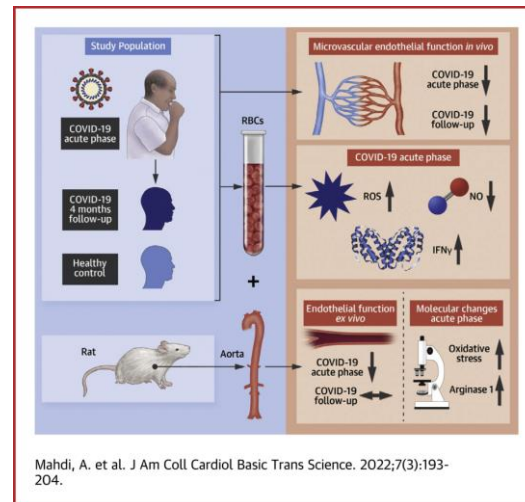


Have You Noticed the Changes of Red Blood Cells in COVID-19?

HemaBook Chapter 8

mindray



ΜΕΛΕΤΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ COVID-19 ΛΟΙΜΩΞΗ ΚΑΙ ΑΜΕΣΗ (DAT) ΘΕΤΙΚΗ

Α. Ρουμेलιώτη 1, Α. Πουλιάκης 2, Α. Μανάκα 8, Ε. Γρούζη 4, Α. Σουράβλα 7, Π. Κουτσογιάννη 8, Δ. Καλαντζής 2, Σ. Βαλσάμη 3, Μ. Πολίτου 3, Ε. Γαβριηλάκη 5, Α. Κοτανίδου 6, Σ. Κοκόρη 2

1 Τμήμα Παθοφυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

2 Αιματολογικό Εργαστήριο - Αιμοδοσία, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

3 Αιματολογικό Εργαστήριο - Αιμοδοσία, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

4 Αιμοδοσία Γενικό Νοσοκομείο «Άγιος Σάββας» Αθήνα

5 Αιματολογικό τμήμα, Νοσοκομείο Γ. Παπανικολάου, Θεσσαλονίκη

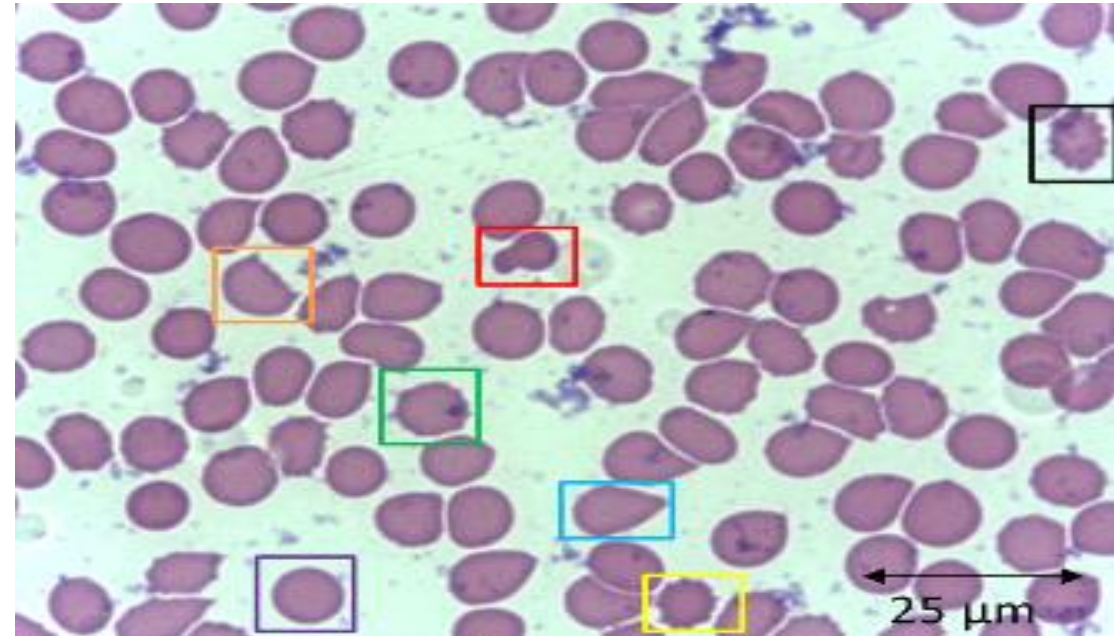
6 Α' Τμήμα Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική Σχολή Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Ευαγγελισμός

