

溶血性貧血的診斷與治療

張力常 傅蓓安 李欣學 許雅婷 陳彩雲 陳雅萍

國立成功大學醫學院附設醫院內科部血液科

摘要

內科病人常見的貧血中，有一部分是屬於相對少見的溶血性貧血(hemolytic anemia, HA)。在成年人的後天性溶血中，可以大致分為免疫相關(immune-mediated)及非免疫相關(non-immune mediated)，這兩大類下面又各自有許多不同的鑑別診斷。由於不常見，其診斷有賴臨床醫師的警覺性。而使用一套有系統的評估方式，能夠讓我們更迅速且確實地評估一位溶血性貧血的病人。尤其雖然罕見，但有一些溶血性疾病的臨床病程進展快速，未能及時給予正確的治療可能導致死亡。因此，要藉由各種相關的實驗室檢驗，鑑別可能造成溶血的原因，並且找出背後導致溶血的疾病，才能給予病人適當的處置。本篇綜論除了介紹各種不同的溶血性貧血外，也希望能針對這些病人，提供在臨床實務上如何進行評估與處置的一些方法。

關鍵詞：溶血性貧血 (hemolytic anemia, HA)
自體免疫溶血性貧血 (autoimmune hemolytic anemia, AIHA)
微小血管性溶血性貧血 (microangiopathic hemolytic anemia, MAHA)

前言

貧血為內科病人中常見的情形，其原因眾多，而其中溶血性貧血則相對少見。溶血性貧血包含許多不同類型的疾病，其病生理機轉、臨床表現及治療方式各有不同。在分類上，可以依據先天性或後天性、紅血球本身 (intracorpuscular) 或血球外 (extracorpuscular) 的變異、急性或慢性、是否與免疫機轉相關 (immune-mediated) 等等做歸納分類。此篇綜論將聚焦於成年人的後天性溶血性貧血，介紹實務上對於疑似個案該如何進行鑑別診斷及處置。

溶血性貧血之定義及臨床表現¹

雖然不同的地區、種族或實驗室參考值略有差異，貧血一般定義為血色素值低於 13g/dL (男性) 或 12g/dL (女性)。其成因不外乎：(1) 造血機能不足、(2) 血液流失 (出血) 以及 (3) 血球的破壞增加 (即溶血)。正常的紅血球壽命大約是 110 至 120 天，廣義而言，若紅血球壽命因任何原因縮短，便可稱之為溶血。通常，隨著血球的老化，每天全身約有 1% 的紅血球會被破壞、清除。而在沒有出血的情況下，紅血球因為血球本身的變異或血球外的因素，無法承受壓力被破壞，造成貧血的現象，即為溶血性

貧血。一般而言，無論溶血的機轉為何，都會使得腎臟增加 erythropoietin (EPO) 的分泌，而有代償性的造血增加。在特定情況下，例如某些 hereditary spherocytosis 的病患，骨髓的造血能夠幾乎完全代償溶血，則不一定會有明顯的貧血。

溶血性貧血在臨床表現上有兩個面向。第一是貧血相關的症狀及表徵，包括疲倦、無力、喘、暈眩、心悸、外觀蒼白等等。第二則是溶血相關的表現，包括黃疸、深色尿液、脾腫大等等。被破壞的紅血球釋出其 lactate dehydrogenase (LDH) 及血紅素 (hemoglobin)。血紅素會與血液中的血紅素結合蛋白 (haptoglobin，由肝臟製造)，經肝臟代謝後回收血基質 (heme) 中的鐵質，並產生膽紅素 (bilirubin)。所以溶血病患之血液檢查可以觀察到非結合型高膽紅素血症 (unconjugated hyperbilirubinemia)、LDH 上升、haptoglobin 降低 (常常低至測不到)。另外，由於代償性的造血增加，網狀紅血球 (reticulocyte) 的比例會增加。

