

Pathologie 2021 · 42:188–196
<https://doi.org/10.1007/s00292-021-00914-z>
 Angenommen: 7. Dezember 2020
 Online publiziert: 11. Februar 2021
 © Der/die Autor(en) 2021

Schwerpunktherausgeber

W. Roth, Mainz
 P. Boor, Aachen



Jasmin D. Haslbauer¹ · Matthias S. Matter¹ · Anna K. Stalder¹ · Alexandar Tzankov^{1,2}

¹ Pathologie, Institut für Medizinische Genetik und Pathologie, Universitätsspital Basel, Universität Basel, Basel, Schweiz

² Institut für Medizinische Genetik und Pathologie, Basel, Schweiz

Reaktionsmuster der Lokoregionären Lymphknoten im Abflussgebiet von COVID-19-Lungen

Die Coronavirus-Krankheit-2019(COVID-19)-Pandemie, verursacht durch das „severe acute respiratory syndrom coronavirus 2“ (SARS-CoV-2), dominierte das Jahr 2020 sowie die ersten Monate des laufenden Jahres. Obwohl der Ursprung des Virus, dessen zellulären Eintrittsmechanismen und die Epidemiologie rasch geklärt werden konnten [2, 18, 41], sind viele grundlegende immunpathologische Fragestellungen unbeantwortet.

So blieben *In-situ*-Analysen der viralen Interaktion mit dem menschlichen Körper für eine lange Zeit auf der Ebene von Fallberichten und kleinen Serien [43], obwohl sie – wie sich im Nachhinein herausstellte [1, 30] – entscheidende Beiträge zum Verständnis dieser neuartigen Erkrankung liefern konnten. So wurde bereits bei den ersten schwereren klinischen COVID-19-Fällen eine Lymphopenie beobachtet [16], deren Ausmaß mit dem Schweregrad der Erkrankung zusammenzuhängen schien, begleitet von einer vermehrten Anfälligkeit von bakteriellen Superinfektionen [30]. Das dazugehörige morphologische Korrelat in lymphatischen Geweben ist jedoch nicht restlos geklärt.

Die spezifischen Reaktionsmuster der Lymphknoten [42] können einen wertvollen Einblick in die immunpathologischen Mechanismen vieler Krankheitsbilder liefern. Sie sind Ausdruck komplexer Interaktionen zwischen den

auslösenden Agenzien (Antigene), der Immunzellen des Wirtes, der löslichen Botenstoffe (zum Beispiel Zytokine, Chemokine und Wachstumsfaktoren) und weiterer Moleküle der Körperabwehr wie Komplementbestandteile [39]. Die Immunogenetik des Wirtes wie Genpolymorphismen der Botenstoffe, ihrer Rezeptoren und der Histokompatibilitätsgene bestimmen oft den Schweregrad und die Dauer der entsprechenden Veränderungen, wie beispielsweise bei der Sarkoidose [14]. Als Pendant einer adäquaten Immunantwort gilt die am häufigsten zu beobachtende folliculäre Hyperplasie mit damit assoziierter Produktion von hochaffinen Antikörpern und Aufbau eines immunologischen Gedächtnisses [39]. Einige sonstige augenfällige morphologische Muster sind Ausdruck der prädominant vorherrschenden Achse der Botenstoffe und Zellen. Das Muster einer angiofollikulären (Castleman-ähnlichen) Hyperplasie ist assoziiert mit chronischer Einwirkung von Interleukin (IL) 6 [12], während Granulome mit einer Überproduktion von IL-2, IL-12 und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) [17] einhergehen. Der systemische Lupus erythematoses, die Kikuchi-Fujimoto-Erkrankung und die Toxoplasmose zeigen eine Zunahme CD123/CD303⁺ plasmazytoider dendritischer Zellen in den Lymphknoten aufgrund von Aktivierung der Toll-like-Rezeptoren 7 und 9 (TLR7, TLR9) und Überproduktion von Interferon- γ (IFN- γ) [20].

Ein etwas weniger beachtetes Lymphknotenreaktionsmuster ist die sog. extrafollikuläre Proliferation von B-Zellen (B-Blasten) in Abwesenheit von folliculärer Hyperplasie [5]. Es wird angenommen, dass dies das morphologische Korrelat schneller bzw. primärer und transierender B-Zell-Expansion als Antwort auf Antigene unter Umgehung der Keimzentrumsreaktion darstellt. Die Lymphknotenarchitektur wird weitgehend beibehalten, jedoch wird die parakortikale Zone durch polymorphe Infiltrate mit kleineren Blasten, Zentroblasten, Immunoblasten und insbesondere Plasmablasten erweitert. Je nach Blastenmorphologie variieren ihre immunphänotypischen Merkmale und zeigen eine heterogene Positivität für CD20, CD30, CD38, CD79a, CD138, IRF4 (MUM1) und BLIMP1 [5]. Diese Blasten sind polytypisch für Leichtketten und sind zu 70–80% IgM⁺/CD27⁻/CD30⁻/CD79a⁺/CD138⁻, da sie auf der genetischen Ebene keinen Immunglobulinklassenwechsel und auf der physiologischen Ebene keine Keimzentrumsreaktion erfahren. Zu 20–30% sind diese Blasten IgG⁺/CD27⁺/CD30[±]/CD79a⁻/CD138⁺ und könnten spezifischen, extrafollikulär aktivierten B-Zellen der Marginalzonen ohne lang anhaltende B-Zell-Immunantwort entsprechen [9]. Folglich führt dies zu einer Produktion von niederaffinen IgM-Antikörpern ohne Erzeugung eines immunologischen Gedächtnisses. Betroffen