7 Αιματολογική και Λεμφωμάτων κλινική, Μονάδα μεταμόσχευσης Μυελού των οστών, Γενικό Νοσοκομείο Ευαγγελισμός, Αθήνα

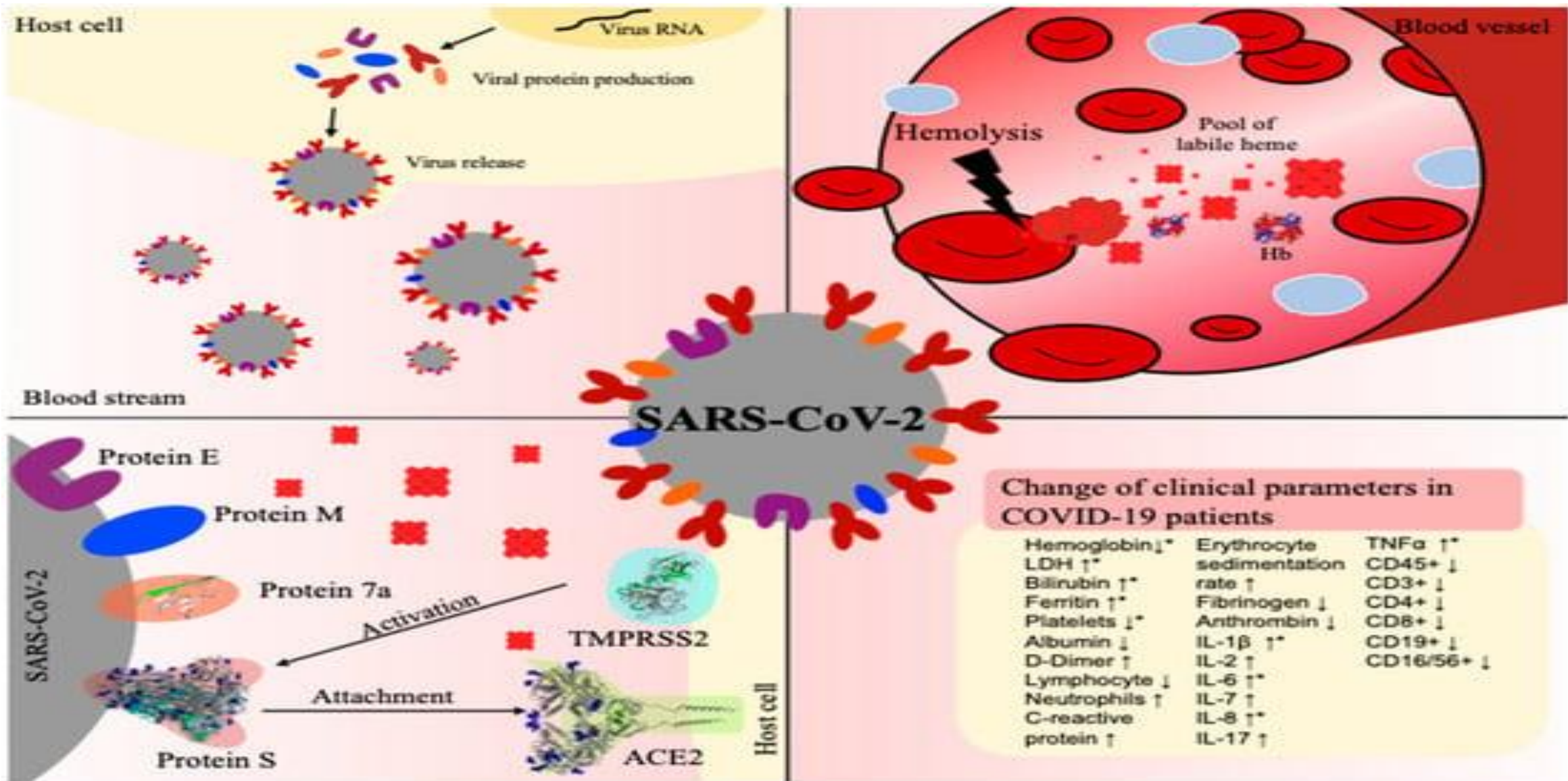
8 Αιμοδοσία, Γενικό Νοσοκομείο Ευαγγελισμός, Αθήνα

