

# Von den Toten lernen: das mannigfaltige Erscheinungsbild von COVID-19

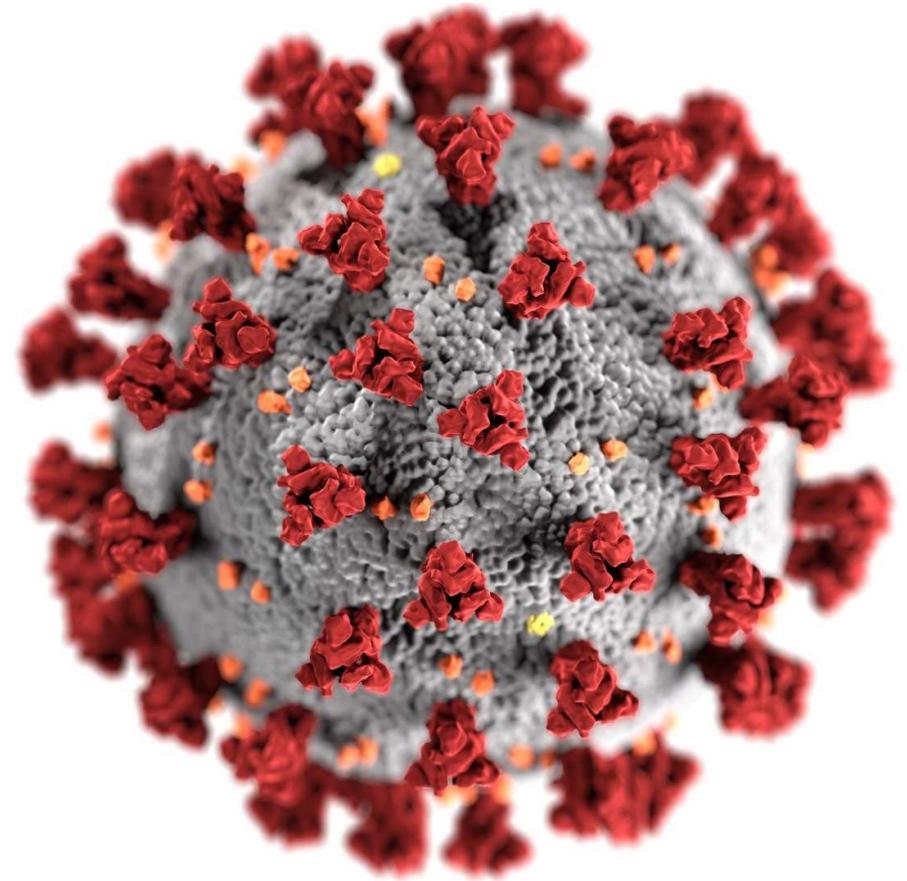
PD Dr. med. Thomas Menter

SILAMED 2022

Horgen, 25. April 2022

# Agenda

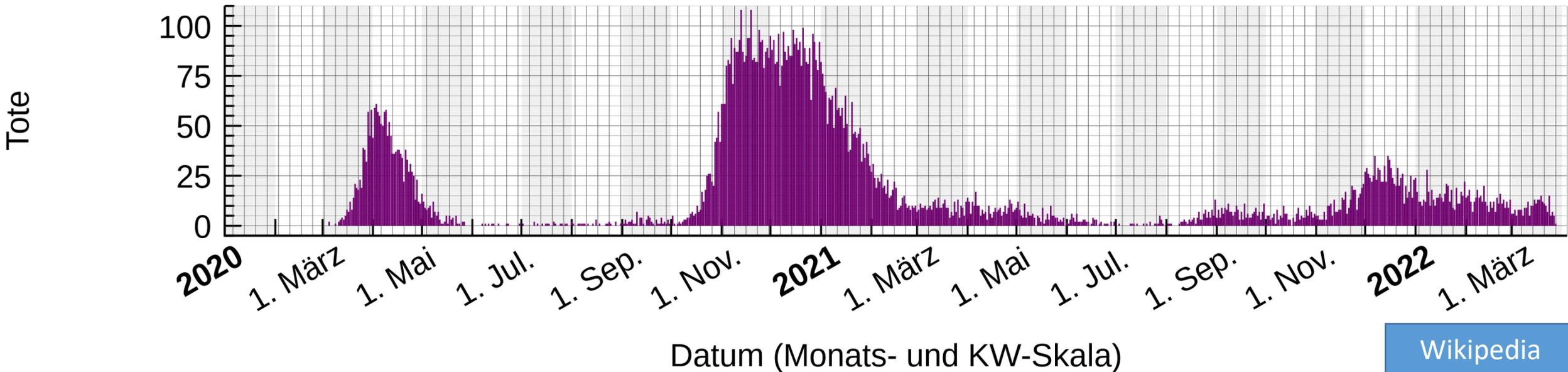
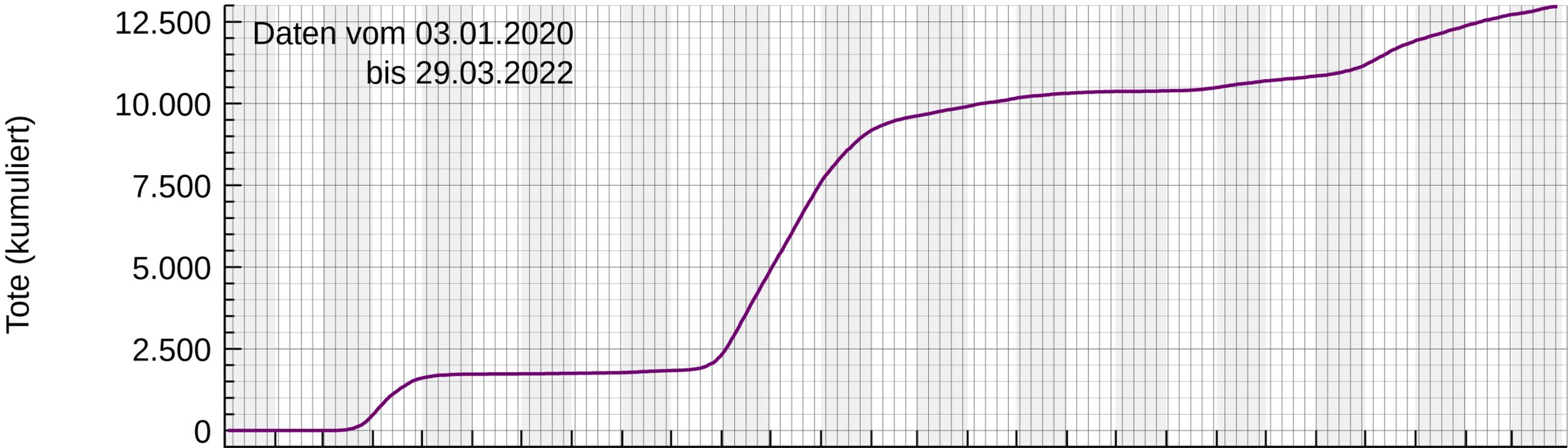
- Einführung: Frühjahr 2020
- Die erste Autopsiekohorte
- Die Befunde
  - Lunge
  - Kreislauf
  - Andere Organe
- Fallbeispiel
- SARS-CoV-2 und intrauteriner Fruchttod
- Zusammenfassung



# Frühjahr 2020

- 25.02.2020: erster COVID-19 Fall in der Schweiz
- Erste Autopsie in Basel: 12.03.2020





# Pathologie Basel

- Erste Autopsie eines an COVID-19 Verstorbenen: 12.03.2020

Massnahmen:

- Instillation von Formalin in die Nasen- und Mundhöhle der Leichname 2h vor der Autopsie
- Angemessene Kleidung:
- wasserabweisender Overall und Schürze
- Schutzbrille und FFP2 / 3 Maske
- zwei Handschuhpaare und Stiefel
- Beteiligung von nur einer Aushilfskraft
- Neurokraniale Autopsien
- nur bei Patienten <75 und/oder mit ZNS-Symptomen
- ohne Staubbildung
- En-bloc Fixierung der tracheo-pulmonalen Organe



# Die Autopsiekohorte der ersten Welle

- 21 Autopsien in Basel und Liestal
- Zeitraum: März/April 2020
- 17 Männer, 4 Frauen
- Alter: Median 76 Jahre (53-96 Jahre)
- Hospitalisierungsdauer: 5,7 Tage (0-16 Tage)

## Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction

Thomas Menter,<sup>1</sup>  Jasmin D Haslbauer,<sup>1</sup> Ronny Nienhold,<sup>2</sup> Spasenija Savic,<sup>1</sup> Helmut Hopfer,<sup>1</sup> Nikolaus Deigendesch,<sup>1</sup> Stephan Frank,<sup>1</sup> Daniel Turek,<sup>2</sup> Niels Willi,<sup>2</sup> Hans Pargger,<sup>3</sup> Stefano Bassetti,<sup>4</sup> Joerg D Leuppi,<sup>5</sup> Gieri Cathomas,<sup>2</sup> Markus Tolnay,<sup>1</sup> Kirsten D Mertz<sup>2</sup> & Alexandar Tzankov<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>*Pathology, Institute of Medical Genetics and Pathology, University Hospital Basel, University of Basel, Basel, Switzerland,* <sup>2</sup>*Institute of Pathology, Cantonal Hospital Baselland, Liestal, Switzerland,* <sup>3</sup>*Intensive Care Unit, University Hospital Basel, University of Basel, Basel, Switzerland,* <sup>4</sup>*Division of Internal Medicine, University Hospital Basel, University of Basel, Basel, Switzerland,* and <sup>5</sup>*University Department of Medicine, Cantonal Hospital Baselland, Liestal, Switzerland*