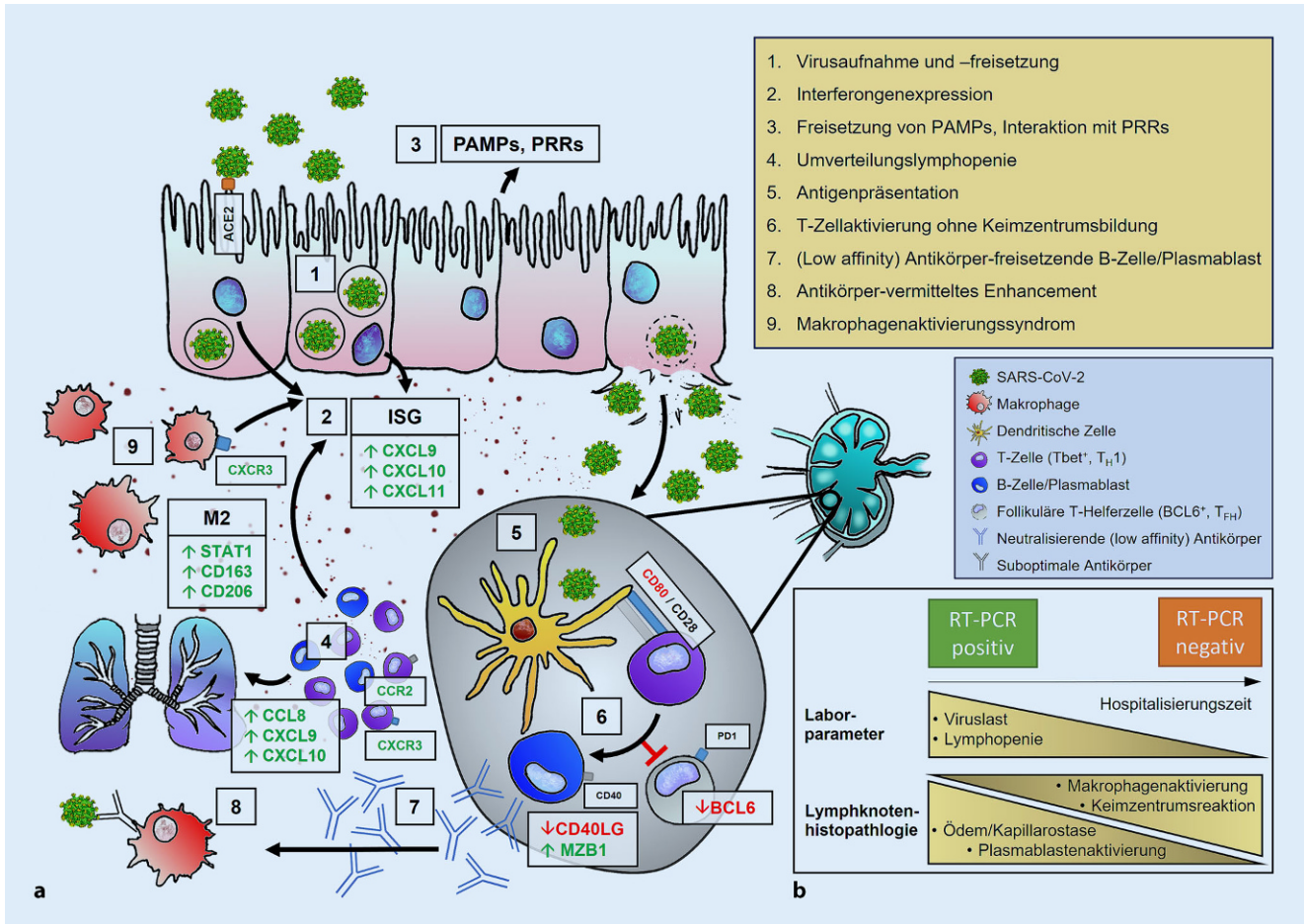


Abb. 1 ▲ Immunpathologische Mechanismen bei SARS-CoV-2-Infektion. **a** 1. Viruseintritt über ACE2, Transkription viraler Proteine und Assemblierung in Vesikeln, Freisetzung von Tochterviren. 2. Hoch-/Dysregulation von ISG, Zytokinen und Chemokinen. 3. Aktivierung von PRRs durch PAMPs. 4. Umverteilungslymphopenie. 5. Virus(bestandteil)ankunft/ Antigenpräsentation viraler Strukturen in Lymphknoten; Aktivierung von T-Zellen (*lila*; z. B. durch CTLA4/CD28) in einem T_H1 (Tbet⁺)-prädominanten Milieu. 6. Durch Inhibierung von BCL6⁺-T_{FH}-Zellen (*grau*) bleibt die Keimzentrumsreaktion aus. Es kommt zu einer extrafollikulären B-Blasten-Aktivierung mit vermehrt Plasmablasten (*blau*). 7. Freisetzung von spezifischen (jedoch „low affinity“) Antikörpern (*blau*) gegen SARS-CoV-2. 8. Antikörpervermitteltes Enhancement. 9. Makrophagenaktivierungssyndrom mit Prädominanz eines M2-Phänotyps einschließlich HLH und Zytokinsturm. **b** Zeitlicher Zusammenhang laborchemischer sowie histologischer Merkmale in COVID-19-Lymphknoten. Frühletale Fälle mit hoher Viruslast und schwerwiegender Lymphopenie zeigen histologisch eine fehlende Keimzentrumsreaktion in Begleitung eines schweren Ödems/Kapillarostase und Plasmablastenakkumulation. Spätletale Fälle mit sinkender Viruslast und sich normalisierender Lymphopenie zeigen eine beginnende (verspätete) Keimzentrumsreaktion. ACE2 Angiotensin-konvertierendes Enzym 2, HLH hämophagozytische Lymphohistiozytose, ISG Interferon-stimulierte Gene, PAMP pathogenassoziierte molekulare Muster, PRR „pattern recognition receptors“, RT-PCR Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; hochregulierte Proteine in grün, herunterregulierte in rot

sind vor allem schleimhautnahe Lymphknoten und die Milz.

In diesem Beitrag fassen wir Literaturdaten und eigene Beobachtungen zu den Reaktionsmustern der lokoregionären Lymphknoten im Abflussgebiet von COVID-19-Lungen zusammen. Wir diskutieren diese Beobachtungen im Kontext bekannter Genexpressionsprofile und immunologischer Phänomene bei schweren Krankheitsverläufen sowie hinsichtlich ihrer potenziellen

Bedeutung für die Entwicklung einer wirksamen Immunantwort und eines immunologischen Gedächtnisses.

Lymphknoten(histo)pathologie von COVID-19

Eine Übersicht der wichtigsten bisher bekannten pathophysiologischen Mechanismen der COVID-19-Immunantwort finden Sie in **Abb. 1a**.

Lymphopenie

In ersten klinischen Fallberichten konnte bereits eine schwere Lymphopenie unter COVID-19-Patienten beobachtet werden [16], deren Ausmaß in einer Metaanalyse von 32 Studien mit über 10.000 Patienten der wichtigste prädiktive Faktor des Krankheitsverlaufes darstellte [26]. Die Lymphopenie könnte in Zusammenhang mit Regulationsstörungen von chemotaktisch wirksamen

J. D. Haslbauer · M. S. Matter · A. K. Stalder · A. Tzankov

Reaktionsmuster der Lokoregionären Lymphknoten im Abflussgebiet von COVID-19-Lungen

Zusammenfassung

Hintergrund. Eine dysregulierte Immunantwort, z. B. in der Form eines Zytokinsturmes, einer Störung des Immunglobulinklassenwechsels, eines sog. antikörpervermitteltem Enhancements oder einer aberranten Antigenpräsentation wurde bereits in schweren Krankheitsverläufen von COVID-19 beschrieben.

Ziel der Arbeit. Zur Charakterisierung der COVID-19-Immunantwort wurde die Histomorphologie der Lymphknoten des pulmonalen Abflussgebietes untersucht.

Material und Methoden. Regionale Lymphknoten des pulmonalen Abflussgebietes wurden bei COVID-19-Autopsien asserviert ($n = 20$). Deren Histomorphologie, SARS-CoV-2-qRT-PCR sowie Genexpressionsanalysen von

gängigen Genen der Immunantwort wurden berücksichtigt.

Ergebnisse. Histologisch zeigten sich ein mäßig- bis schwergradiges Ödem mit Kapillarostase, eine erhöhte Anzahl von extrafollikulären Plasmablasten, milde bis mäßige Plasmazytose, vermehrte CD8⁺-T-Zellen und CD11c/CD68⁺-Histiozyten mit Hämophagozytoseaktivität. Von 20 Fällen wiesen 18 hypoplastische oder fehlende Keimzentren sowie eine Verminderung der follikulären dendritischen Zellen und follikulären T-Helferzellen auf. In 14 von 20 Fällen war der qRT-PCR-Nachweis von SARS-CoV-2 positiv, jedoch zeigte sich nur bei einem einzigen Fall eine immunhistochemische Positivität für SARS-CoV-2-N-Antigene in Sinushistiozyten.