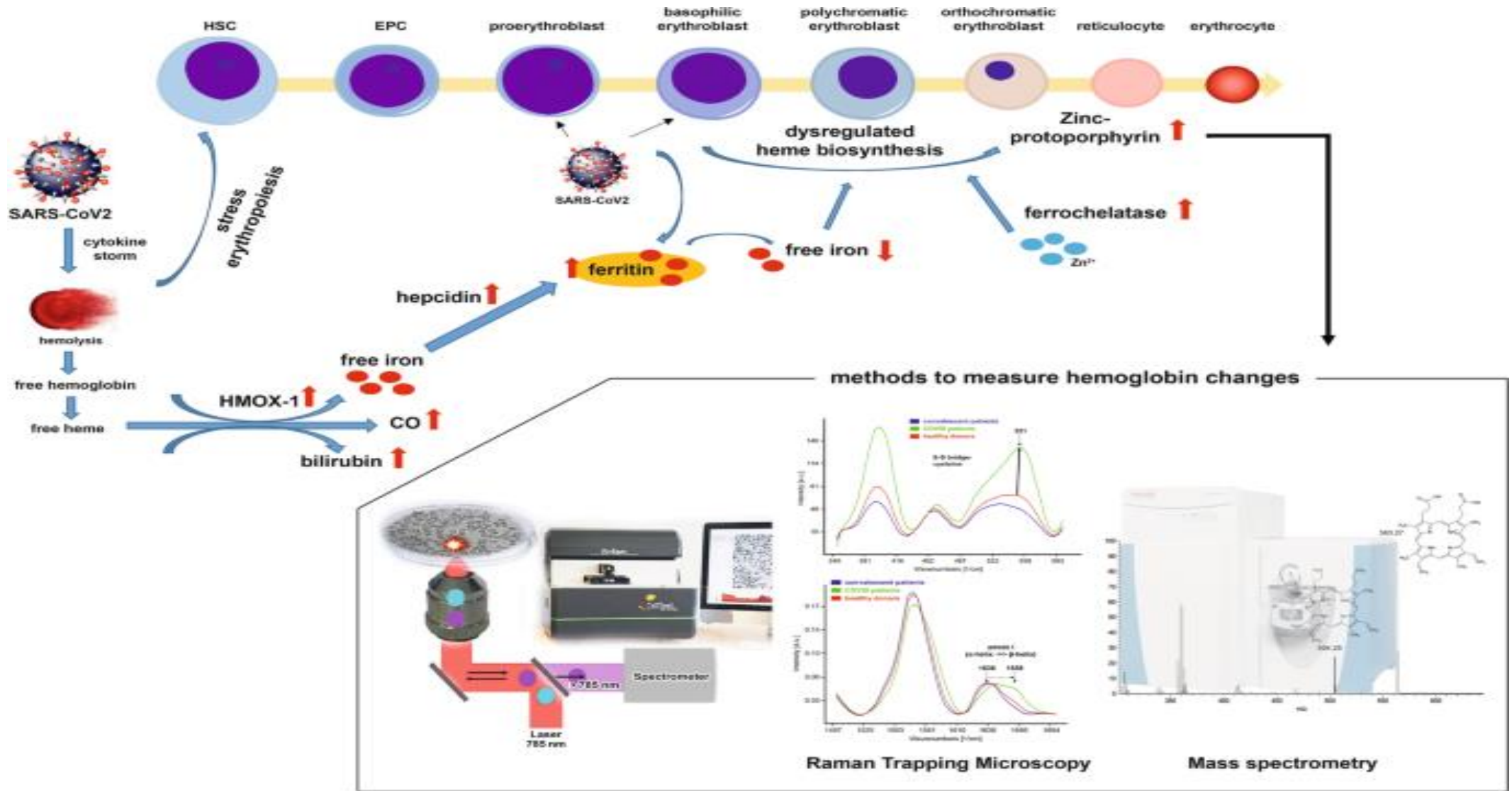
Ερυθρό αιμοσφαίριο στη Covid 19 λοίμωξη

- Ο ιός αυτός εξαπλώνεται γρήγορα και προκαλεί μια σειρά από επιπλοκές τόσο άμεσες, όσο και μακροπρόθεσμες, για τις οποίες υπάρχει εκτενής βιβλιογραφία και σειρά μελετών.
- Η επίδραση της λοίμωξης COVID-19 στο ερυθρό αιμοσφαίριο είναι ένα πολυπαραγοντικό θέμα