溶血性貧血之評估及診斷²

對於一名貧血的病患，骨髓是否有足夠的造血反應，可以藉由 reticulocyte production index (RPI) 評估。網狀紅血球是尚未完全成熟的紅血球，在貧血的情況下會提早被從骨髓釋放至周邊血液中，判讀上要參考血比容 (hematocrit, HCT) 加以校正，即為 RPI，其公式如下：

$$RPI = \text{Reticulocytes (percent)} \times \left(\frac{\text{HCT}}{45}\right) \times \left(\frac{1}{\text{RMT}}\right)$$

其中 RMT (reticulocyte maturation time) 隨 HCT 越低，時間會越長。對應到 HCT 為 45%、35%、25%、15% 時，分別為 1.0、1.5、2.0、2.5 天。

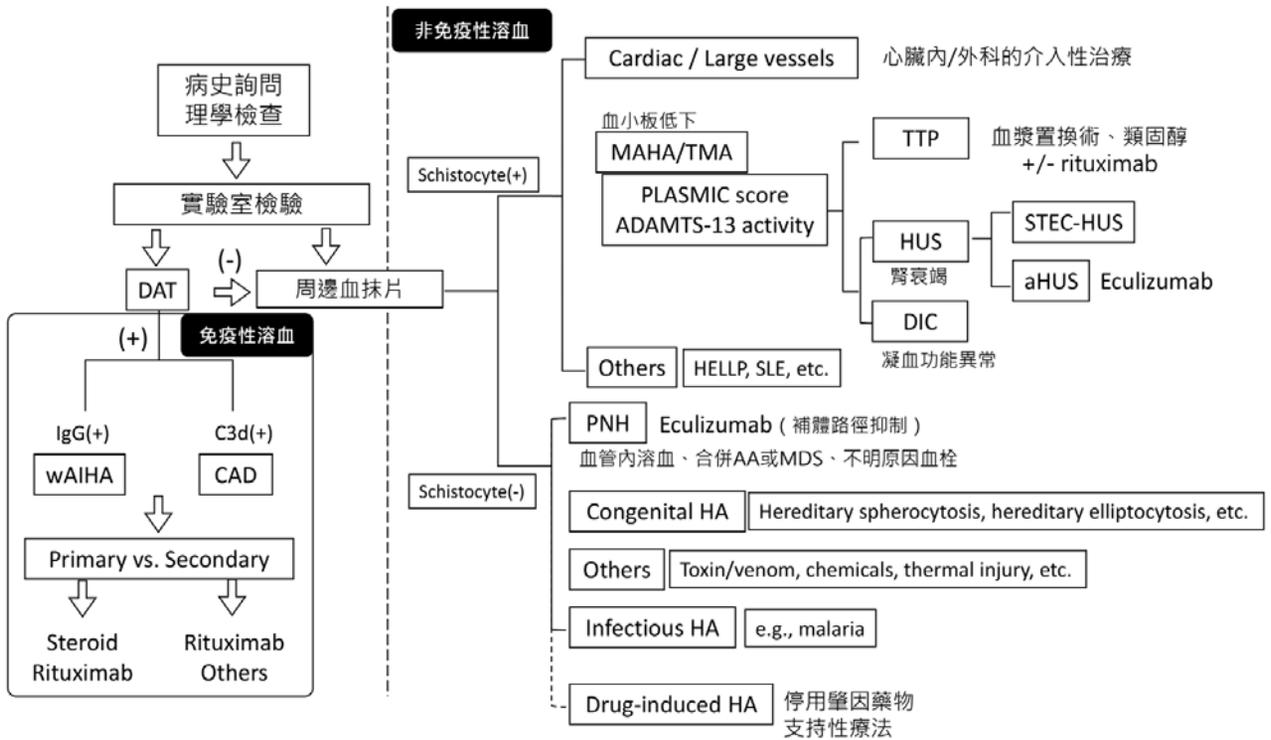
若 RPI 小於 2，代表骨髓造血機能不足 (hypoproliferation)，反之則表示骨髓有正常的代償性造血反應。因此若一名貧血病患，無明顯出血病史，也沒有明顯骨髓造血機能