In Genexpressionsanalysen war eine erhöhte Expression von *STAT1*, *CD163*, *Granzym B*, *CD8A*, *MZB1* und *PAK1*, neben *CXCL9* zu beobachten.

Diskussion. Die Befunde in den Lymphknoten deuten auf eine dysregulierte Immunantwort bei schweren COVID-19-Krankheitsverläufen hin. Insbesondere impliziert das Ausbleiben der Keimzentrumsreaktion und die vermehrte Präsenz von Plasmablasten eine nur transiente B-Zellreaktion, welche die Entwicklung einer Langzeitimmunität infrage stellt.

Schlüsselwörter

CD8-positive T-Lymphozyten · Zytokin-Freisetzungssyndrom · Keimzentrum · Immunohistochemie · SARS-CoV-2

Histomorphological patterns of regional lymph nodes in COVID-19 lungs

Abstract

Background. A dysregulated immune response is considered one of the major factors leading to severe COVID-19. Previously described mechanisms include the development of a cytokine storm, missing immunoglobulin class switch, antibody-mediated enhancement, and aberrant antigen presentation.

Objectives. To understand the heterogeneity of immune response in COVID-19, a thorough investigation of histomorphological patterns in regional lymph nodes was performed.

Materials and methods. Lymph nodes from the cervical, mediastinal, and hilar regions were extracted from autopsies of patients with lethal COVID-19 ($n = 20$). Histomorphological characteristics, SARS-CoV-2 qRT-PCR, and

gene expression profiling on common genes involved in immunologic response were analyzed.

Results. Lymph nodes displayed moderate to severe capillary stasis and edema, an increased presence of extrafollicular plasmablasts, mild to moderate plasmacytosis, a dominant population of CD8⁺ T-cells, and CD11c/CD68⁺ histiocytosis with hemophagocytic activity. Out of 20 cases, 18 presented with hypoplastic or missing germinal centers with a decrease of follicular dendritic cells and follicular T-helper cells. A positive viral load was detected by qRT-PCR in 14 of 20 cases, yet immunohistochemistry for SARS-CoV-2 N-antigen revealed positivity in sinus histiocytes of only one case. Gene expression analysis

revealed an increased expression of *STAT1*, *CD163*, *granzyme B*, *CD8A*, *MZB1*, and *PAK1*, as well as *CXCL9*.

Conclusions. Taken together, our findings imply a dysregulated immune response in lethal COVID-19. The absence/hypoplasia of germinal centers and increased presence of plasmablasts implies a transient B-cell response, implying an impaired development of long-term immunity against SARS-CoV-2 in such occasions.

Keywords

CD8-positive T-lymphocytes · Cytokine release syndrome · Germinal center · Immunohistochemistry · SARS-CoV-2

Botenstoffen erklärbar sein. So sind *CCL8*, *CCL20* und *CXCL10* im Gewebe von COVID-19-Patienten, insbesondere in den Lungen, vermehrt exprimiert [1]. Diese Moleküle sind verantwortlich für die Chemotaxis und Migration von (T-) Lymphozyten, was in Anbetracht der Größe der Lungen unter anderem zu einer Umverteilungslymphopenie führen könnte. An dieser Stelle sei erwähnt, dass Lymphozyten neben anderen Zellen über den Viruseintrittsrezeptor ACE2 verfügen [46], sodass direkte zytopathische

Effekte hinsichtlich der Lymphopenie ebenfalls denkbar sind.

Dysregulation der Interferon-vermittelten Signaltransduktion

Die IFN-vermittelte Signaltransduktion spielt in jeder primären Immunantwort auf virale Infektionen eine zentrale Rolle. Erste Ergebnisse der Einzelzellsequenzierung von mononukleären Zellen aus dem peripheren Blut konnten eine phänotypische Rekonfiguration der Immunzellen mit heterogener IFN-stimulierten

Gensignatur (ISG) und Runterregulation der HLA-Klasse-II-Gene bei COVID-19 aufzeigen, was mit einer erhöhten Plasmablastenpopulation assoziiert war [45]. Ferner scheint die ISG-Expression auch mit Krankheitsverlauf und Viruslast zusammenzuhängen [34]. Eine Subgruppe von Patienten mit frühletalem Krankheitsverlauf wies eine hohe Expression von ISG und Zytokinen auf, assoziiert mit hoher Viruslast und diskreter Lungenschädigung (ISG_{high}) [30]. Im Gegensatz dazu zeigte eine andere Subgruppe mit vorwiegend protrahier-

tem Krankheitsverlauf eine verminderte Expression von ISGs (ISG_{low}) in Assoziation mit schwerwiegendem diffusem Alveolarwandschaden, niedrigerer Viruslast und einer vermehrten Infiltration von CD8⁺-Zellen und (M2-polarisierten) Makrophagen [34].

Dysregulation der Antigenpräsentation

Genexpressionsanalysen von COVID-19-Lungen zeigen eine 2fach herunterregulierte Expression wichtiger kostimulatorischer Moleküle der Antigenpräsentation wie *TLR7*, *TLR9* und *CD86* [1]. CD86 wird von antigenpräsentierenden Zellen exprimiert und bindet die Liganden CD28 oder CTLA4 an der T-Zell-Oberfläche. Eine Interaktion zwischen CD86 und CD28 führt zu Stimulation der T-Zell-Antwort [39]. Weitere TLR (*TLR1*, *TLR4*, *TLR5*) sind ebenfalls bei COVID-19 vermindert exprimiert. Während TLR1 an Peptidoglykane grampositiver Bakterien bindet, interagiert TLR4 mit Lipopolysacchariden (LPS) gramnegativer Bakterien und ist zentral für das Erkennen des SARS-CoV-2-Spike-Antigens [36]. Aktivierung von TLR5 durch Flagellin führt zu einer Aktivierung der angeborenen Immunabwehr und ist somit zu Beginn einer Antwort gegenüber flagellierten Bakterien äußerst hilfreich [39]. Dies könnte unter anderem die vermehrte Anfälligkeit für bakterielle Superinfektionen in COVID-19-Patienten erklären.

Makrophagenaktivierung

Des Weiteren beobachtete man bei COVID-19-Patienten die Entwicklung einer hämophagozytischen Lymphohistiozytose (HLH) [29, 38]. Das unkontrollierte Makrophagenaktivierungssyndrom, welches der HLH zugrunde liegt, gilt als weiterer Ausdruck einer gestörten Antigenpräsentation und exzessiver Zytokinausschüttung („cytokine storm“), ist jedoch – im begrenztem und kontrolliertem Maße – eine typische Reaktion der angeborenen Immunabwehr als „pattern-recognition-receptor“ (PRR)-assoziierte Antwort auf „pathogen associated molecular patterns“

(PAMP), speziell viraler RNA [4, 30, 44]. Infektionsassoziierte HLH können durch Herpesviren, insbesondere EBV, aber auch SARS-CoV-1, Influenzaviren H5N1 und H1N1 ausgelöst werden [6, 15]. Passend dazu zeigen COVID-19-Gewebeuntersuchungen eine vermehrte Expression von *CCL2* und *CCL7* [1], welche chemotaktisch für Makrophagen wirken, was den Zytokinsturm bei schweren Krankheitsverläufen pathogenetisch zentral aber auch therapeutisch beeinflussbar macht [25]. Tatsächlich beobachtet man bei schweren Krankheitsverläufen die Hochregulierung von Genexpressionsprogrammen der Komplementaktivierung und Phagozytose [48]. Eindrücklich in diesem Zusammenhang ist, dass pädiatrische COVID-19-Patienten eine multisystemische Hyperinflammation entwickeln können, welche phänotypisch dem Kawasaki-Syndrom ähnelt [37]. In solchen Fällen war eine schwere vaskuläre und kardiale Manifestation zu beobachten, vereinzelt zusammen mit einem Makrophagenaktivierungssyndrom.