Date of submission 24 April 2020

Accepted for publication 29 April 2020

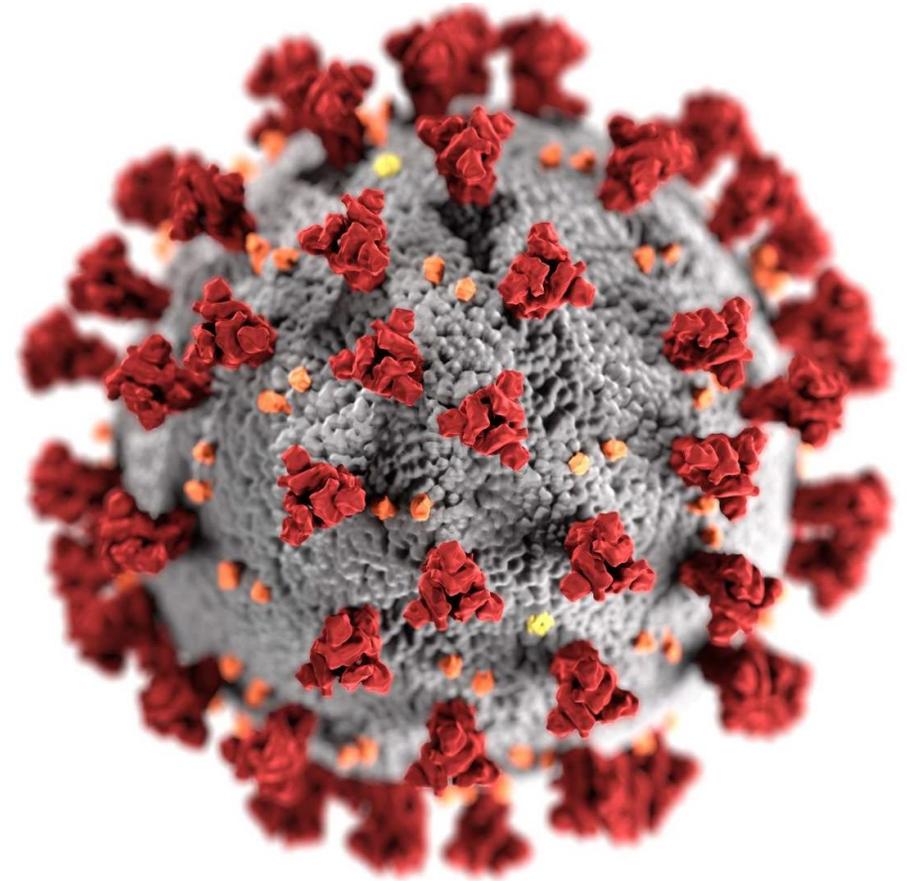
Published online *Article Accepted* 4 May 2020

# Todesursachen

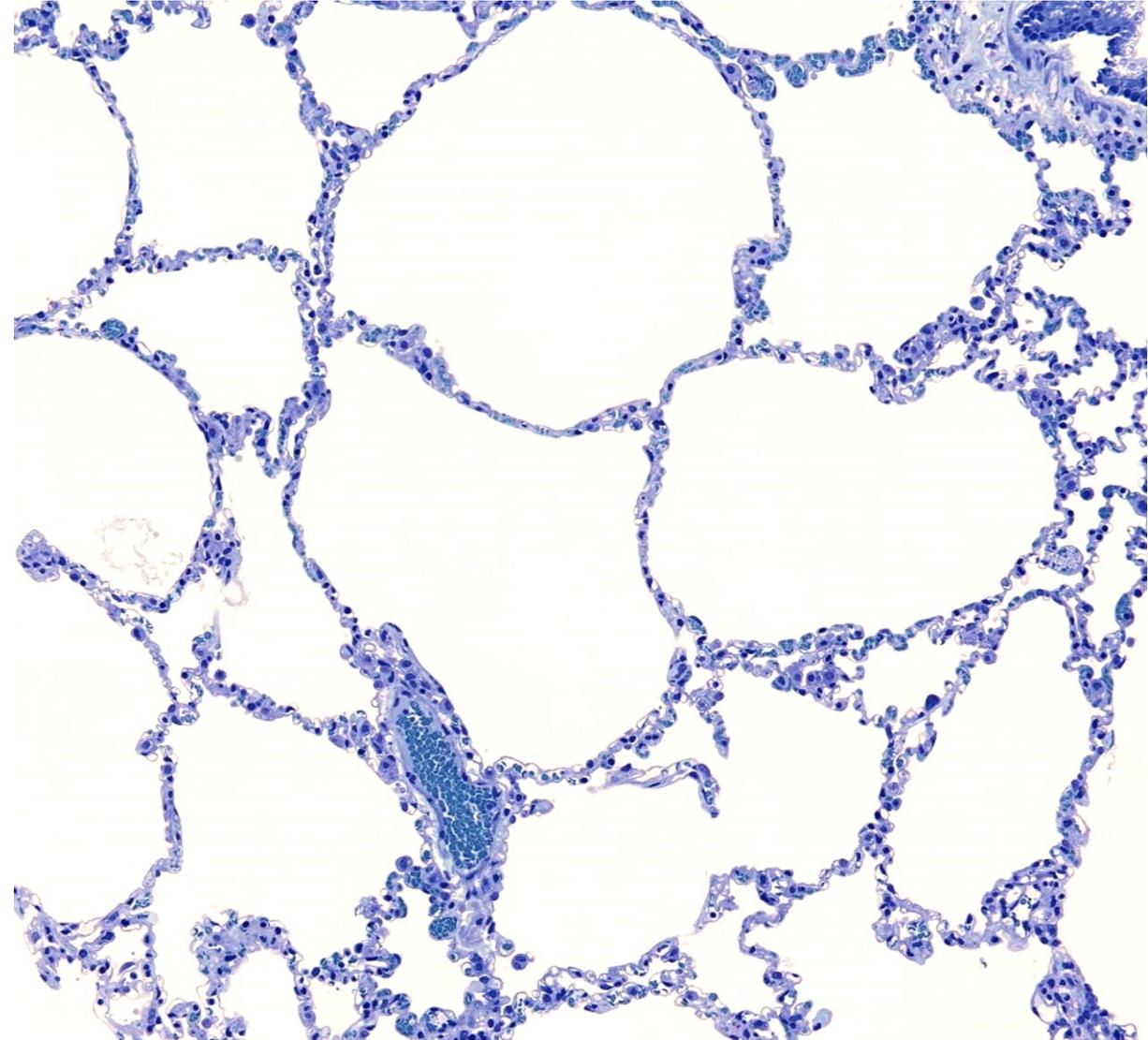
- 21/21 (100%) COVID-19 assoziiertes respiratorisches Versagen
- 20/21 (95%) RT-qPCR SARS-CoV-2+ 16,865-749,402  
Viruskopien/10<sup>6</sup> *RPPH1* Kopien
- 18/21 (86%) Diffuser Alveolarwandschaden
- 10/21 (48%) Akute (sekundäre) Pneumonie; 6/21 (29%) diffus
- 4/21 (19%) Pulmonale Thrombembolien **trotz Blutverdünnung**

# Agenda

- Einführung: Frühjahr 2020
- Die erste Autopsiekohorte
- **Die Befunde**
  - Lunge
  - Kreislauf
  - Andere Organe
- Fallbeispiel
- SARS-CoV-2 und intrauteriner Fruchttod
- Zusammenfassung