不足之情況 (RPI \geq 2)，便應該將溶血性貧血納入鑑別診斷。病史方面，可以詢問是否有相關的家族史、個人病史、一個月內的輸血史 (delayed hemolytic transfusion reaction)、藥物史 (drug-induced hemolysis)、感染相關的症狀及 TOCC history (infectious hemolysis) 等等。如前所述：unconjugated bilirubin、LDH、haptoglobin，這些相關的實驗室數據能夠提供更多支持性的證據。需要注意的是，可能造成這些數值異常的原因有很多，並不限於溶血性貧血。例如：一些肝臟疾病也可能造成 unconjugated hyperbilirubinemia，而在肝衰竭的情況下，haptoglobin 也會因製造不足而低下。因此，不能依靠單一的數據或表徵直接認定有溶血的現象，而是必須綜合整體臨床表現來判斷。

若如上述評估認為病患有溶血的情況，下一步則應評估 anti-globulin test (即 Coombs test) 及周邊血液抹片，以進一步鑑別溶血的機轉 (圖一)。其中，anti-globulin test 分為直接 (direct anti-globulin test, DAT) 與間接 (indirect anti-globulin test, IAT) 兩種，前者測定紅血球表面是否有抗體接合，後者則適用於偵測血漿中是否有針對紅血球的抗體存在。在免疫性溶血中，紅血球是因為與抗體結合後被破壞，DAT 應呈現陽性。反之，DAT 陰性的溶血疾病為非免疫機轉 (non-immune mediated)。而周邊血液抹片檢查，主要藉由紅血球的型態判斷是否有遺傳性的血球異常或機械性溶血 (mechanical hemolysis)。

自體免疫溶血性貧血 (autoimmune hemolytic anemia, AIHA)³

藉由免疫機轉破壞紅血球的溶血即為 AIHA，根據抗體的類別則可再細分為：以 IgG 為主的 warm AIHA 及 IgM 為主的 cold agglutinin disease。其中 Warm AIHA 較為常見，表面結合 IgG 的紅血球會在脾臟被巨噬細胞吞噬，有時也可以在血液抹片看到因為部分吞噬作用 (partial phagocytosis) 而產生的球細胞 (spherocyte)。



DAT: direct antiglobulin test, AIHA: autoimmune hemolytic anemia, CAD: cold agglutinin disease, HA: hemolytic anemia, MAHA: microangiopathic hemolytic anemia, TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura, aHUS: atypical hemolytic uremic syndrome, PNH: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

圖一：溶血性貧血的評估與鑑別診斷

另一方面，IgM 一般在低於體溫(4-30 °C) 的溫度較有活性，且由於抗體的結構不同，可以形成紅血球的凝集 (agglutination)，因此稱為 cold agglutinin disease。IgM 結合紅血球後會活化補體系統，而後在肝臟被吞噬 (complement-mediated phagocytosis)。若補體被大量活化，則會形成 MAC (membrane attack complex)，直接造成血管內溶血，臨床上的表現會較嚴重⁴。而不論是哪一種 AIHA，均有約一半的病人是次發性的疾病，常見引發 AIHA 的原因包括感染(病毒、黴漿菌等)、自體免疫疾病、血液科惡性疾病及藥物等。

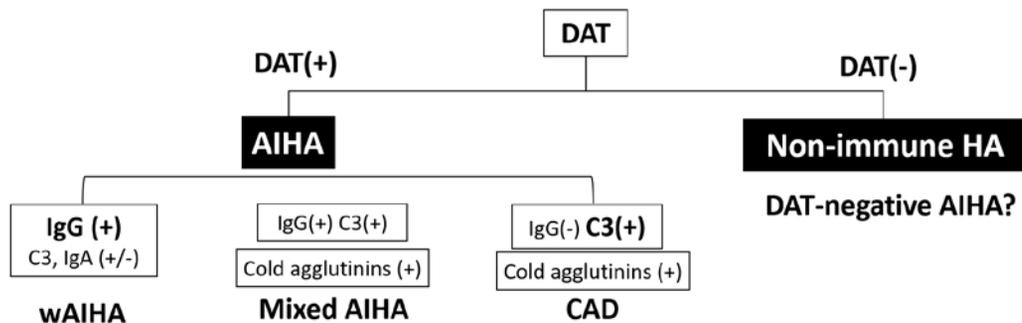
如上所述，DAT 陽性的溶血屬於免疫性的溶血。但首先必須澄清，在臨床上完全沒有溶血表徵的人，有可能測得 DAT 陽性的結果；在免疫性溶血的病人，也可能因為檢驗的敏感性不足，而有所謂 DAT-negative AIHA 這樣的診斷。若採用 gel-based 的 column agglutination test