Dysregulation der humoralen Immunantwort

In einer der ersten Autopsiestudien wurde histologisch in hilären Lymphknoten und Milzparenchym ein Fehlen von Keimzentren, eine vermehrte Präsenz von Plasmablasten und eine intranodale Kapillarostase beschrieben [30], erklärbar durch eine Dysregulation der BCL6⁺-follikulären T-Helferzellen [21], welche für die Funktionalität der Keimzentren essenziell sind. Ferner konnte in diesem Zusammenhang eine frühe Blockade der T-Helferzell-Differenzierung, eine Prädominanz von T-bet⁺-T-Helfer-1-Zellen und eine extrafollikuläre Akkumulation von TNF- α gezeigt werden [21], die mit einem Verluste von follikulären B-Zellen mit durchflusszytometrischen Analysen des peripheren Bluts von schwerkranken COVID-19-Patienten korreliert werden konnte [21]. Interessanterweise sind TLR4 und TLR5, welche beide in COVID-19 herunterreguliert sind, auch für die Keimzentrumreaktion essenziell, da sie über MYD88 den NF- κ B-Signalweg aktivieren [13].

Die Vermehrung von Plasmablasten in hilären Lymphknoten bei letaler COVID-19-Erkrankung könnte ein morphologisches Korrelat einer Störung des Immunglobulin-(Ig)-Klassenwechsels darstellen. In der Tat zeigen insbesondere Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf deutlich vermehrt Plasmablasten, während eine robuste adaptive Immunantwort mit klonal expandierten CD8⁺-Effektor- allenfalls Gedächtniszellen bei milden Verläufen zu beobachten ist [23, 49]. In Genexpressionsanalysen von COVID-19-Autopsiematerial konnte zudem eine Herunterregulation von *CD40LG* gezeigt werden [1], welches in der physiologischen Immunantwort ein essenzielles Bindeglied der Kommunikation zwischen T- und B-Zellen darstellt und maßgebend die B-Zellreifung beeinflusst [39]. Ein Defekt in *CD40LG* resultiert in einem Fehlen des Ig-Klassenwechsels, was die präferenzielle extrafollikuläre Proliferation von B-Zellen begünstigen könnte. Als Abbild der erwähnten 2 Besonderheiten konnte in detaillierten Analysen eine negative Korrelation zwischen der Menge von B-Gedächtniszellen und der COVID-19-Symptombdauer gezeigt werden [33]. Die Menge dieser Zellen korrelierte mit IgG1 und IgM gegen das SARS-CoV-2-Spikeprotein. Dies spiegelt sich auch in Antikörpertitermessungen [32] und durchflusszytometrischen Analysen wider, welche in Fällen mit schwerem Krankheitsverlauf eine oligoklonale Plasmablastenexpansion (>30% der zirkulierenden B-Zellen) [22] gezeigt haben. Dies trug, zusammen mit anderen immunologischen Signaturen, die mit dem Krankheitsverlauf korrelierten, auch zur biostatistischen Einteilung in 3 COVID-19-Immunotypen mit verschiedenen Risikoprofilen bei [28]. Als Bindeglied zur Immunpathologie kann eine unvollendete humorale Immunantwort mit niederaffinen, nicht (ausreichend) neutralisierenden bzw. niedertitrierten Antikörpern zu einem sog. antikörpervermittelten Enhancement führen. Hierbei ermöglichen suboptimale Antikörper die Penetration des Virus in Fc/Komplement-Rezeptor-tragenden Monozyten, Makrophagen und Granulozyten [19]. Tatsächlich weist die Datenlage

Tab. 1 Klinische, laborchemische und histopathologische Charakteristika, aufgeteilt in RT-PCR-positive und -negative Fälle basierend auf der medianen viralen Last in den Lymphknoten

| | Lymphknoten-RT-PCR | | Gesamt (n = 20) |
|--|---------------------|--------------------|--------------------|
| | Positiv (n = 14) | Negativ (n = 6) | |
| <i>Klinik/Laborparameter (letzter Wert vor Exitus)</i> | | | |
| Hospitalisierungszeit (Tage; Median; IQR) | 6 (3–9) | 11 (4–30) | 8 (4–12) |
| CRP (mg/dl; Median; IQR) | 176 (100–271) | 315 (232–337) | 218 (144–280) |
| Leukozyten, absolut (10 ⁹ /l; Median; IQR) | 8,1 (6,3–11,4) | 16,0 (8,8–16,0) | 8,8 (7,4–13,8) |
| Lymphozyten, absolut (10 ⁹ /l; Median; IQR) | 0,7 (0,4–1,1) | 0,5 (0,4–0,96) | 0,7 (0,5–1,0) |
| Neutrophile Granulozyten, absolut (10 ⁹ /l; Median; IQR) | 6,7 (3,7–10,1) | 7,3 (7,26–10,6) | 6,8 (6,3–10,1) |
| <i>Histopathologie und Post-Mortem RT-PCR</i> | | | |
| Viruslast, Lunge (SARS-CoV-2 Genome/ 10 ⁶ RNaseP Kopien; Median; IQR) | 2149 (57–60581) | 123 (0–365) | 146 (0–32218) |
| Viruslast, Lymphknoten (SARS-CoV-2 Genome/10 ⁶ RNaseP-Kopien; Median; IQR) | 117 (21–10392) | 0 (0) | 21 (0–3100) |
| Keimzentren (n, %) | Fehlend | 9 (64) | 3 (50) |
| | Wenige | 4 (29) | 2 (33) |
| | Viele | 1 (7) | 1 (17) |
| Plasmablasten (n, %) | Fehlend/ wenige | 9 (64) | 3 (50) |
| | Mäßig | 3 (21) | 3 (50) |
| | Viele | 2 (14) | 0 (0) |
| Plasmazellen (n, %) | Fehlend/ wenige | 12 (86) | 4 (66) |
| | Mäßig | 2 (14) | 2 (33) |
| | Viele | 0 (0) | 0 (0) |
| Ödem und Kapillarostase (n, %) | Leichtgradig | 4 (29) | 0 (0) |
| | Mäßiggradig | 7 (50) | 6 (100) |
| | Schwergradig | 3 (21) | 0 (0) |
| Hämophagozytoseaktivität (n, %) | Fehlend | 5 (36) | 3 (50) |
| | Leichtgradig | 6 (43) | 3 (50) |
| | Schwergradig | 3 (21) | 0 (0) |

CRP C-reaktives Protein, IQR Interquartilsabstand

auf eine Interaktion von Anti-Spikeprotein-Antikörpern und Makrophagen hin, die zumindest bei SARS-CoV-1 maßgebend zur Lungenschädigung beiträgt [24].