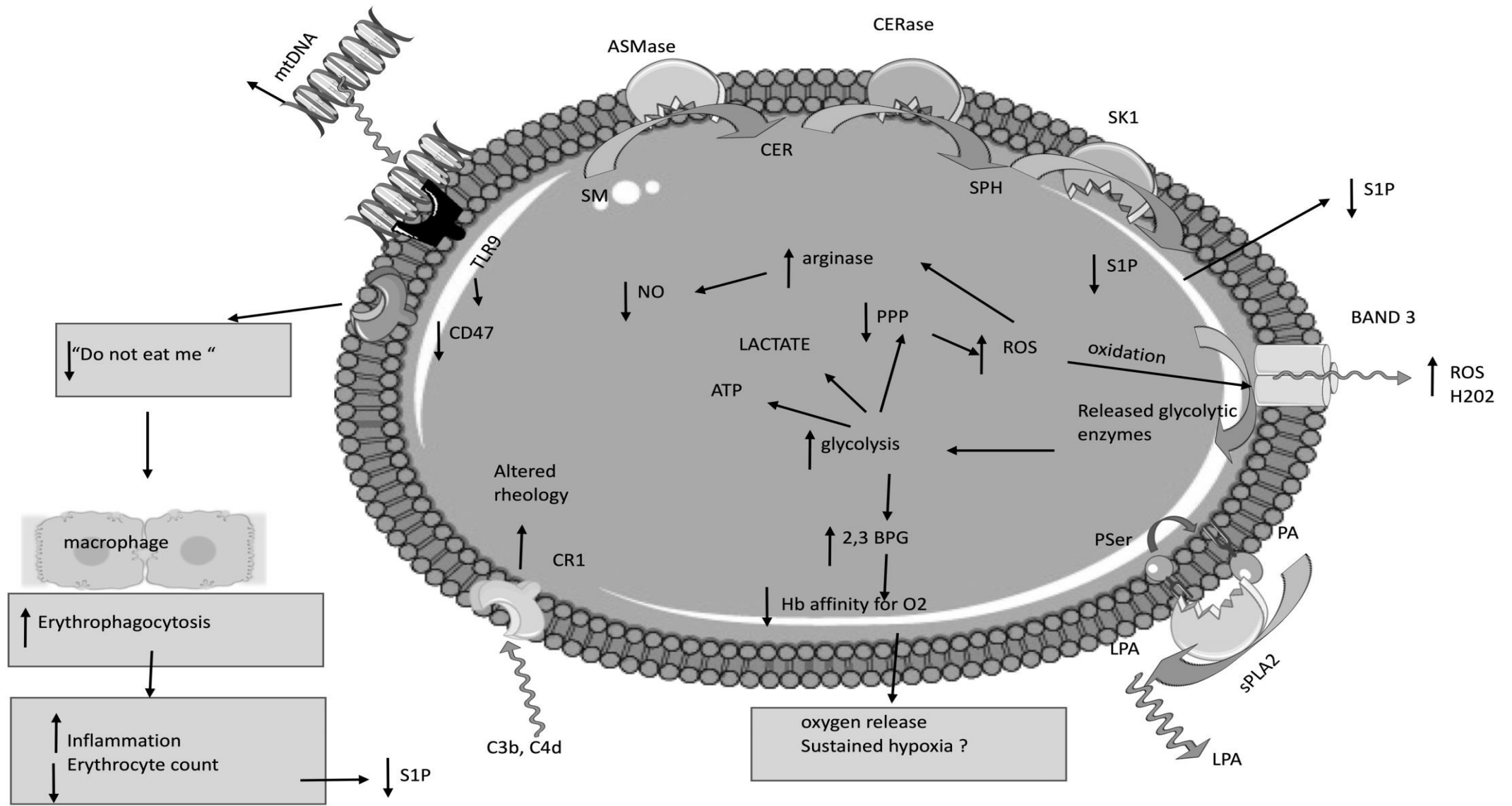


Dysregulation in erythrocyte dynamics caused by Covid infection: possible role in shuffling the homeostatic puzzle during COVID-19. Michelle Mendanha Mendonça et al