(CAT)，較傳統的試管法 (tube test) 敏感度為高，較不會有偽陰性的問題。診斷上，臨床上明顯有溶血且 DAT 陽性的病患，可以再進一步鑑定紅血球上為 IgG 或補體 (C3d)，以區分其屬於 warm、cold、或 mixed type AIHA (圖二)。同時，若確立 AIHA 的診斷，也要同時篩檢病人是否因為有其他疾病，而導致次發性的免疫性溶血 (表一)⁵。

治療方面，對於次發性的溶血，應該著重於造成溶血的疾病本身。而由於代償性造血會消耗葉酸，對於持續大量溶血的病患可予以補充口服葉酸。對於原發性之 warm AIHA，第一線治療是類固醇，若類固醇無效則可以考慮 rituximab、免疫球蛋白 (IVIG)、免疫抑制劑或者脾臟切除等方式治療⁶。Cold agglutinin disease 則以支持性療法為主，許多病人只要能注意保暖，避免接觸寒冷，並不一定會有明顯的溶血。若須以藥物治療，cold agglutinin disease 一

表一：針對次發性自體免疫溶血性貧血的檢驗項目

疾病	建議檢驗項目（所有人）	特定情境可考慮的其他檢驗
紅斑性狼瘡及其他自體免疫疾病	Antinuclear Abs (ANA)，若價數大於 1：80 則應考慮檢驗其他特異性抗體（如：anti-dsDNA）	Lupus anticoagulant Anticardiolipin Ab Anti-β2gpI Abs（明確的紅斑性狼瘡病患或者有血栓病史者） 補體 (C3, C4)（紅斑性狼瘡病患）
淋巴癌及其他固態腫瘤	<ul style="list-style-type: none"> 血清蛋白質電泳 免疫電泳分析 周邊血液 B 淋巴球之抗原免疫分型 (immunophenotyping) 電腦斷層掃描 (胸、腹部及骨盆腔) 	骨髓切片（尤其是有 monoclonal gammopathy、淋巴結腫大、脾腫大等情形）
先天性免疫缺乏	免疫球蛋白 (IgG, IgA, IgM)	
感染	人類免疫缺乏病毒 (HIV)，B 型肝炎 (HBV)，C 型肝炎 (HCV)	根據臨床表現可檢測其他病毒如：巨細胞病毒 (CMV)、Epstein-Barr 病毒 (EBV)、B19 微小病毒等



DAT: direct antiglobulin test, AIHA: autoimmune hemolytic anemia, CAD: cold agglutinin disease

圖二：自體免疫溶血性貧血之分類

般對類固醇反應不佳，可以考慮使用 rituximab（有時可合併化療 bendamustine），其他可能的治療選項包括 bortezomib 或抑制補體路徑的 eculizumab⁷。

機械性溶血 (mechanical hemolysis)

在非免疫溶血中，其中一大類機轉為機械性溶血。顧名思義，即紅血球遭受直接的物理性破壞而產生血管內溶血。若臨床上明顯溶血的病人，DAT 陰性且血液抹片看到大量的破碎紅血球 (schistocyte)，其鑑別診斷便會落入此一類別。機械性溶血屬血管內溶血，因此其溶血相關的實驗室數據異常一般來說會較為明顯。依據發生溶血位置，大致可分為心臟／大血管、微小血管性溶血性貧血 (microangiopathic