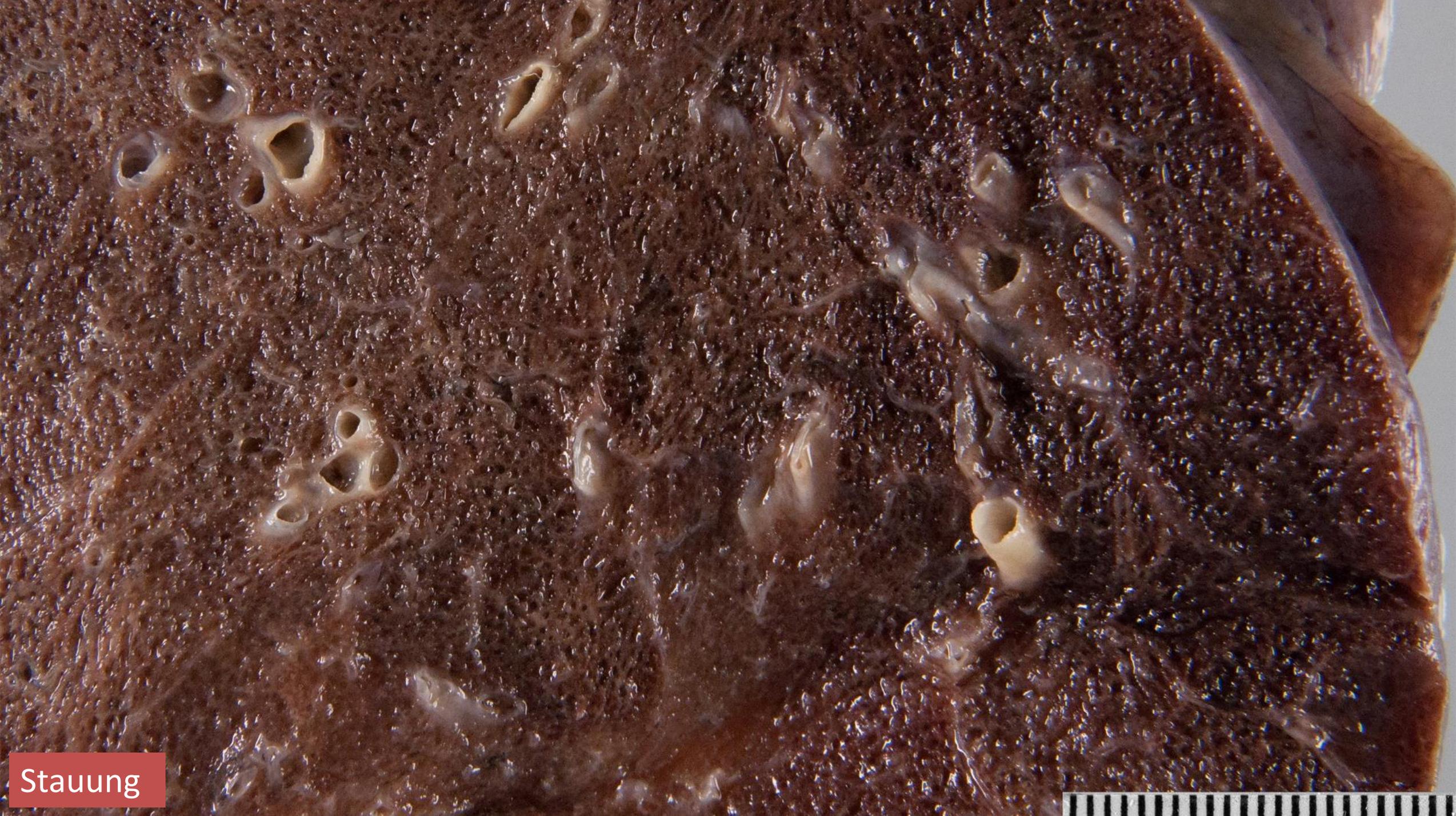
# Lunge, Normalbefund



# Morphologische Befunde bei COVID-19

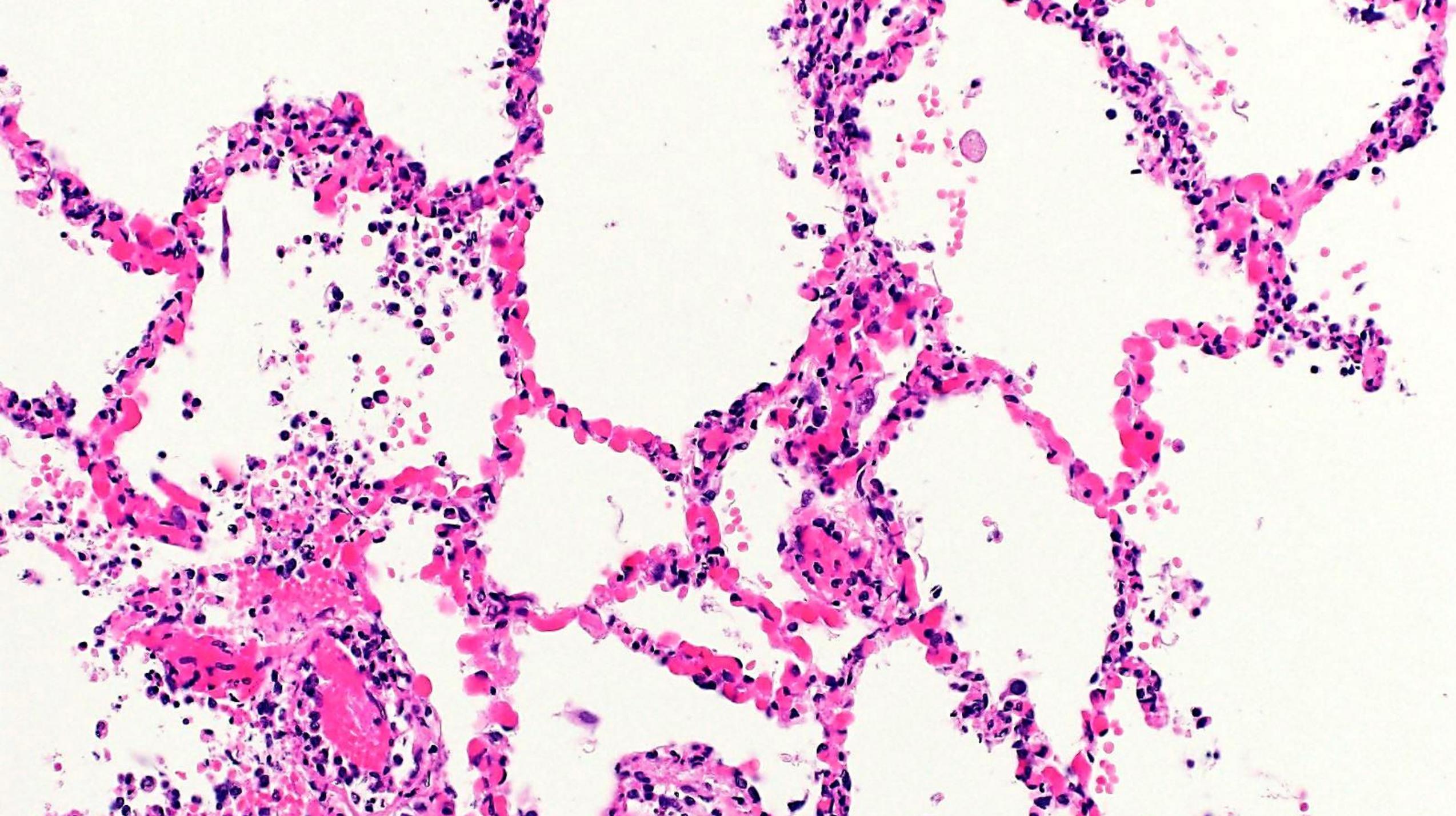
- Stauung der Lunge
- Diffuser Alveolarwandschaden in verschiedenen Stadien
- Sekundäre Superinfektion durch Bakterien oder Pilze (selten)