Letztlich konnte auch gezeigt werden, dass eine Spikeproteinreaktivität in über einem Drittel von SARS-CoV-2-naiven Patienten vorhanden ist. Dies impliziert die Präsenz von kreuzreaktiven T-Zellen, welche mutmaßlich durch Exposition gegenüber anderen Coronaviren entstanden ist und möglicherweise die robustere Immunantwort in manchen Patientengruppen erklären könnte [4].

Methoden

Gewebeasservierung und Histologie

Lymphknoten der hilären, mediastinalen und zervikalen Stationen wurden während der Autopsie (n = 20) asserviert. Histochemische und immunhistochemische Untersuchungen (HE, IgG, IgM, CD3, CD11c, CD20, CD79a, CD68, CD163, CD206, HLA-DR, SARS-CoV-2-Nukleokapsid-Antigen [polyklonaler Kaninchenantikörper 200-401-A50 von Rockland Immunochemicals, Inc., Gilbertsville, USA, Verdünnung 1:2000]) wurden im Einklang mit akkreditierten SOP-Protokollen des Institutes durchgeführt. Histologische Charakteristika

(Anzahl Plasmablasten, Plasmazellen, Ödem/Kapillarostase, Präsenz von HLH und Keimzentren) wurden mittels Ordinalskalen (0–3) ausgewertet (■ Tab. 1).

RT-PCR

Alle Lymphknoten erfuhren eine RT-PCR-Untersuchung zur Bestimmung der Viruslast. Deren Protokoll wurde bereits in unserer vorherigen Autopsiestudie beschrieben [30].

Genexpressionsanalysen

RNA wurde durch die HTG Molecular Diagnostics, Inc. (Tucson, USA) nach etablierten Protokollen aus 10 µm dicken unbehandelten Paraffinschnitten extrahiert und exakt wie beschrieben unter Verwendung des HTG EdgeSeq Autoimmune-Assays prozessiert und analysiert [31].

Statistik

Statistische Analysen erfolgten mittels SPSS, Version 25 (IBM, Armonk, USA). Alle Korrelationsanalysen erfolgten mittels Spearman Rho (ρ).

Resultate

■ Tab. 1 stellt eine Übersicht von klinischen und histologischen Parametern der 20 untersuchten Fälle dar.

Klinische Parameter und RT-PCR

In der RT-PCR-Analyse konnte in 14 von 20 untersuchten Lymphknoten SARS-CoV-2-RNA nachgewiesen werden, während 6 Fälle keine detektierbare Viruslast aufwiesen. Interessanterweise war in diesen letzteren Fällen die Hospitalisierungszeit länger (6 vs. 11 Tage), was ähnlich wie bei vorherig durchgeführten Analysen der gleichen Autopsiekohorte [34] auf einen biphasischen Krankheitsverlauf mit progressiver viraler Elimination hindeutet (■ Abb. 1b). Passend auch dazu die negative Korrelation der pulmonalen Viruslast mit der Hospitalisierungszeit (ρ = -0,776; p < 0,0001), die positive Korrelation zwischen pulmonaler und Lymphknoten-

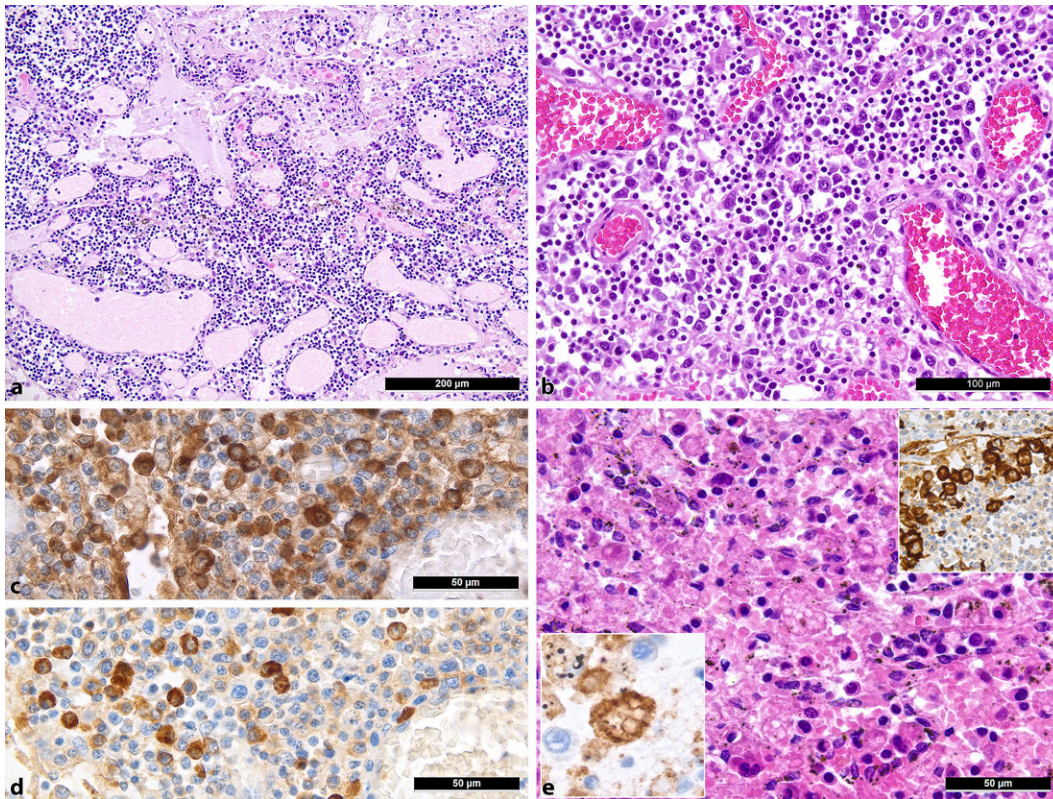


Abb. 2 ◀ Histomorphologische Charakteristika der Lokoregionären Lymphknoten im Abflussgebiet von COVID-19-Lungen. **a** Mäßig- bis schwergradiges Ödem mit Kapillarrostase. HE-Färbung, Vergr. 50:1. **b** Vermehrung von extrafollikulären Plasmablasten. HE-Färbung, Vergr. 200:1. **c, d** IgG- (**c**) und IgM-Färbung (**d**) der Plasmablasten. Immunoperoxidase, Vergr. 400:1. **e** Mäßiggradige Hämophagozytoseaktivität im Sinus eines Lymphknotens. HE, Vergr. 360:1. *Inlet links:* Positivität für CD11c in hämophagozytierenden Histiocyten. Immunoperoxidase, Vergr. 400:1. *Inlet rechts:* Positivität für CD206 als spezifischer Marker einer M2-Polarisierung [48] in Sinushistiocyten

Viruslast ($p = 0,514$; $p = 0,035$), die positive Korrelation zwischen Hospitalisierungszeit und absoluter Lymphozytenzahl ($p = 0,582$; $p = 0,014$; nicht direkt aus **Tab. 1** ersichtlich) bzw. die negative mit der absoluten Leukozytenzahl ($p = -0,577$; $p = 0,015$).