hemolytic anemia, MAHA) 這兩類。其中，心臟／大血管產生的機械性溶血，是因為心臟瓣膜、人工瓣膜、或血管狹窄等構造問題，產生流速極快的亂流 (turbulent flow)，紅血球承受過大的剪力而破損。另一方面，MAHA 則是因為小動脈或微血管內產生血栓，紅血球在通過這些狹窄的構造時破損，而有溶血產生。臨床上可以觀察到：血小板低下（因形成血栓而消耗血小板）、溶血、以及器官受損（因血管血栓造成灌流不足）。無論成因為何，在這些病人的周邊血液抹片中都可以看到 schistocyte。在正常成年人，也可以觀察到約 0.5% 至 1% 的 schistocyte，因此其參考值定義在 $\leq 1\%$ ⁸。在 MAHA 的病人，schistocyte 的數量會明顯增加，在觀察性研究中，其數量落在 1.8% 至 12% 不等^{9,10}。

血栓性血小板低下性紫斑症 (Thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)¹¹

TTP 是在提到 MAHA 時常會被強調的疾病之一，主要是因為雖然罕見，但其病程兇猛，在過去沒有有效治療時的死亡率接近 100%。因此需要仰賴臨床醫師的警覺性，及早診斷此一疾病並給予治療。TTP 的臨床表現，在傳統上有所謂的 clinical pentad：發燒、血小板低下、溶血性貧血、神經學症狀及腎臟衰竭。其中，神經學症狀及腎衰竭都是因為血栓所造成的器官灌流不足，除此之外，其他器官如腸道或心臟，也有可能因為 TTP 的血栓而有缺血的情況發生。在近代，隨著對此一疾病的認識，病人常常在表現血小板低下合併溶血的時候就被診斷 TTP，已經鮮少有五種症狀同時出現的情況。

TTP 的病因為 ADAMTS-13 酵素 (A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13) 低下所致。正常情況下，此一酵素會切割血管內皮細胞所釋放出的 von Willebrand factor (VWF) 所形成的 multimer；缺乏 ADAMTS-13 時，血液中的未經切割 VWF multimer 將不受控制地不斷誘發血小板凝集，在小血管產生血栓，而走向 MAHA 的臨床表現¹²。除了極少數的病人是先天缺乏 ADAMTS-13，絕大多數的成年病患皆是因產生對 ADAMTS-13 的自體抗體而發病。可

能誘發 TTP 的原因包括：細菌感染、自體免疫疾病（尤其是紅斑性狼瘡）、懷孕、藥物、HIV 感染、胰臟炎、癌症等等。

TTP 的診斷標準為嚴重的 ADAMTS-13 缺乏（即活性 <10%），然實務上並非所有醫院都有此檢測項目，通常也沒辦法立即得到檢驗結果。因此許多團隊發展了各種臨床工具來輔助診斷，在此介紹表現較佳的 PLASMIC score¹³。PLASMIC score 有七個項目，每個項目一分（表二）。若以加總五分以上預測病人診斷為 TTP，可以有 99% 的敏感性及 57% 的特異性，以六分為界的話，則有 85% 的敏感性及 89% 的特異性¹⁴。從這些項目中，也可以看到此疾病的特性：血小板非常低（經驗上常低至 10-20k 以下）、不會有明顯的凝血功能異常、腎臟損傷通常也不明顯。當病人同時有血小板低下及 MAHA（溶血加上周邊血液抹片看到 schistocyte 增加）時，除了抽血檢驗 ADAMTS-13 活性外，也可同時計算 PLASMIC score。對於高度懷疑 TTP 的病人（臨床表現符合、PLASMIC score ≥ 6），應考慮直接開始治療，之後再根據 ADAMTS-13 檢驗結果調整治療方式。

TTP 的治療以血漿置換術 (plasma exchange) 以及免疫抑制為主軸。血漿置換不但能移除針對 ADAMTS-13 的自體抗體及 VWF multimer，也能補充病人所缺乏的 ADAMTS-13。在血漿置換沒有辦法立刻進行的情況下，可以考慮以輸注新鮮冷凍血漿 (FFP) 作