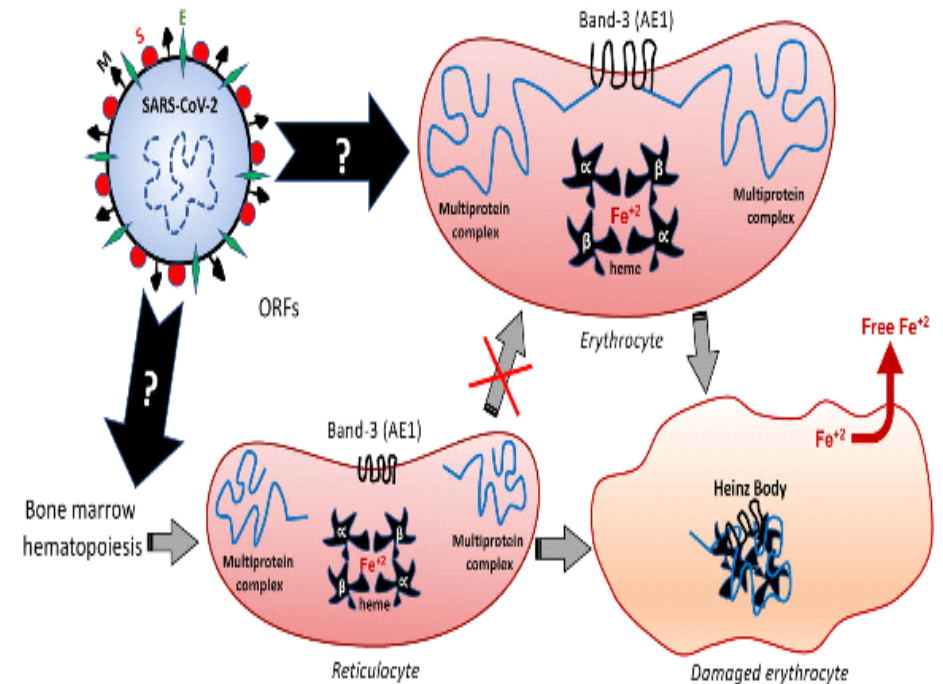
SARS-CoV-2 Infects Red Blood Cell Progenitors and Dysregulates Hemoglobin and Iron Metabolism. Kronstein-Wiedemann R, et al. Stem Cell Rev Rep. 2022 Jun;18(5):1809-1821.



Red Blood Cell Malfunction in COVID-19: Molecular Mechanisms and Therapeutic Target ,Charalampos P. et al

Ερυθρό αιμοσφαίριο στη λοίμωξη COVID-19

- Αύξηση οξειδωτικού στρες, ROS
- Αποσταθεροποίηση μεμβράνης ερυθροκυττάρου, αύξηση RDW, διαταραχή στη μορφολογία
- Η υποξία και το στρες οδηγεί σε αύξηση της ερυθροποιητίνης, αυξημένη ερυθροποίηση, όμως έχουμε τελικά δυσερυθροποίηση και καταστροφή των ερυθρών-αιμόλυση



Hypothetical feedback loop oxidative mechanism resulting in, and from, erythrocyte death (Dysregulation in erythrocyte dynamics caused by SARS-CoV-2 infection: possible role in shuffling the homeostatic puzzle during COVID-19)

Ανοσολογικής αρχής αναιμία στη λοίμωξη COVID-19

➤ τι προκαλείται από τον ιό SARS-CoV-2:

σημαντική φλεγμονώδης διέγερση

πολυκλωνική διέγερση των B λεμφοκυττάρων

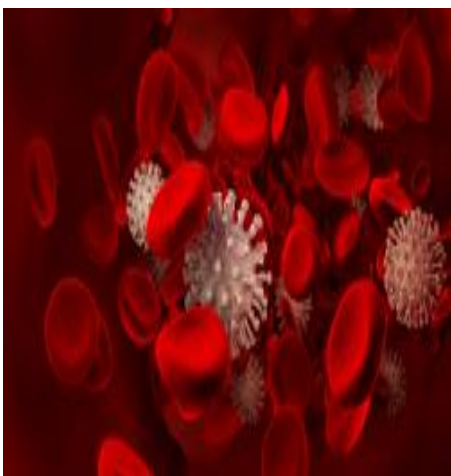
➤ τα αντισώματα που επικαλύπτουν τα RBC, υπεύθυνα για (+)DAT, στοχεύουν **κρυπτικά αντιγόνα** (potential loss of self tolerance)