Stauung

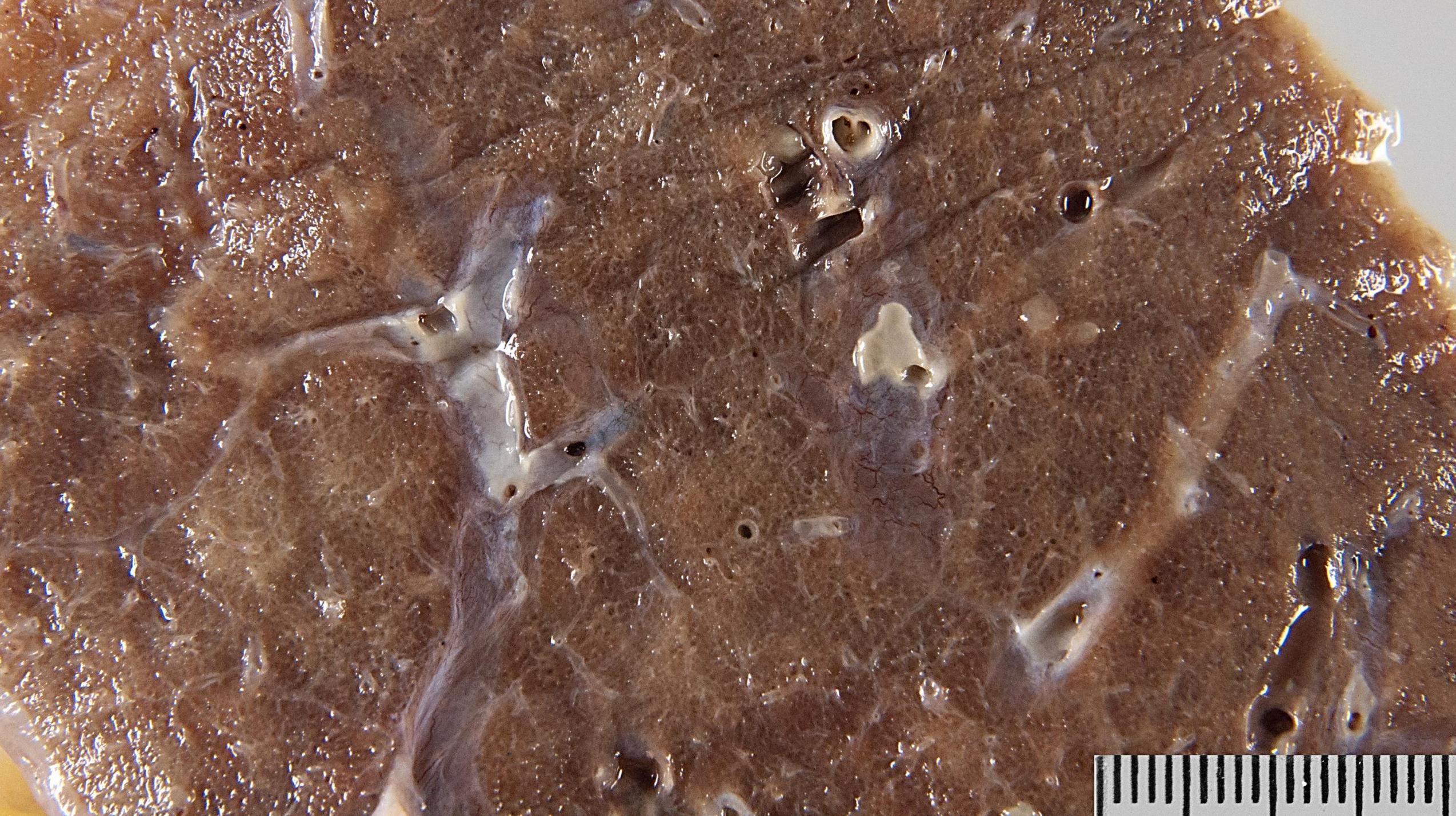


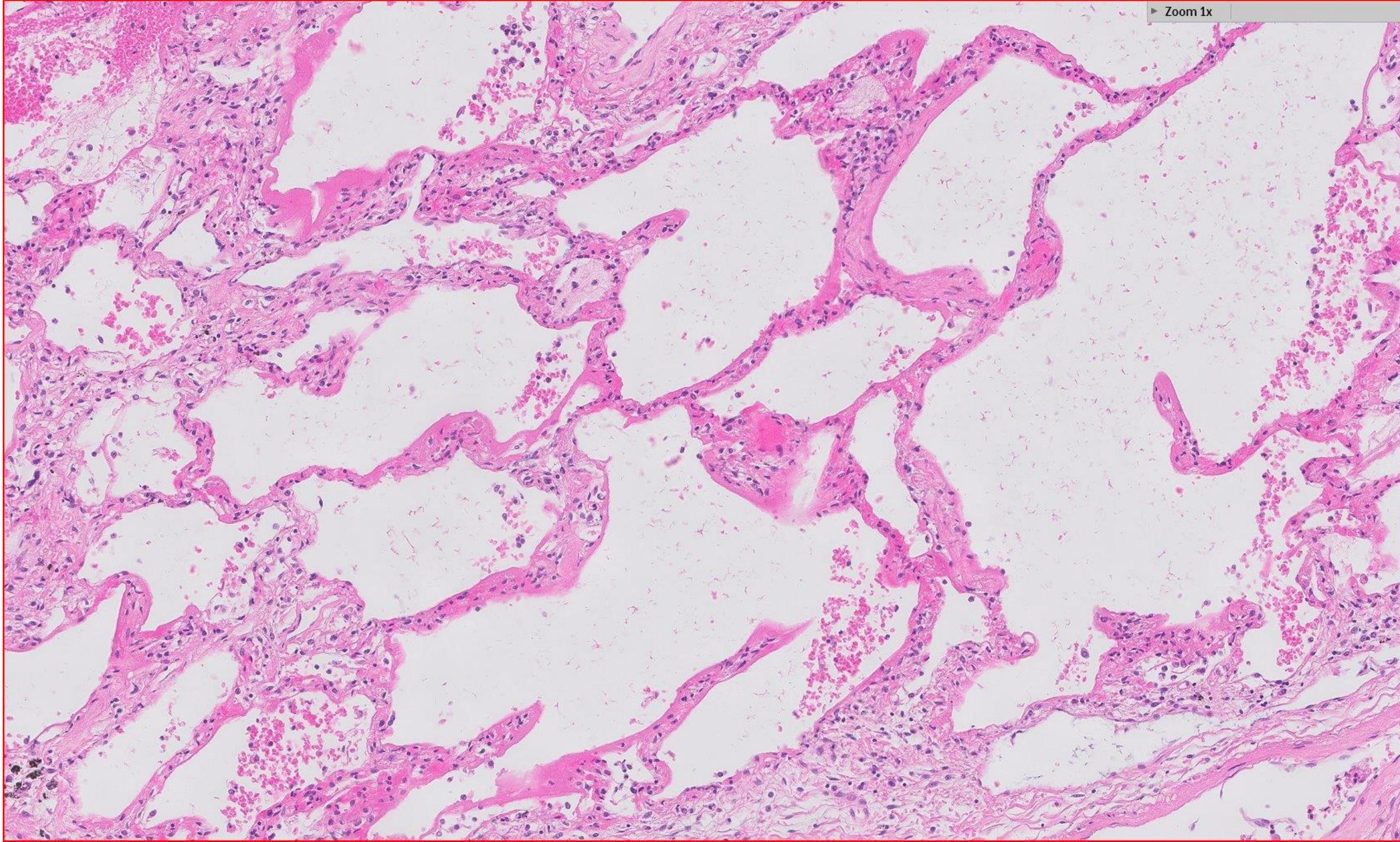
Stauung

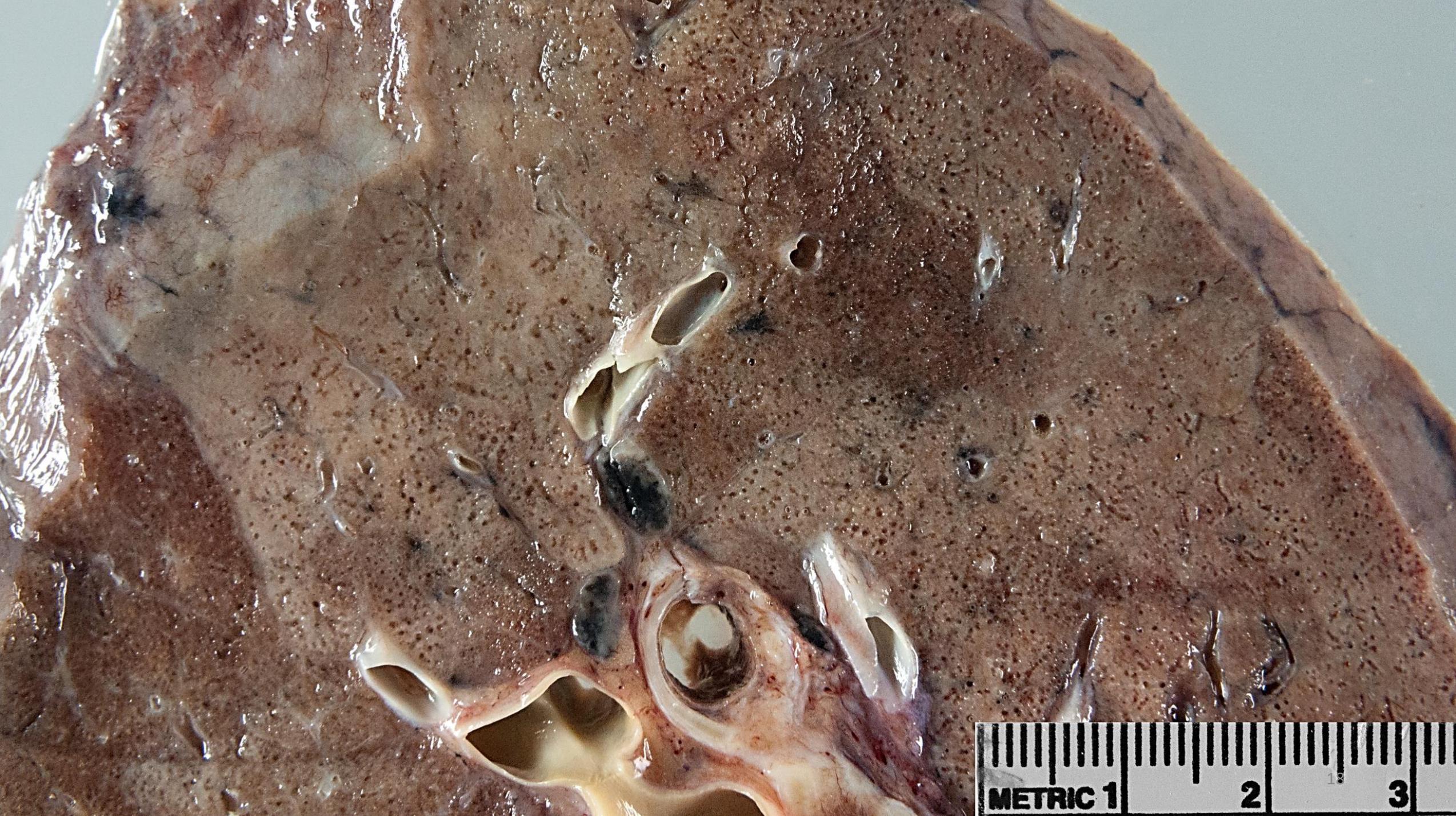


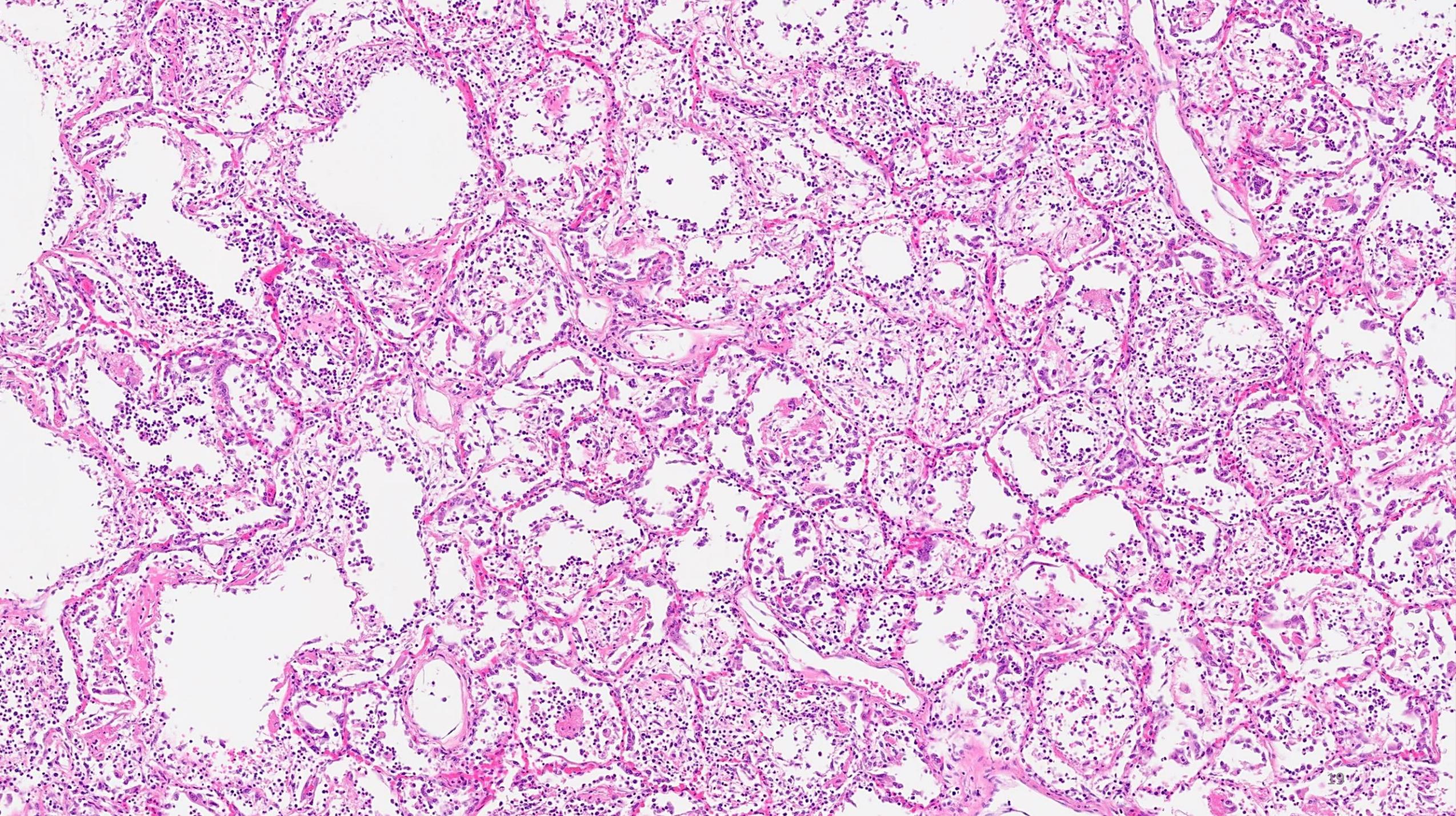