表二：PLASMIC score

項目	分數
血小板 < 30 x 10 ⁹ /L	1
符合溶血的實驗室數據 (bilirubin, LDH, haptoglobin)	1
沒有活躍的癌症	1
未接受過器官或骨髓移植	1
Mean corpuscular volume (MCV) < 90 fL	1
凝血原酶時間檢測 INR < 1.5	1
肌酐酸 (Creatinine) < 2 mg/dL	1

為暫時性的處置，但其效果遠劣於血漿置換，不應做為標準治療。免疫抑制的部分則包括高劑量類固醇 (prednisolone 1mg/kg/day) 或者類固醇脈衝治療 (methylprednisolone 1000 mg/day 三天，用於有神經或心臟症狀、或者對高劑量類固醇反應不佳的病人) 以及 rituximab。其中 rituximab 目前沒有健保適應症 (需自費使用)，但在觀察性研究中能夠達到較低的復發率¹⁵，因此可以考慮第一線使用。caplacizumab 則是 anti-VWF 的單株抗體，在歐洲及美國已被核准用來治療 TTP，惟價格高昂且尚未引進台灣，在此不詳述。

TTP 的病人常常血小板極低，但傳統上認為輸注血小板會造成更多的血栓，使疾病活性更高而提升死亡率，所以一直以來 TTP 都是輸注血小板的禁忌症之一。這樣的想法並沒有很好的實證支持，一些針對 TTP 病人輸注血小板的觀察性研究結果並不一致^{16,17}。不過經驗上，TTP 的病人較少發生嚴重的出血，而是以血栓為主。因此，只在發生嚴重出血的時候才考慮輸予血小板，應是較為妥善的做法。

其他臨床上較可能遇到的 MAHA 包括非典型溶血性尿毒症候群 (atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS) 及瀰漫性血管內凝血

(disseminated intravascular coagulation, DIC)，其臨床特徵及差異，簡單整理於表三。

陣發性夜間血紅素尿症 (Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)¹⁸

PNH 為相當罕見的疾病，屬於 Coomb 陰性，非機械性之血管內溶血 (即不會有明顯的 schistocyte)。根據台灣衛生福利部 112 年 12 月的罕見疾病通報個案統計，目前全台僅有 148 名個案¹⁹。雖然相當少見，此一疾病獨特的病生理機轉，使其得到血液科專家許多的關注及研究。

早年對此疾病尚不認識時，臨床上觀察到這些病患的尿液顏色在一天之中有明顯的深淺變化，尤其在早晨剛起床時特別深色，當時的學說猜測是夜間時才有大量溶血的情況，因而被命名為「陣發性」、「夜間」血紅素尿症。隨著許多研究的發展，我們現在知道這個疾病其實一整天都有溶血的情況，但由於睡眠期間血紅素可以沉積在膀胱中，而使得清晨的尿液顏色較深。

PNH 的病生理機轉，肇始於後天性的 phosphatidylinositol glycan class A (PIG-A) 基因突變，此基因是負責形成細胞膜表面

表三：TTP、aHUS 及 DIC 的比較

	TTP	aHUS	DIC
致病機轉	ADAMTS-13 嚴重缺乏	補體系統不受控制地大量活化	凝血路徑大量活化 去纖維蛋白症候群 (defibrination syndrome) 消耗性凝血障礙 (consumption coagulopathy)
臨床特徵	神經學症狀 血栓性缺血 (心臟、腸道)	頑固性高血壓 間質性水腫	出血傾向 可能有血栓產生 常合併其他急性、嚴重的病況
實驗室數據 (通常)	肌酐酸 < 2mg/dL 血小板 < 30 k MAHA	明顯的腎衰竭 MAHA、血小板低下	凝血功能異常 Fibrinogen ↓ D-dimer ↓ 血小板 ≥ 20k, +/- MAHA
診斷標準	ADAMTS-13 activity < 10%	Anti-CFH 抗體 須排除 TTP	血小板低下 + 消耗性凝血障礙 + 纖維蛋白溶解 (fibrinolysis)
治療	血漿置換 + 類固醇 +/- rituximab	Eculizumab	支持性療法