➤ Μοριακός μιμητισμός : **δομική ομοιότητα** ανάμεσα στην πρωτεΐνη Spike του ιού με την ANK-1 στα ερυθρά αιμοσφαίρια (potential cross-reactivity)

Παρούσα Μελέτη



- ❑ Αναδρομική μελέτη 136 ασθενών που έχουν νοσήσει με λοίμωξη COVID-19, νοσηλεύτηκαν στο Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός» και στους οποίους στάλθηκε ομάδα αίματος, άμεση και έμμεση Coombs στο εργαστήριο της αιμοδοσίας
- ❑ Λοίμωξη τεκμηριωμένη με μοριακό έλεγχο PCR
- ❑ Διάστημα μελέτης: 1/1/2020-31/12/2021
- ❑ Συνολικά καταμετρήθηκαν στο σύστημα EMRORA 3437 ασθενείς με λοίμωξη COVID-19



Στοιχεία Coombs: Αιμοδοσία νοσοκομείου «Ευαγγελισμός»/ MEDILAB
Health information system: EMRORA
Στατιστική ανάλυση: Αβραάμ Πουλιάκης

Σκοπός μελέτης

- Μελέτη της Covid 19 λοίμωξης με την **εκδήλωση αναιμίας**, με τη **βαρύτητα της αναιμίας** και με την **ανάγκη μεταγγίσεων**, με τη **βαρύτητα της λοίμωξης** και **την κλινική πορεία** του ασθενούς σε ασθενείς με θετική DAT.

Μεταβλητές που καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης

1. First and last name
2. HIS ID
3. Birth date
4. Gender
5. Age
6. Date of COVID-19
7. WBC on admission
8. NEU on admission
9. LYMPH on admission
10. Hb on admission
11. RDW SD fl on admission
12. RDW CV% on admission
13. MCV on admission
14. PLT on admission
15. LDH on admission
16. Bilirubin on admission
17. Elevated muscle enzymes on admission
18. CRP on admission
19. PCT on admission
20. Prolonged aPPT on admission
21. D-D on admission
22. D-D elevated on admission
23. Fibrinogen on admission
24. Ferritin on admission
25. DAT (Positive/negative)
26. DAT (detailed)
27. IAT (detailed)
28. Date of DAT
29. WBC on day of DA
30. NEU on day of DAT
31. LYMPH on day of DAT
32. PLT day of DAT
33. HB on day of DAT
34. RDW SD fl on day of DAT
35. RDW CV% on day of DAT
36. MCV on day of DAT
37. ΔΕΚ % on day of DAT
38. LDH on day of DAT
39. Bili on day of DAT
40. DAT 2 (detailed)
41. Date of DAT 2
42. DAT 3 (detailed)
43. Date of DAT 3
44. Bloodgroup
45. Rhesus
46. Bloodgroup
47. Rhesus phenotype
48. Transfusion
49. Transfusion
50. Hb on discharge
51. Medical history
52. Commorbidity Smoking
53. Commorbidity Hypertension
54. Commorbidity Afibrillation
55. Commorbidity Heart
56. Commorbidity Thyroid
57. Commorbidity Diabetes
- 58.. Commorbidity Lipid
59. Commorbidity Thrombosis
60. Commorbidity Blood
61. Commorbidity Lung
62. Commorbidity Renal
63. Commorbidity Other
64. Pulmonary imaging
65. Pulmonary imaging findings
66. Pulmonary imaging findings
67. Pulmonary imaging findings (Y/N)
68. Length of hospital stay (days)
69. Patients on endotracheal intubation
70. COVID 19 Therapy
71. Outcome
72. Mortality at 30 d
73. Autoantibodies
74. Vaccination
75. Date of Vaccine
76. Comments

Δημογραφικά χαρακτηριστικά και ιατρικό ιστορικό του πληθυσμού της μελέτης

Demographic and medical history	Measure
Number of patients	N=136
Age (median, Q1-Q3)	69.5 (58.9 - 76.7)
Gender	
Female	63 (46.3%)
Male	73 (53.7%)
Comorbidities	123 (90.44%)
Smoking	26 (19.7%)
Hypertension	53 (40.15%)
Atrial fibrillation	7 (5.3%)
Heart disease	22 (16.67%)
Thyroid disease	14 (10.61%)
DiabetesTyp 2	31 (23.48%)
Lipid disease	27 (20.45%)
Thrombosis history	5 (3.79%)
Lung issues	11 (8.33%)
Renal diseases	13 (9.85%)
Other comorbidities	73 (55.3%)
COVID-19 vaccinated	6 (4.7%)
ABO	
A	59 (44.4%)
AB	6 (4.5%)
B	17 (12.8%)
O	51 (38.4%)
Rhesus	
Negative	19 (14.3%)
Positive	114 (85.7%)