Histopathologie

Zu den wichtigsten histologischen Merkmalen zählen ein mäßig- bis schwergradiges Ödem und Kapillarrostase (**Abb. 2a**) in allen Fällen, was primär mit der akuten Rechtsherzbelastung im Rahmen der schweren pulmonalen Erkrankungsbeurteilung erklärbar ist. Besonders auffällig war die Vermehrung von extrafollikulären B-Blasten, insbesondere IgG- und IgM-positiver Plasmablasten (**Abb. 2b, c**) in 12 von 20 Fällen, passend zum oben beschriebenen Muster einer schnellen bzw. primären und transienten B-Zell-Immunantwort unter Umgehung der Keimzentrumsreaktion [5] bei weitgehend fehlenden oder hypoplastischen/hypotrophen Keimzentren bzw. Sekundärfollikeln (12 von 20) einschließlich follikulärer dendri-

tischer Zellen und follikulärer T-Helferzellen. Korrelationsanalysen zeigten eine negative Assoziation zwischen dem Vorhandensein von Sekundärfollikeln und viraler Last der Lunge ($p = -0,645$; $p = 0,005$) und C-reaktivem Protein (Sekundärfollikeln = $-0,522$; $p = 0,032$), was im Zusammenschau mit vorherigen Analysen der gleichen Autopsiekohorte [34] als Ausdruck einer verspäteten Keimzentrumsreaktion zu interpretieren ist. Ebenfalls fand sich eine diskrete bis mäßiggradige Plasmazytose und eine Prädominanz von CD8⁺-T-Zellen. Augenfällig war die Präsenz von zahlreichen HLA-DR-, CD163- und CD206-positiven M2-polarisierten Makrophagen [24], CD11c- und CD68-positiven Histiocyten und eine wahrnehmbare Hämophagozytoseaktivität in den Sinus in 12 von 20 Fällen (**Abb. 2d**), im Einklang mit den bekannten Phänomenen der Makrophagenaktivierung bei COVID-19 [29, 38]. Dennoch bot sich das volle klinische Bild einer HLH nur bei einem der 20 hier untersuchten Patienten [47].

Als eventuellen Ausdruck des oben beschriebenen antikörpervermittelten

Enhancements und passend zu den Beobachtungen von Martines et al. [27] konnten wir mittels immunhistochemischer Untersuchungen für das Nukleokapsid-Antigen von SARS-CoV-2 vermehrte, sich entsprechend positiv färbende Sinushistiocyten bei einer älteren Patientin mit einem 30-tägigen Krankheitsverlauf nachweisen (**Abb. 3a**). Im Großteil der untersuchten Lymphknoten waren allerdings immunhistochemisch keine signifikanten Antigenmengen feststellbar. Allerdings zeigten die Lungen der gleichen Patientin eine wesentlich höhere Viruskopiezahl (990 Virusgenomkopien/10⁶ humane RNaseP-Kopien in den Lymphknoten und ca. 125.000 in den Lungen).

Genexpressionsprofile

Im Einklang mit den oben beschriebenen Mustern zeigten Genexpressionsprofile (**Abb. 3b**) eine vermehrte Expression folgender Gene: *STAT1* (zentraler Transkriptionsfaktor in der Makrophagenaktivierung), *CD163* (Hämoglobin-Haptoglobin-Komplexrezeptor und Marker der M2-Makrophagenpolarisierung [24]), *Granzym B* (aber nicht

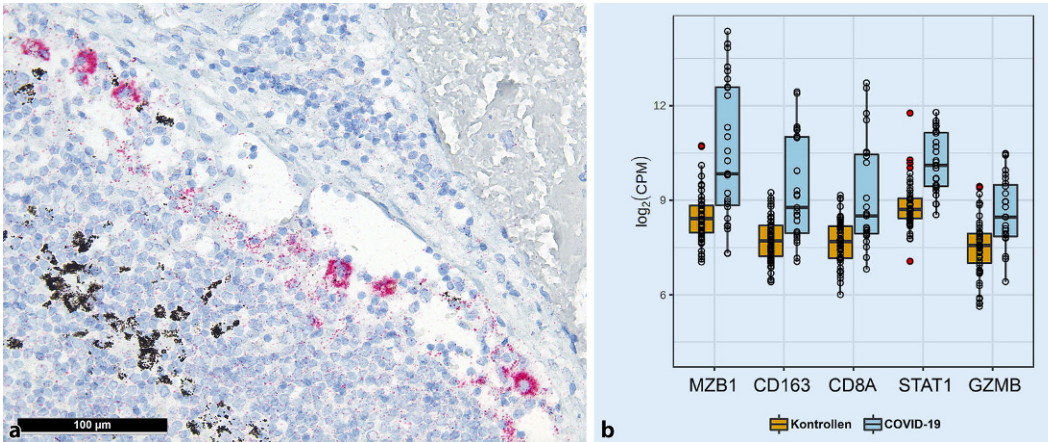


Abb. 3 ▲ Resultate der Immunhistochemie zur Detektion von SARS-CoV-2 und der damit verbundenen Genexpressionsprofile in COVID-19. **a** Positivität in Sinushistiocyten für SARS-CoV-2 in der Immunhistochemie für SARS-CoV-2-Nukleokapsid-Antigen. Immunoperoxidase mit 3-Amino-9-Ethylcarbazol als Chromogen, Vergr. 200:1. **b** Das Genexpressionsprofil zeigt eine vermehrte Expression von *MZB1*, *CD163*, *CD8A*, *STAT1* und *GZMB* bei COVID-19 im Vergleich zu Kontrollen

Perforin; passend zur Dysbalance beider Proteine bei der hämophagozytierenden Lymphohistiozytose [40]), *CXCL9* und *PAK1* (ein Chemokin und ein Enzym, welche wichtig für die Migration der zytotoxischen T-Zellen sind) und – passend dazu – *CD8*, schliesslich *MZB1* („marginal zone B and B1 cell specific protein“), welches – korrelierend mit den vermehrten Plasmablasten – die Zusammensetzung und Sekretion von IgM begünstigt.

Synthese

Alles in allem scheinen die hier beschriebenen Reaktionsmuster der Lymphknoten bei COVID-19-Patienten mit letalem Krankheitsverlauf die Immunpathologie der Erkrankung abzubilden. Unsere Daten implizieren einen biphasischen Krankheitsverlauf beginnend mit hoher Viruslast und schwergradiger Lymphopenie, welche sich im Laufe der immunologischen Antwort zurückbilden. Korrespondierend sind histologisch in den Lymphknoten von frühletalen Fällen Ödem und Plasmablastenaktivierung, gefolgt in spätletalen Fällen von Makrophagenaktivierung und subtiler Keimzentrumsreaktion zu erkennen (Abb. 1b). Dies steht im Einklang mit Genexpressionsanalysen, welche an der gleichen Autopsiekohorte durchgeführt wurden [34], die eine ausgeprägte Varianz der ISG-Gensignatur im Verlauf von COVID-19 gezeigt hat.