# Diffuser Alveolarwandschaden

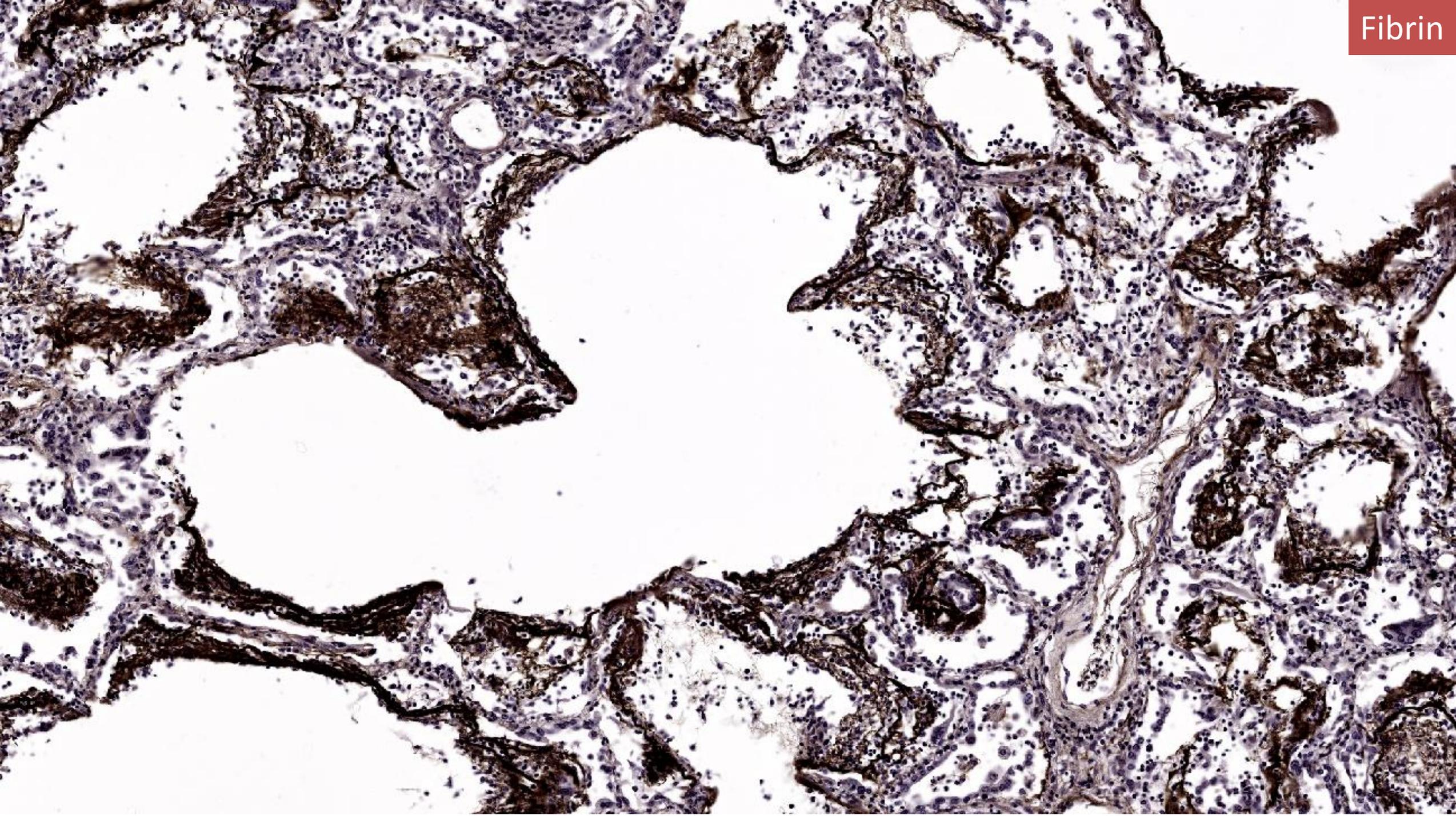






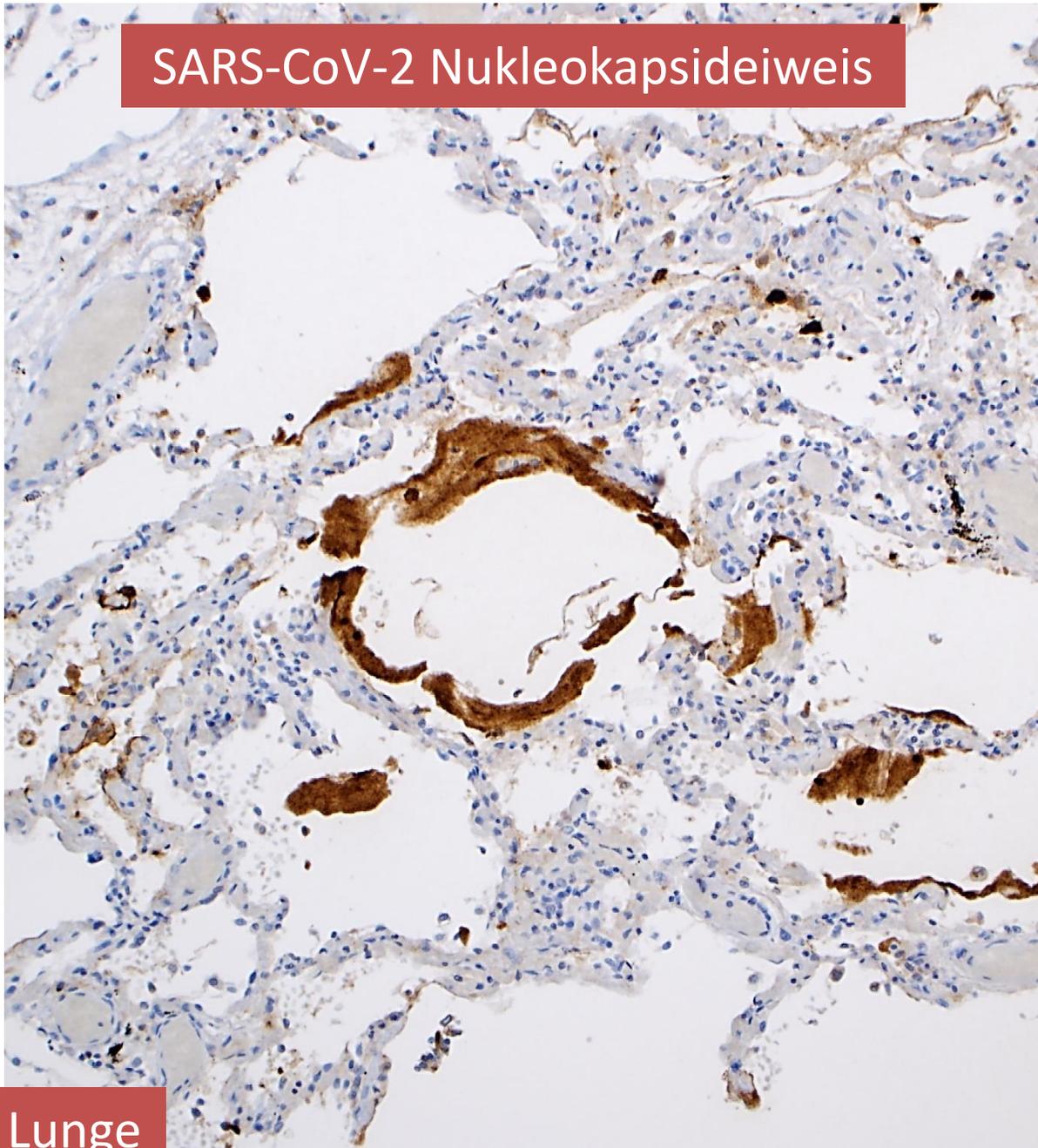


Fibrin



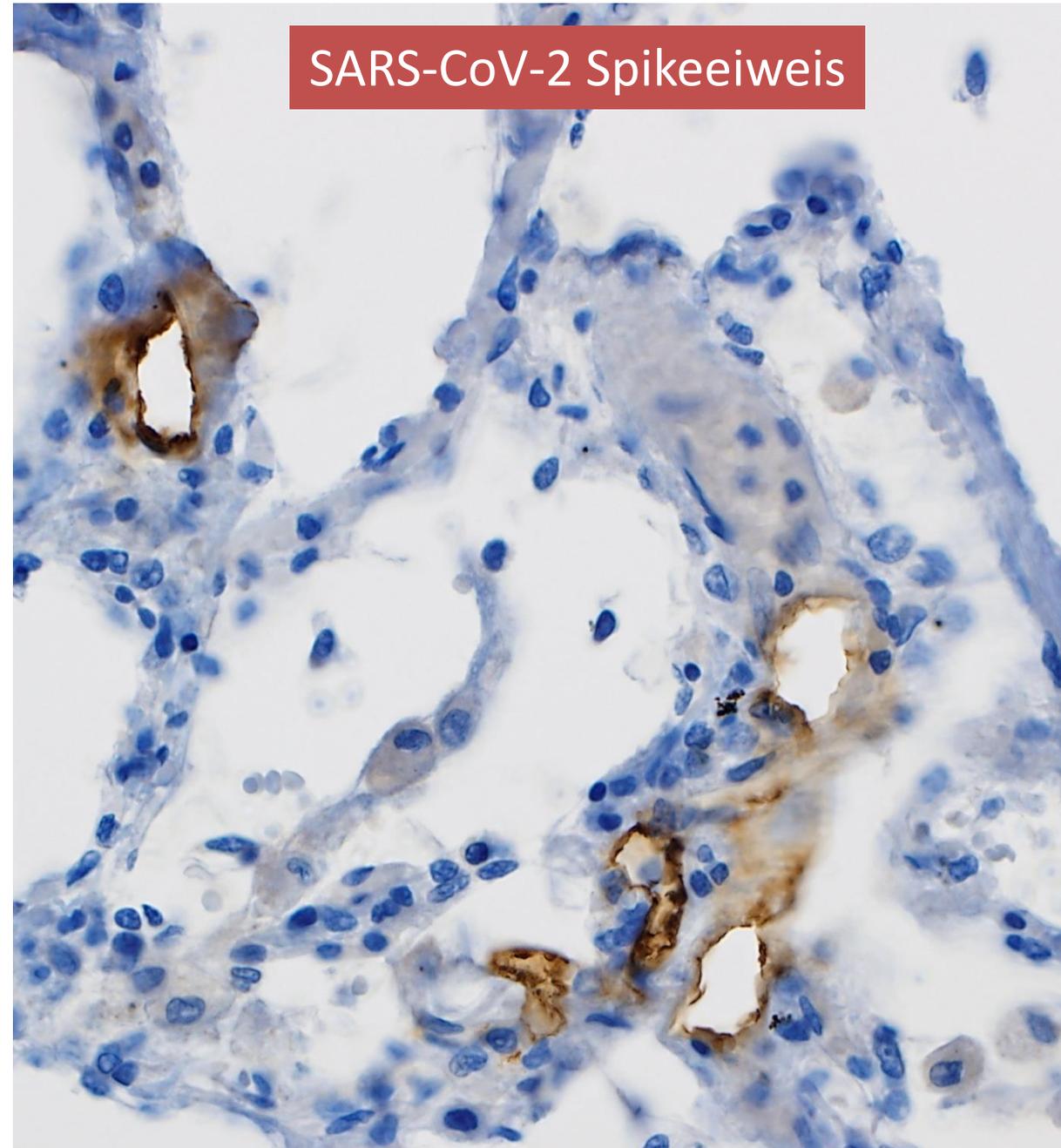