Αιματολογικά χαρακτηριστικά στην εισαγωγή

Characteristic	Measure
WBC on admission	6795 (4650 - 10750)
NEU on admission	5440 (3350 - 9040)
LYMPH on admission	890 (600 - 1300)
Hb on admission	11.75 (9.6 - 13.5)
RDW SD fl on admission	45.45 (41.4 - 51.3)
RDW CV% on admission	14.7 (13.5 - 16.7)
MCV on admission	86.7 (81.3 - 90.5)
PLT on admission	202000 (158000 - 287000)
LDH on admission	364 (246 - 499)
Bilirubin on admission	0.44 (0.3 - 0.77)
Elevated muscle enzymes on admission	110 (52 - 258)
CRP on admission	9.25 (3.9 - 16.9)
PCT on admission	0.33 (0.11 - 1.11)
Prolonged aPPT on admission	34.3 (30.9 - 39.8)
D-D on admission	1.45 (0.77 - 2.48)
Fibrinogen on admission	548 (448 - 672)
Ferritin on admission	497 (181.4 - 1530)

Σύγκριση κατηγορικών χαρακτηριστικών μεταξύ DAT θετικών και DAT αρνητικών ασθενών

		DAT positive (N=71)	DAT negative (N=65)	
	Characteristic	Median (Q1-Q3)	Median (Q1-Q3)	p
	Age	70.2 (60.2-77)	64.7 (54.5-76.3)	0.17096
Hematological data on admission day	WBC on admission	8650 (5570-12910)	6380 (4480-7840)	0.01227
	NEU on admission	6800 (3855-10140)	4950 (3230-6250)	0.04815
	LYMPH on admission	990 (610-1325)	870 (580-1250)	0.34335
	Hb on admission	11.5 (9.3-13)	12 (10.2-13.9)	0.17095
	RDW SD fl on admission	45.2 (41.9-50.8)	45.7 (40.9-51.3)	0.72839
	RDW CV% on admission	15 (13.6-16.9)	14.6 (13.5-16.3)	0.29639
	MCV on admission	87.1 (82.1-90.4)	86.6 (81.2-90.7)	0.84644
	PLT on admission	216000 (169000-294000)	198000 (146000-281000)	0.4026
	LDH on admission	369 (212-492)	350 (262-499)	0.58244
	Bilirubin on admission	0.5 (0.3-0.9)	0.4 (0.3-0.7)	0.12876
	Elevated muscle enzymes on admission	104 (40-290)	112 (56-245)	0.76039
	CRP on admission	9.3 (3.9-16.8)	9.2 (3.6-16.9)	0.8639
	PCT on admission	0.4 (0.1-1.3)	0.3 (0.1-0.6)	0.31059
	Prolonged aPPT on admission	35.7 (31.8-41.6)	32.8 (30.1-38.1)	0.02493
	D-D on admission	1.6 (1-2.7)	1.2 (0.6-1.8)	0.14074
	Fibrinogen on admission	541 (429-673)	560 (475-672)	0.68697
	Ferritin on admission	555.8 (196.8-957.1)	421.5 (151.7-1632)	0.33262
Hematological data on day of DAT examination	WBC on day of DAT	9750 (7470-17560)	7640 (5120-11410)	0.0025
	NEU on day of DAT	8095 (5460-12860)	5730 (3865-9845)	0.01335
	LYMPH on day of DAT	1065 (700-2070)	920 (650-1325)	0.0884
	PLT day of DAT	205000 (133000-352000)	227000 (156000-345000)	0.70466
	HB on day of DAT	7.5 (6.8-8.9)	9.2 (7.3-11.7)	0.00167
	RDW SD fl on day of DAT	54.4 (48-57.8)	48.4 (41.5-56.1)	0.01435
	RDW CV% on day of DAT	17.3 (15.7-19.3)	15.8 (14.1-17.7)	0.00074
	MCV on day of DAT	89.3 (82.1-93.6)	87.4 (82.6-91.4)	0.2456
	ΔEK % on day of DAT	1.7 (0.8-3.6)	1.2 (0.7-2.8)	0.29132
	LDH on day of DAT	373 (227-514)	310 (241-509)	0.57411
	Bilirubin on day of DAT	0.5 (0.3-1)	0.5 (0.3-0.7)	0.3133
	Hb on discharge	8 (7.1-9.1)	9.6 (8.3-11.2)	<.0001
	Length of hospital stay (days)	36 (20-58)	24.5 (11.5-44)	0.00327