All dies deutet auf eine Störung der IFN-Antwort hin, welche fundamental für die Abwehr gegenüber intrazelluläre Mikroorganismen, insbesondere Viren, ist:

1. Alle Coronaviren, besonders SARS-CoV-2, unterdrücken die Produktion und die Freisetzung von allen 3 IFN- γ -Typen [10].
2. Patienten mit schweren COVID-19-Krankheitsverläufen zeigen Funktionsverlustvarianten in TLR- und IFN-abhängigen Genen oder neutralisierende Antikörper gegen den Typ-I-IFN (α und ω) [3, 49].
3. Die Dysregulation der Typ-I-IFN scheint generell entscheidend für den Krankheitsverlauf zu sein [7, 8].
4. Die ISG-Antwort ändert sich stark im Rahmen des COVID-19-Verlaufs und scheint unterschiedliche Aspekte der Immunpathologie zu beeinflussen [34].

Diese Störung der IFN-Antwort könnte gut die beschriebenen augenfälligen morphologischen Reaktionsmuster der lokoregionären Lymphknoten im Abflussgebiet von COVID-19-Lungen erklären, nämlich die Dysregulation der BCL6⁺-follikulären T-Helferzellen [21], die rasche, aber wenig spezifische B-Zell-Immunantwort unter Umgehung der Keimzentrumsreaktion mit Plasmablasten, welche erfahrungsgemäß niederaffine Antikörper herstellen [5, 22, 45], des damit verbundenen antikör-

pervermittelten Enhancements mit Makrophagen(hyper)aktivierung [19] mit Sinushistiozytose und gegebenenfalls HLH [29, 38] sowie die M2-Makrophagenpolarisierung [24, 34, 49]. Schließlich resultiert diese Dysregulation in eine hochpathogene inflammatorische Monozyten-Makrophagen-Antwort, die bei SARS-CoV-1 und MERS sehr gut dokumentiert ist [7, 8, 24], welche für einen Großteil der Organschädigung in COVID-19 verantwortlich zu sein scheint [25, 48]. Das antikörpervermittelte Enhancement könnte auch zur *in situ* beobachteten (Abb. 3a) Virusaufnahme in Monozyten/Makrophagen [19] und somit auch zur Virusausbreitung im Körper beitragen.

Die komplexen Wechselwirkungen zwischen SARS-CoV-2 und dem Immunsystem, welche grob die beschriebenen Reaktionsmuster der Lymphknoten bedingen, könnten zumindest teilweise auch die bekannten Herausforderungen und Probleme bei der Entwicklung von effizienten Coronavirusimpfungen erklären [11]. Andererseits könnten Erkenntnisse aus *In-situ*-Studien des lymphatischen Kompartiments bei COVID-19 wertvolle Ansätze, beispielsweise für den gezielten Gebrauch smarterer kleinemolekularer Adjuvantien wie TLR-Agonisten [35], zur Effizienzsteigerung der in Entwicklung befindlichen Vakzinen hinsichtlich Aufbau eines dauerhaften immunologischen Gedächtnisses liefern.

| Abkürzungen | |
|--------------------|--|
| BLIMP-1/ PRDM-1 | „PR domain zinc finger protein 1“ |
| CCL | „Chemokine ligand“ |
| CD | „Cluster of differentiation“ |
| COVID-19 | „Coronavirus disease 2019“ |
| CTLA4 | „Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4“ |
| CXCL9 | „Chemokine (C-X-C motif) ligand 9“ |
| EBV | Epstein-Barr-Virus |
| Fc | „Fragment constant“ |
| HLA-DR | „Human leukocyte antigen DR“ |
| HLH | „Hemophagocytic lymphohistiocytosis“ |
| IFN | Interferon |
| Ig | Immunglobulin |
| IL | Interleukin |
| IRF4 (MUM-1) | „Interferon regulatory factor 4“ |
| ISG | „Interferon-stimulated genes“ |
| LPS | Lipopolysaccharid |
| MUM-1 (IRF4) | „Multiple myeloma 1 protein“ |
| MYD88 | „Myeloid differentiation primary response 88“ |
| MZB1 | „Marginal zone B and B1 cell specific protein“ |
| NF- κ B | „Nuclear factor kappa B“ |
| PAK1 | „P21 (RAC1) activated kinase 1“ |
| PAMPs | „Pathogen-associated molecular patterns“ |
| PRRs | „Pattern recognition receptor“ |
| qRT-PCR | „Quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction“ |
| SARS-CoV-1/2 | „Severe acute respiratory syndrome coronavirus 1/2“ |
| STAT1 | „Signal transducer and activator of transcription 1“ |
| TLR | „Toll-like receptor“ |
| TNF- α | „Tumor necrosis factor alpha“ |

Fazit für die Praxis

- Das Erforschen histomorphologischer Merkmale in lokoregionären Lymphknoten ist unabdingbar zum Verständnis der Pathophysiologie von COVID-19. Besonders das Ausbleiben der Keimzentrumsreaktion mit Plasmablastenexpansion und fehlendem Immunglobulinklassenwechsel deuten auf ineffiziente Antikörperreaktion bei Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf hin.
- Die Dysregulation der Interferon (IFN)-Antwort scheint zentral für die Immunpathologie von COVID-19 zu sein. Erste Therapieansätze IFN-I-interferierender Medikamente (wie der JAK-Inhibitor Baricitinib oder Dexamethason) werden bereits in klinischen Studien erforscht (NCT04358614), während Studien mit TLR-Agonisten erst in Planung sind.
- Weitere Studien werden benötigt, um die Mechanismen der angeborenen und humoralen Immunantwort zwischen milden und schweren Krankheitsverläufen sowie Phänomene wie die Kreuzreaktivität bestimmter T-Zellgruppen besser zu verstehen. Dies wird der Entwicklung einer erfolgreichen Impfstrategie möglicherweise behilflich sein.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Alexandar Tzankov

Institut für Medizinische Genetik und Pathologie
Schönbeinstrasse 40, 4031 Basel, Schweiz
alexandar.tzankov@usb.ch

Danksagung. Die Untersuchungen der hausinternen Kohorte wurden durch das Botnar Research Centre for Child Health, BRCC, unterstützt.

Funding. Open access funding provided by University of Basel

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. D. Haslbauer, M. S. Matter, A. K. Stalder und A. Tzankov geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Alle beschriebenen Untersuchungen am Menschen oder an menschlichem Gewebe wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethikkommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen beteiligten Patienten liegt eine Einverständniserklärung vor.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M et al (2020) Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 383:120–128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
2. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI et al (2020) The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 26:450–452. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
3. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q et al (2020) Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 370:423. <https://doi.org/10.1126/science.abd4585>
4. Braun J, Loyal L, Frentsch M et al (2020) SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2598-9>
5. Brighenti A, Andrusis M, Geissinger E et al (2005) Extrafollicular proliferation of B cells in the absence of follicular hyperplasia: a distinct reaction pattern in lymph nodes correlated with primary or recall type responses. *Histopathology* 47:90–100. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2005.02173.x>
6. Brisse E, Wouters CH, Andrei G, Matthys P (2017) How viruses contribute to the pathogenesis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol* 8:1102. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01102>
7. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R et al (2016) Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-coV-infected mice. *Cell Host Microbe* 19:181–193. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.01.007>
8. Channappanavar R, Fehr AR, Zheng J et al (2019) IFN-I response timing relative to virus replication