# Der Virusnachweis im Gewebe

SARS-CoV-2 Nukleokapsideiweis

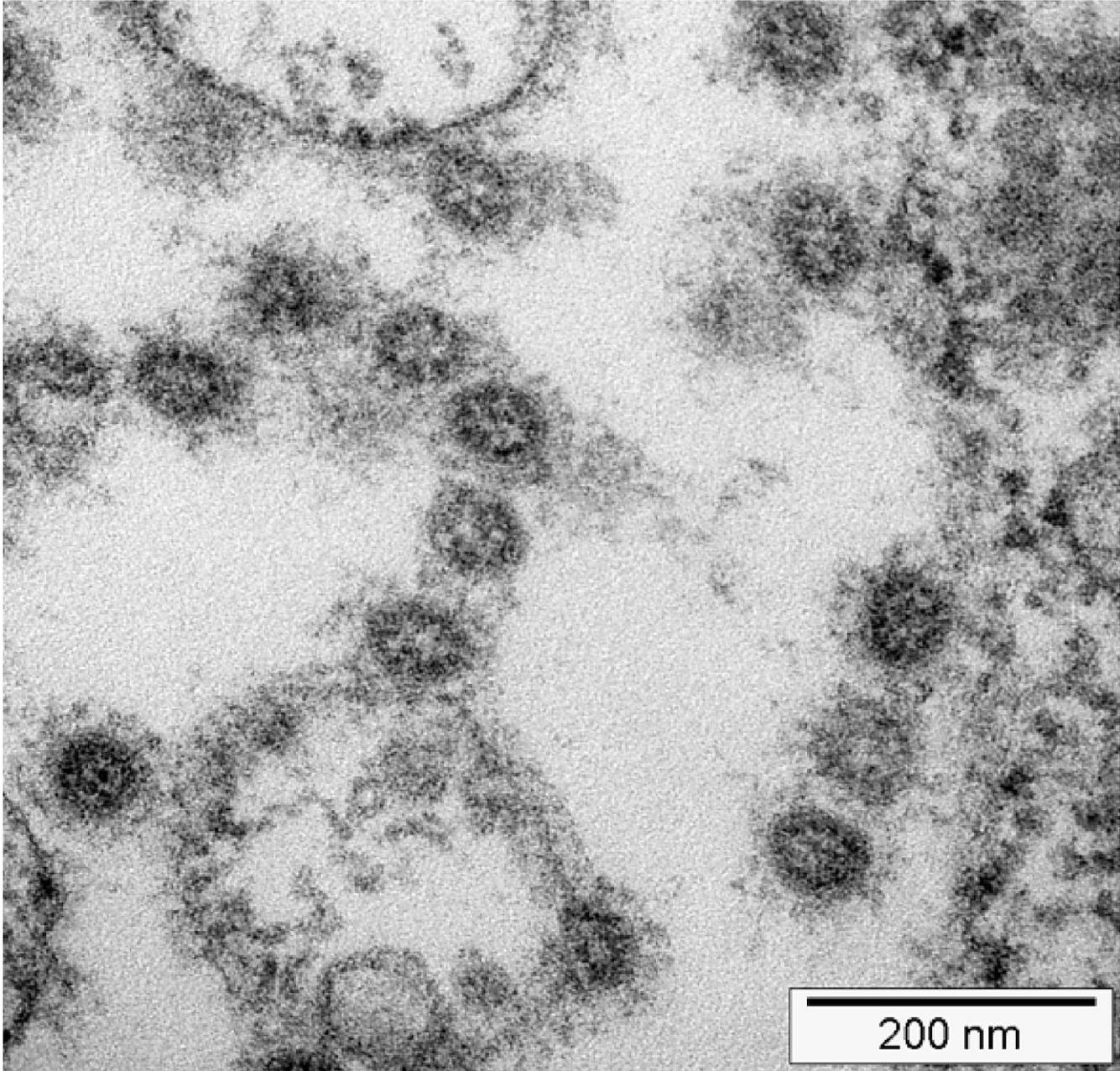


Lunge

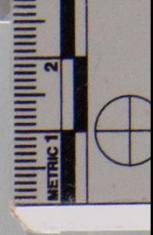
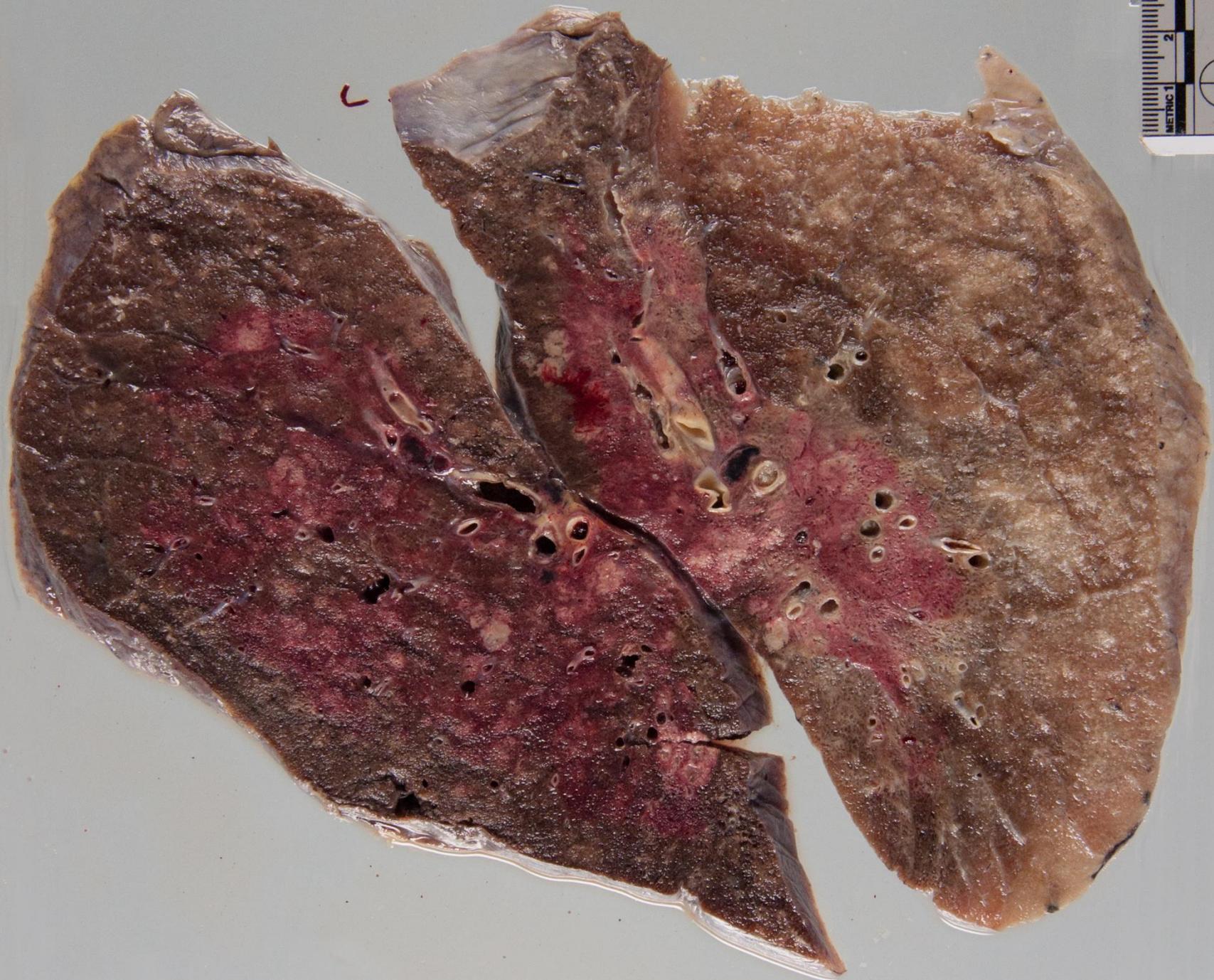
SARS-CoV-2 Spikeeiweis