CFH: complement factor H

glycosylphosphatidylinositol (GPI) 構造的第一個步驟。GPI 是一個 anchor protein，能夠連結細胞膜(脂質)及蛋白質，使得細胞表面得以呈現各式各樣的蛋白質。其中，CD55 (即 decay-accelerating factor, DAF) 及 CD59 (即 membrane inhibitor of reactive lysis, MIRL 或稱 protectin) 這兩種 GPI-anchored protein 的功能為抑制補體路徑，阻止最末端的 membrane attack complex (MAC) 的形成，因此能保護細胞免於遭受補體攻擊破壞。帶有 PIG-A 基因突變的血球，其表面沒有 GPI，也就不會有許多需藉由 GPI 連結的表面蛋白，包括前述的 CD55 和 CD59。這些沒有受到 CD55、CD59 保護的血球，因此遭受到補體 alternative pathway 的攻擊，產生血管內溶血，即為 PNH 的生理機轉。

臨床表現上，PNH 溶血的程度取決於帶有 PIG-A 突變的細胞族群多寡，若 PIG-A 突變的 clone 非常的小，則臨床上難以察覺溶血 (subclinical PNH)。PNH 也可能會跟再生不良性貧血 aplastic anemia 或骨髓分化不良症候群 myelodysplastic syndrome 同時出現，因此除了溶血外，也可能合併血小板或白血球低下的情形。另外，補體路徑的高度活化會造成高凝血狀態 (hypercoagulable state)，因此有一部份的 PNH 病人會以不尋常部位的靜脈血栓表現 (偶爾亦有動脈血栓的可能)。因此對於 Coomb 陰性，且非 mechanical hemolysis 的溶血病患，尤其合併上述其他表現者，應將 PNH 列入鑑別診斷。

治療上，目前主流以抑制補體路徑的藥物為主²⁰。台灣健保目前已核准給付使用 C5 抑制藥物 eculizumab 治療 PNH。這類藥物價錢雖相當高昂，但可以有效控制溶血的發生。近年並有許多新型的補體路徑藥物，包括更為長效的 C5 抑制劑 (如：ravulizumab) 或者近端補體路徑 (C3, factor B, factor D) 的抑制劑等在蓬勃發展。惟此類藥物皆無法真正消除帶有 PIG-A 基因突變的造血細胞，若停藥將有可能再度出現溶血，因此需要長期使用。

其他溶血性貧血

以上所列，已大致涵蓋成年人常見的溶血

性疾病，其他更為罕見的情況包括毒物、藥物、燒燙傷、寄生蟲感染 (如：瘧疾) 所造成的溶血性疾病。其中藥物所造成的溶血，根據不同的藥物，機轉不一，例如：抗生素造成 AIHA、rasburicase 造成蠶豆症患者溶血、或者抗血小板藥物造成 TTP 等。這類疾病的診斷除了臨床上的警覺之外，更有賴詳細的病史詢問，以釐清可能造成溶血的原因。

結 論

雖然貧血在內科病人之中相當常見，溶血性貧血則相對稀少。對於貧血進行評估，仍須將這些疾病列入鑑別診斷中。面對臨床上懷疑溶血的病人，應先取得相關的病史及實驗室檢驗佐證，若各方面都與溶血疾病相符合，才會進一步藉由 anti-globulin test 及周邊血液抹片鑑別溶血的機轉與原因。在沒有明確溶血的證據下，先一步檢驗 DAT 或血液抹片，就有可能被偽陽性的結果誤導。另外值得注意的是，有一部分的溶血性貧血是屬於次發性的，因此在評估上亦不能漏掉其他可能導致溶血的疾病，才能給予有效的治療與處置。