- determines MERS coronavirus infection outcomes. *J Clin Invest* 129:3625–3639. <https://doi.org/10.1172/JCI126363>
9. Chappell CP, Draves KE, Giltiay NV, Clark EA (2012) Extrafollicular B cell activation by marginal zone dendritic cells drives T cell-dependent antibody responses. *J Exp Med* 209:1825–1840. <https://doi.org/10.1084/jem.20120774>
 10. Chu H, Chan JF-W, Wang Y et al (2020) Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19. *Clin Infect Dis* 71:1400–1409. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa410>
 11. Conte C, Sogni F, Affanni P et al (2020) Vaccines against coronaviruses: the state of the art. *Vaccines (Basel)* 8:309. <https://doi.org/10.3390/vaccines8020309>
 12. Cronin DMP, Warnke RA (2009) Castleman disease: an update on classification and the spectrum of associated lesions. *Adv Anat Pathol* 16:236–246. <https://doi.org/10.1097/PAP.0b013e3181a9d4d3>
 13. De Silva NS, Anderson MM, Carette A et al (2016) Transcription factors of the alternative NF- κ B pathway are required for germinal center B-cell development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113:9063–9068. <https://doi.org/10.1073/pnas.1602728113>
 14. Fingerlin TE, Hamzeh N, Maier LA (2015) Genetics of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 36:569–584. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2015.08.002>
 15. Griffin G, Shenoi S, Hughes GC (2020) Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update on pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 34:101515. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2020.101515>
 16. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y et al (2020) Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 382:1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
 17. Helming L, Gordon S (2009) Molecular mediators of macrophage fusion. *Trends Cell Biol* 19:514–522. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2009.07.005>
 18. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S et al (2020) SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 181:271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
 19. Iwasaki A, Yang Y (2020) The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol* 20:339–341. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0321-6>
 20. Jegalian AG, Facchetti F, Jaffe ES (2009) Plasmacytoid dendritic cells: physiologic roles and pathologic states. *Adv Anat Pathol* 16:392–404. <https://doi.org/10.1097/PAP.0b013e3181bb6bc2>
 21. Kaneko N, Kuo H-H, Boucau J et al (2020) Loss of Bcl-6-expressing T follicular helper cells and germinal centers in COVID-19. *Cell* 183:1–15. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.025>
 22. Kuri-Cervantes L, Pampena MB, Meng W et al (2020) Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19. *Sci Immunol* 5:1–15. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abd7114>
 23. Liao M, Liu Y, Yuan J et al (2020) Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat Med* 26:842–844. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0901-9>
 24. Liu L, Wei Q, Lin Q et al (2019) Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight* 4:123–158. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.123158>
 25. Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz M et al (2020) COVID-19 cytokine storm: the anger of inflammation. *Cytokine* 133:151–155. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155151>
 26. Malik P, Patel U, Mehta D et al (2020) Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med*. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111536>
 27. Martines RB, Ritter JM, Matkovic E et al (2020) Pathology and pathogenesis of SARS-CoV-2 associated with fatal coronavirus disease, United States. *Emerging Infect Dis* 26:2005–2015. <https://doi.org/10.3201/eid2609.202095>
 28. Mathew D, Giles JR, Baxter AE et al (2020) Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science* 369:eabc8511. <https://doi.org/10.1126/science.abc8511>
 29. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C (2020) The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev* 19:1025–1037. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>
 30. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R et al (2020) Post-mortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology* 77:198–209. <https://doi.org/10.1111/his.14134>
 31. Menter T, Hayoz S, Zucca E et al (2020) Immunomodulatory drugs may overcome the negative prognostic role of active Th17 axis in follicular lymphoma: evidence from the SAKK35/10 trial. *Br J Haematol*. <https://doi.org/10.1111/bjh.16876>
 32. Murphy P (2020) Individuals with less severe manifestations of SARS-CoV-2 infection may not develop long-lasting humoral immunity. *Am J Clin Pathol*. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa233>
 33. Newell KL, Clemmer DC, Cox JB et al (2020) Switched and unswitched memory B cells detected during SARS-CoV-2 convalescence correlate with limited symptom duration. *medRxiv* 2020:1–29. <https://doi.org/10.1101/2020.09.04.20187724>
 34. Nienhold R, Ciani Y, Koelzer VH et al (2020) Two distinct immunopathological profiles in autopsy lungs of COVID-19. *Nat Commun* 11:5086. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18854-2>
 35. Onofrio L, Caraglia M, Facchini G et al (2020) Toll-like receptors and COVID-19: a two-faced story with an exciting ending. *Future Sci OA* 6:605. <https://doi.org/10.2144/fsoa-2020-0091>
 36. Park A, Iwasaki A (2020) Type I and type III interferons—induction, signaling, evasion, and application to combat COVID-19. *Cell Host Microbe* 27:870–878. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.05.008>
 37. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N et al (2020) Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Dis* 79:999–1006. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217960>
 38. Prilutskiy A, Kritselis M, Shevtsov A et al (2020) SARS-CoV-2 infection-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Clin Pathol* 154:466–474. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa124>
 39. Punt J, Stranford S, Jones P, Owen J (2018) *Kuby immunology*, 8. Aufl. Freeman, W.H. and Co, New York
 40. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A et al (2014) Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* 383:1503–1516. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61048-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61048-X)
 41. Sun J, He W-T, Wang L et al (2020) COVID-19: epidemiology, evolution, and cross-disciplinary perspectives. *Trends Mol Med* 26:483–495. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.02.008>
 42. Tzankov A, Dirnhofer S (2018) A pattern-based approach to reactive lymphadenopathies. *Semin Diagn Pathol* 35:4–19. <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2017.05.002>
 43. Tzankov A, Jonigk D (2020) Unlocking the lockdown of science and demystifying COVID-19: how autopsies contribute to our understanding of a deadly pandemic. *Virchows Arch* 477:331–333. <https://doi.org/10.1007/s00428-020-02887-5>
 44. Wang Y, Liu L (2016) The membrane protein of severe acute respiratory syndrome coronavirus functions as a novel cytosolic pathogen-associated molecular pattern to promote beta interferon induction via a toll-like-receptor-related TRAF3-independent mechanism. *mBio* 7:1872–1815. <https://doi.org/10.1128/mBio.01872-15>
 45. Wilk AJ, Rustagi A, Zhao NQ et al (2020) A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19. *Nat Med* 26:1070–1076. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0944-y>
 46. Xu H, Zhong L, Deng J et al (2020) High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* 12:1–5. <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>
 47. Zellweger NM, Huber J, Tsakiris DA, Tzankov A, Gebhard CE, Siegemund M (2021) Haemophagocytic lymphohistiocytosis and liver failure-induced massive hyperferritinemia in a male COVID-19 patient. *Swiss Med Wkly* 151:w20420. <https://doi.org/10.4414/smw.2021.20420>. PMID: 33516166.
 48. Zhang F, Gan R, Zhen Z et al (2020) Adaptive immune responses to SARS-CoV-2 infection in severe versus mild individuals. *Signal Transduct Target Ther* 5:1–11. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00263-y>
 49. Zhang Q, Bastard P, Liu Z et al (2020) Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 370:422. <https://doi.org/10.1126/science.abd4570>