Σύγκριση χαρακτηριστικών μεταξύ DAT θετικών και DAT αρνητικών ασθενών

	Characteristic description	DAT positive (N=71)	DAT negative (N=65)	p
Demographic and other characteristics	Gender Female	25 (35.21%)	38 (58.46%)	0.0096
	Blood group	A: 33 (46.48%) AB: 3 (4.22%) B: 7 (9.86%) O: 28 (39.44%)	A: 26 (41.94%) AB: 3 (4.84%) B: 10 (16.13%) O: 23 (37.1%)	0.7449
	Rhesus +	58 (81.69%)	56 (90.32%)	0.2149
	Vaccination	1 (1.61%)	5 (7.69%)	0.2083
	D-D elevated on admission	55 (90.16%)	45 (77.59%)	0.0804
Comorbidities	Any comorbidity	66 (92.96%)	57 (87.69%)	0.3852
	Atrial fibrillation	6 (8.57%)	1 (1.61%)	0.1198
	Diabetes	18 (25.71%)	13 (20.97%)	0.5446
	Heart disease	14 (20%)	8 (12.9%)	0.3513
	Hypertension	30 (42.86%)	23 (37.1%)	0.5941
	Lipid issues	15 (21.43%)	12 (19.36%)	0.8309
	Lung diseases	5 (7.14%)	6 (9.68%)	0.7549
	Thyroid issues	12 (17.14%)	2 (3.23%)	0.0106
	Renal comorbidity	11 (15.71%)	2 (3.23%)	0.0192
	Smoking	16 (22.86%)	10 (16.13%)	0.3849
	Thrombosis comorbidity	4 (5.71%)	1 (1.61%)	0.3701
Other comorbidity	38 (54.29%)	35 (56.45%)	0.8616	
Treatment and outcome	Patients on endotracheal intubation	57 (80.28%)	30 (46.15%)	<.0001
	Transfusion	62 (87.32%)	35 (54.69%)	<.0001
	Pulmonary imaging findings (any)	67 (95.71%)	55 (87.3%)	0.1147
	Pulmonary imaging specific findings	COVID πνευμονία: 59 (84.29%) No findings: 3 (4.29%) Other Findings: 0 (0%) πνευμονία: 0 (0%) εικόνα θαμβής υάλου: 1 (1.43%) φλεγμονώδεις διηθήσεις: 7 (10%)	COVID πνευμονία: 0 (0%) No findings: 8 (12.7%) Other Findings: 2 (3.18%) πνευμονία: 5 (7.94%) εικόνα θαμβής υάλου: 1 (1.59%) φλεγμονώδεις διηθήσεις: 47 (74.6%)	<.0001
	Death	30 (42.86%)	15 (23.81%)	0.0274

Συμπεράσματα

- θετικοποίηση της άμεσης αντίδρασης Coombs σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς
- αναιμία και αύξηση των αναγκών για μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων
- αναιμία που προκύπτει μέσω της παραγωγής κυτταροκινών και επαγωγής πρωτεϊνών οξείας φάσης
- διαταραχή στα πρώιμα στάδια της ερυθροποίησης με εικόνα αιμόλυσης και ανοσολογικής αρχής αναιμίας
- το ερυθροκύτταρο υπόκειται σε οξειδωτικό στρες από τη λοίμωξη
- Πιθανά έχουμε διαταραχή της μεμβρανικής πρωτεΐνης Band 3
- μειωμένη κινητοποίηση του σιδήρου από τα μακροφάγα (αύξηση της φεριτίνης)
- διαταραχή στην λειτουργία των NK και T κυττάρων και ανοσιακή ανεπάρκεια που οδηγούν σε δευτεροπαθή αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκυττάρωση

Τέλος



Ευχαριστώ πολύ για την προσοχή σας!