利益衝突

本文作者並無接受任何來源之贊助 (financial disclosure) 或有任何利益衝突 (conflict of interest)，僅此聲明。

參考文獻

- 1.Means RT Jr. Approach to the anemias. In: Goldman L, Schafer AI, editors. Goldman-Cecil Medicine E-Book. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019. p. 1028-35.
- 2.Provan D, Weatherall D. Red cells II: acquired anaemias and polycythaemia. Lancet 2000;355(9211):1260-8.
- 3.Michel M. Autoimmune and intravascular hemolytic anemias. In: Goldman L, Schafer AI, editors. Goldman-Cecil Medicine. 26th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019. p. 1040-5.
- 4.Berentsen S, Barcellini W. Autoimmune Hemolytic Anemias. N Engl J Med 2021;385(15):1407-19.
- 5.Jäger U, Barcellini W, Broome CM, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. Blood Rev 2020;41:100648.
- 6.Barcellini W, Fattizzo B. How I treat warm autoimmune

- hemolytic anemia. *Blood* 2021;137(10):1283-94.
7. Berentsen S. How I treat cold agglutinin disease. *Blood* 2021;137(10):1295-303.
 8. Zini G, d'Onofrio G, Erber WN, et al. 2021 update of the 2012 ICSH Recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes: Impact and revisions. *Int J Lab Hematol* 2021;43(6):1264-71.
 9. Schapkaitz E, Mezgebe MH. The Clinical Significance of Schistocytes: A Prospective Evaluation of the International Council for Standardization in Hematology Schistocyte Guidelines. *Turk J Haematol* 2017;34(1):59-63.
 10. O'Brien TE, Bowman L, Hong A, Goparaju K. Quantification of Schistocytes from the Peripheral Blood Smear in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) Compared to Non-TTP Thrombocytopenic Hospitalized Patients. *Blood* 2018;132(Suppl 1):4983.
 11. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2017;129(21):2836-46.
 12. Sadler JE. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2017;130(10):1181-8.
 13. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol* 2017;4(4):e157-64.
 14. Paydary K, Banwell E, Tong J, Chen Y, Cuker A. Diagnostic accuracy of the PLASMIC score in patients with suspected thrombotic thrombocytopenic purpura: A systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2020;60(9):2047-57.
 15. Owattanapanich W, Wongprasert C, Rotchanapanya W, Owattanapanich N, Ruchutrakool T. Comparison of the Long-Term Remission of Rituximab and Conventional Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019;25:1076029618825309.
 16. Swisher KK, Terrell DR, Vesely SK, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, George JN. Clinical outcomes after platelet transfusions in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2009;49(5):873-87.
 17. Goel R, Ness PM, Takemoto CM, Krishnamurti L, King KE, Tobian AA. Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality. *Blood* 2015;125(9):1470-6.
 18. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17028.
 19. 衛生福利部國民健康署. 112年12月罕見疾病通報個案統計表[cited YYYY MM DD]. Available from: https://www.hpa.gov.tw/Pages/ashx/File.ashx?FilePath=~/File/Attach/17821/File_23757.odt
 20. Panse J. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Where we stand. *Am J Hematol* 2023;98 Suppl 4:S20-32.

Diagnosis and Treatment of Hemolytic Anemia

Li-Chang Chang, Pei-An Fu, Sin-Syue Li, Ya-Ting Hsu, Tsai-Yun Chen, Ya-ping Chen

*Division of Hematology, Department of Medicine,
National Cheng Kung University Hospital, Tainan, Taiwan*

Anemia is a common condition in adult patients in the internal medicine department, presenting with various etiology and clinical manifestation. Among them, hemolytic anemia (HA) is a rather rare condition, which also comprises a lot of different diseases. We may categorize the HA according to whether it's congenital or acquired, intracorporeal or extracorporeal, acute or chronic, immune-mediated or not, etc. One must first collect detailed clinical information, including history and laboratory evidence, to establish the clinical impression of hemolytic anemia. Subsequently, direct antiglobulin test (DAT) and peripheral blood smear (PB smear) should be evaluated. With all these information, we may be able to better differentiate the cause of the hemolysis. Of note, aggressively searching for an underlying cause of a secondary hemolysis is equally important in terms of evaluation for hemolytic anemia. This review article aims to introduce the different etiology and mechanisms of hemolytic anemias, and more importantly, to provide a practical guide on how to approach those suspected to have hemolytic anemia.