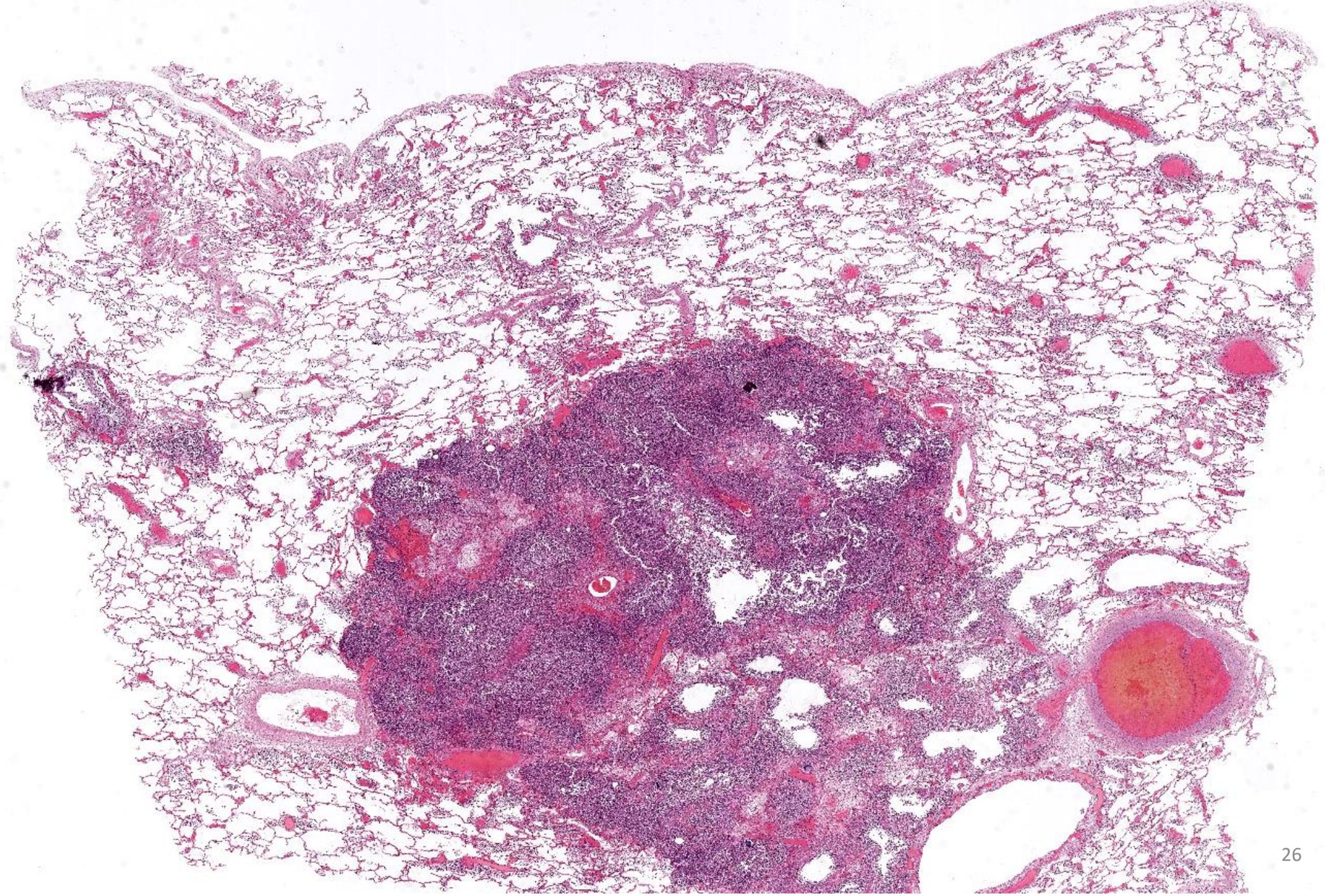


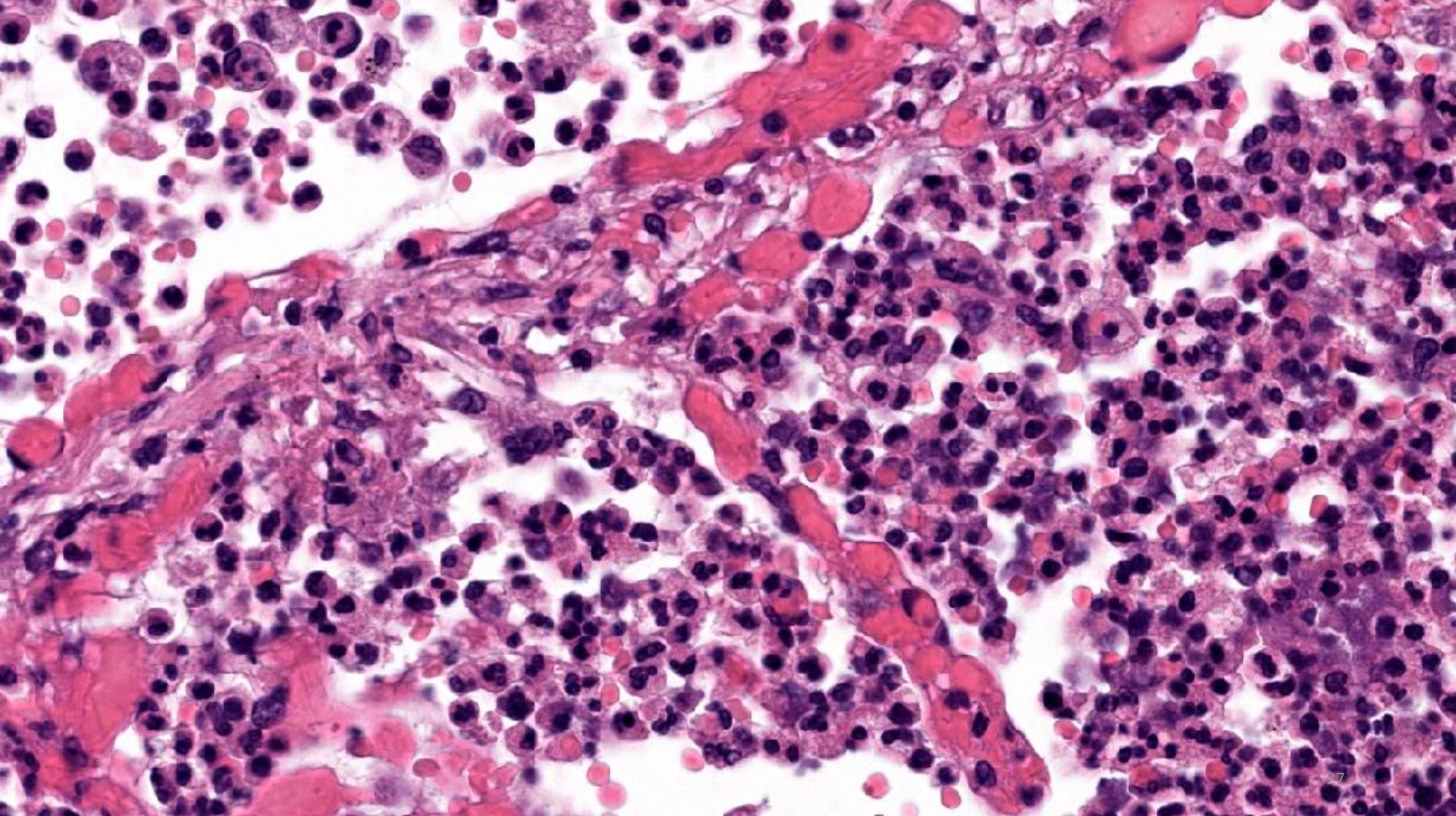
SARS-CoV-2 in der  
Elektronenmikroskopie



# Bakterielle Superinfektion

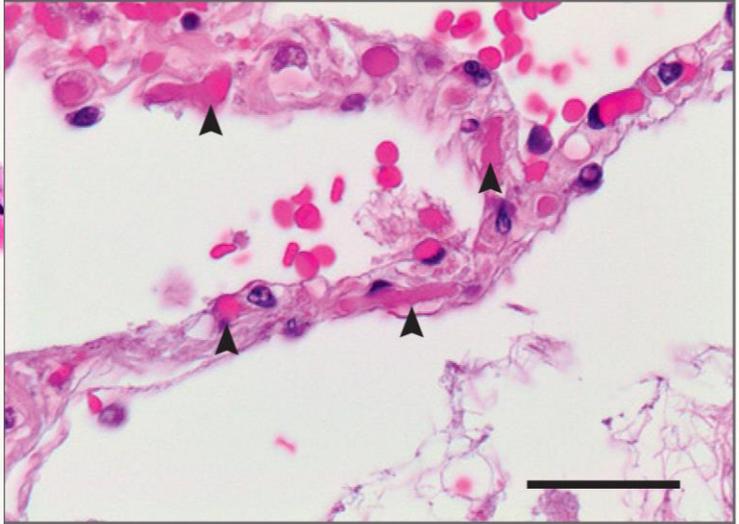
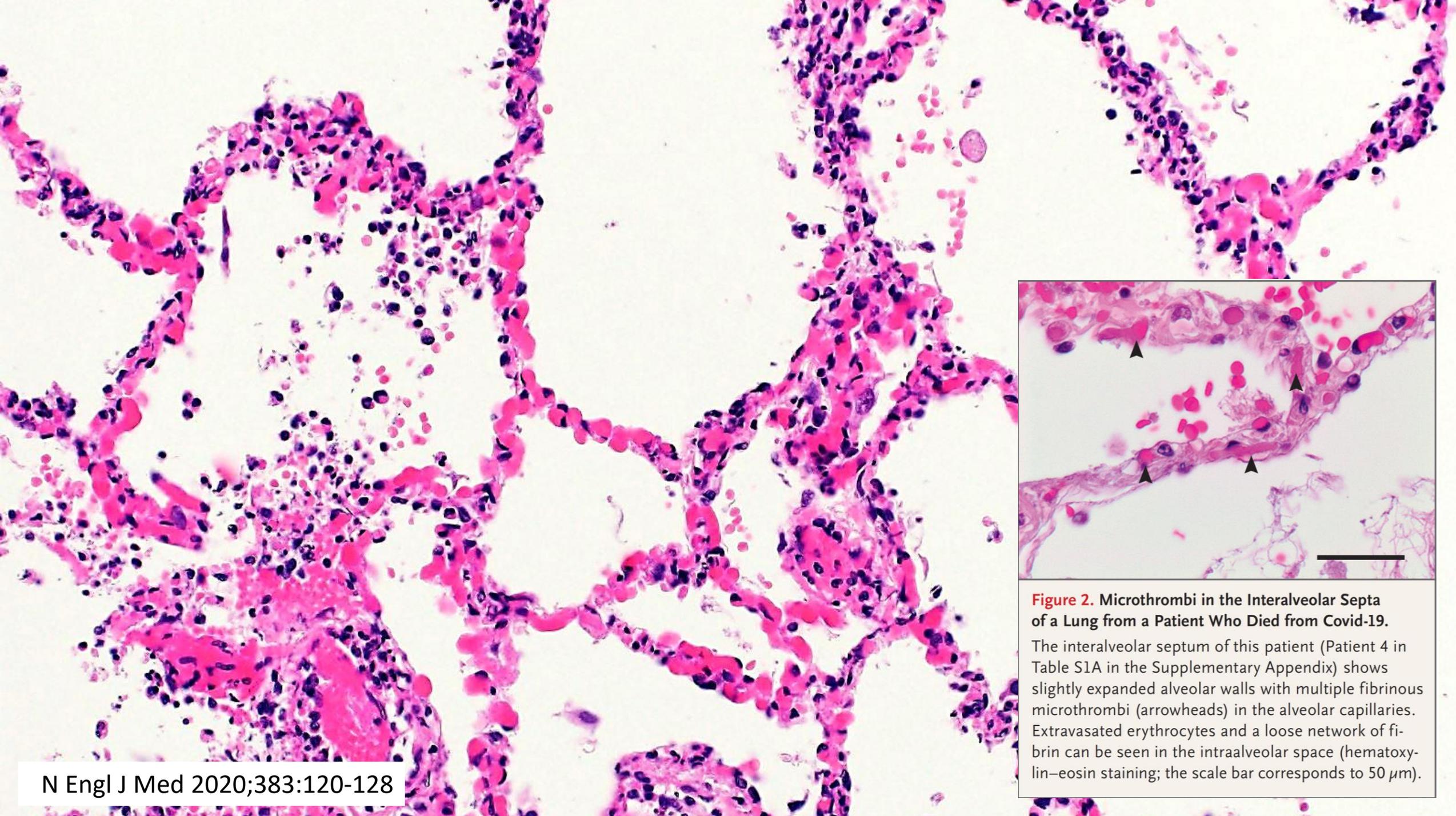






