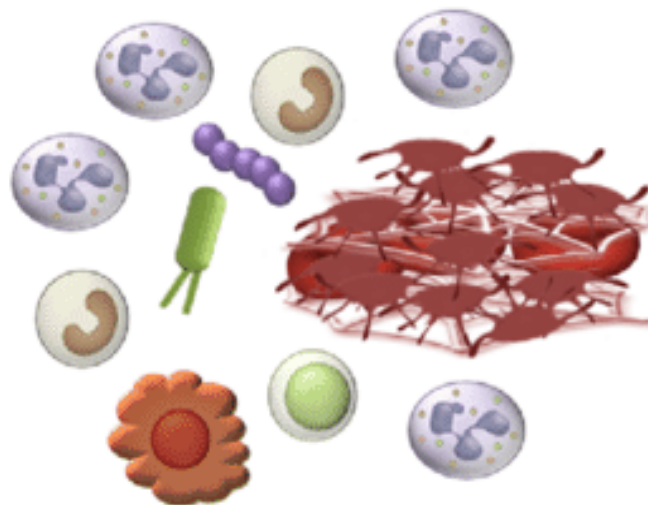
Barricade

(2)



Compartmentalization

(4)






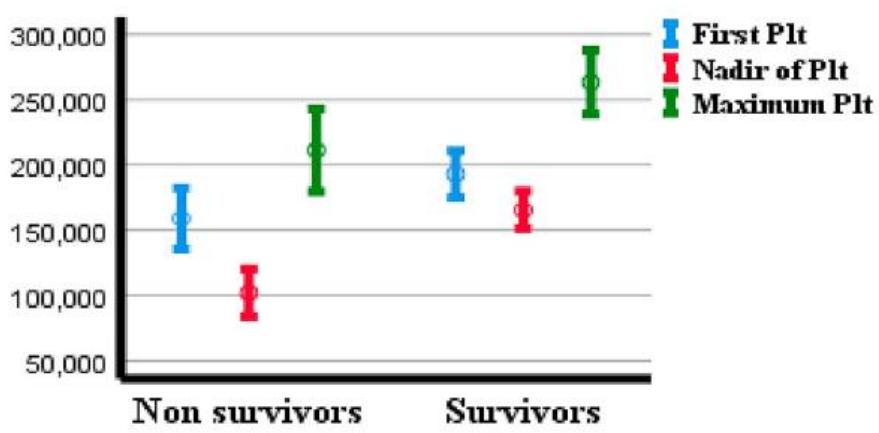
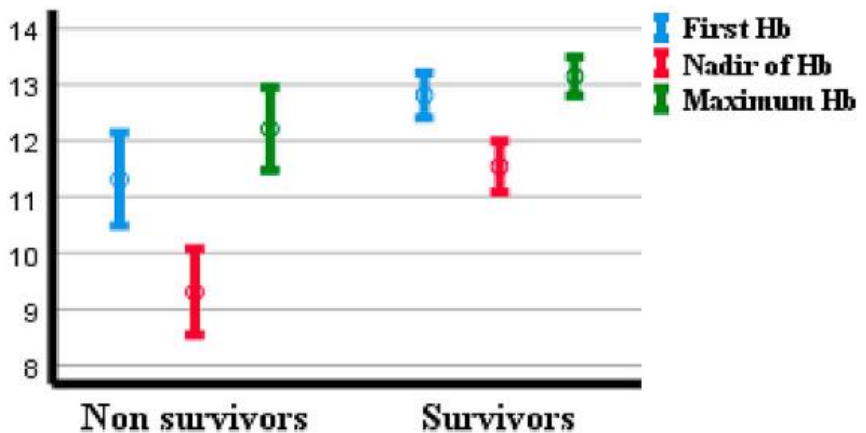
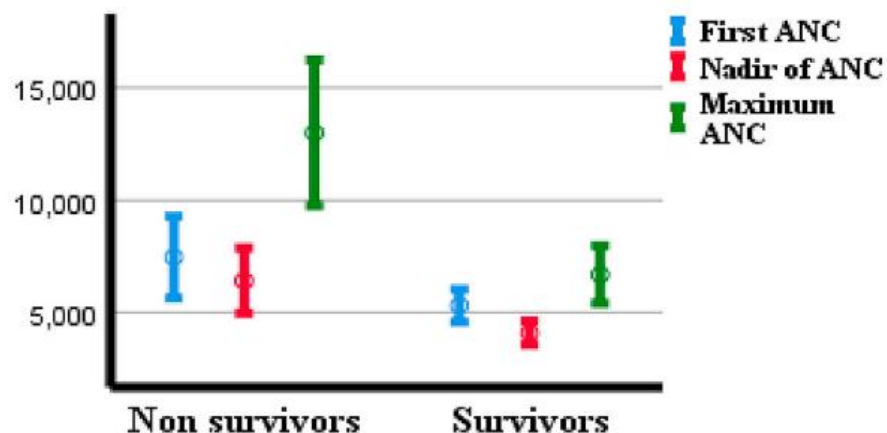
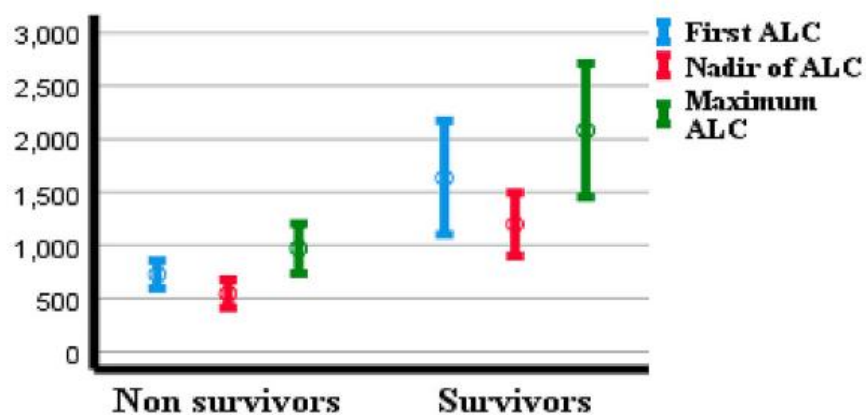
Recruitment

(3)



## 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 επειπέδων 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.





Review Article

[www.mjhid.org](http://www.mjhid.org) Mediterr J Hematol Infect Dis 2020; 12; e2020078

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

Firas Kreidieh and Sally Temraz.

### ΣΥΝΟΨΗ ΤΩΝ ΥΠΟΛΟΙΠΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ

Criterion	Hematologic Finding
<b>Peripheral Blood Cells</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lymphopenia and thrombocytopenia/thrombocytosis</li><li>• Reduced lymphocytes with Increased neutrophils is associated with higher mortality rates</li></ul>
<b>Inflammatory Markers</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• "Cytokine storm": markedly increased serum levels of IL-2, IL-6, IL-7, granulocyte colony-stimulating factor, and TNF-alpha</li><li>• Contribute to apoptosis and lymphoid system atrophy</li></ul>
<b>Endothelial Lung Dysfunction</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Increased vWF, Increased thrombomodulin</li><li>• Reduced level of ADAMS 13</li></ul>
<b>Coagulopathy</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• High levels of D-Dimers associated with greater mortality among patients with sepsis</li><li>• Association with a high level of pro-inflammatory cytokines</li></ul>
<b>Viral Load</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• RNAemia can be considered as a prognostic predictor for cytokine storm and severe or critically ill patients</li><li>• A significant positive correlation between the SARS-CoV-2 RNA load and IL-2R</li></ul>
<b>Systemic Iron</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Regulates hepcidin production and enhances iron sequestration in macrophages</li><li>• Hyperferritinemia not a common feature of COVID-19, unlike patients with typical HLH</li></ul>