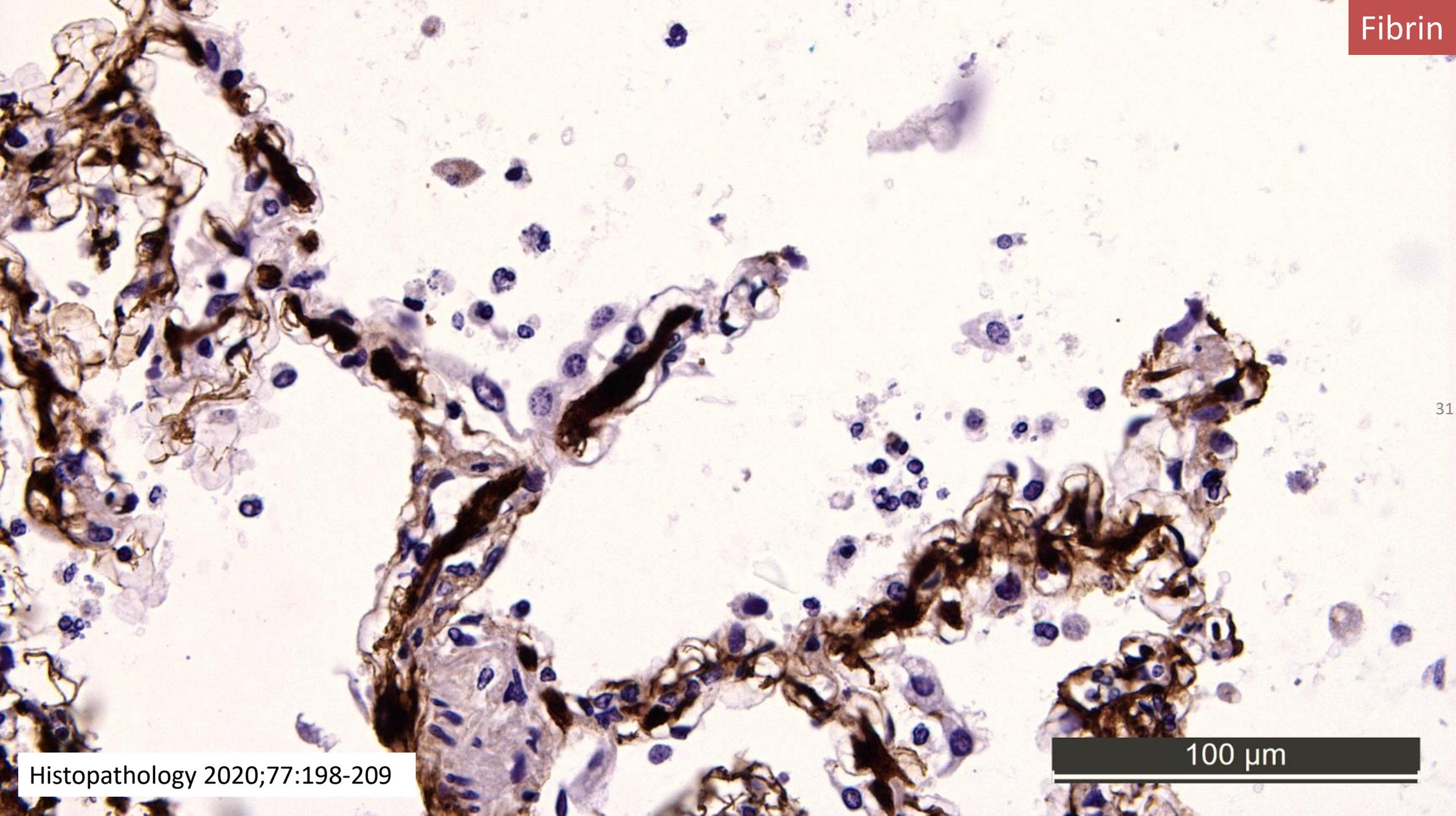
# Thrombotische Ereignisse



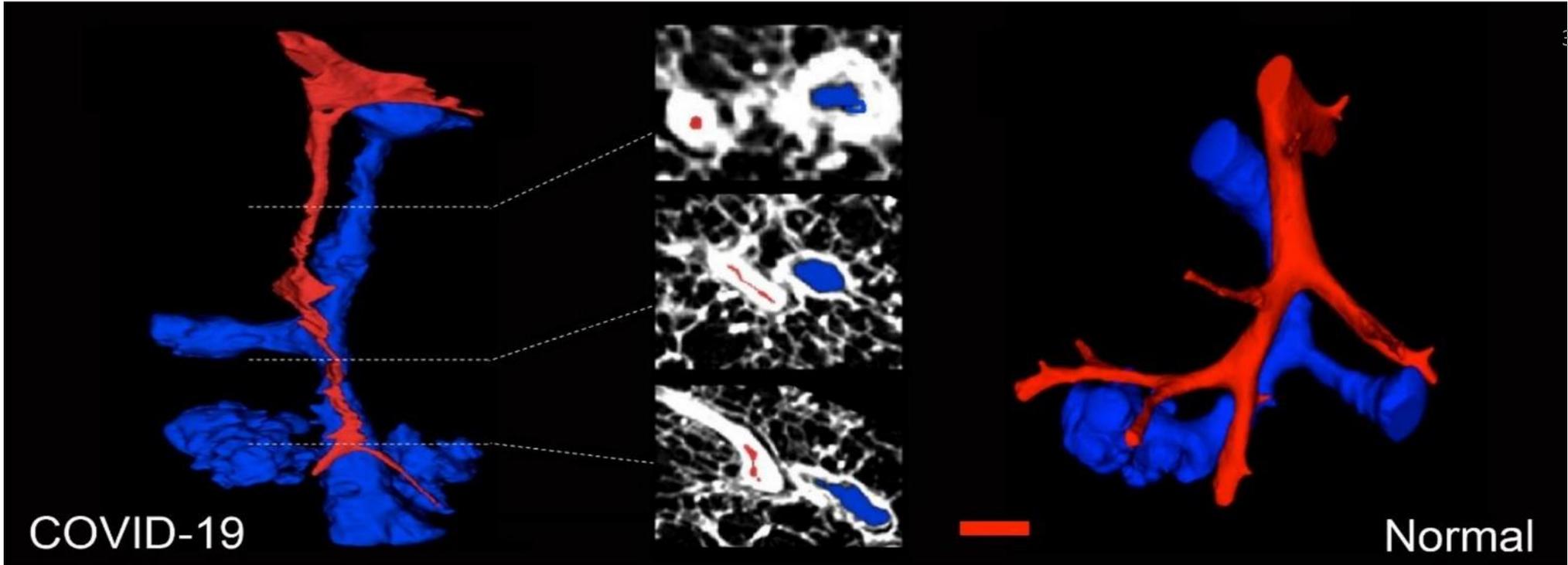
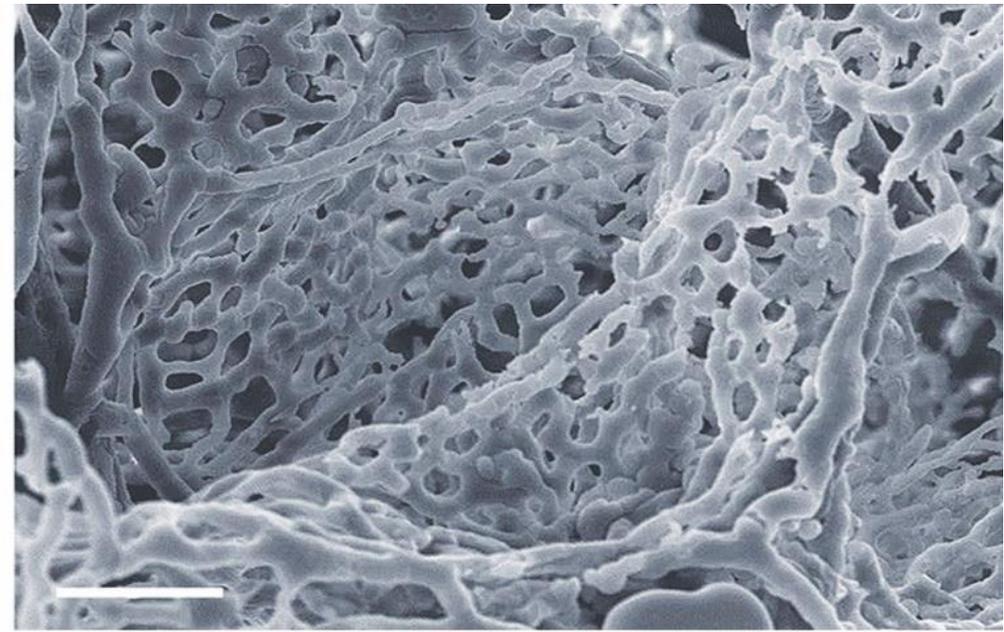
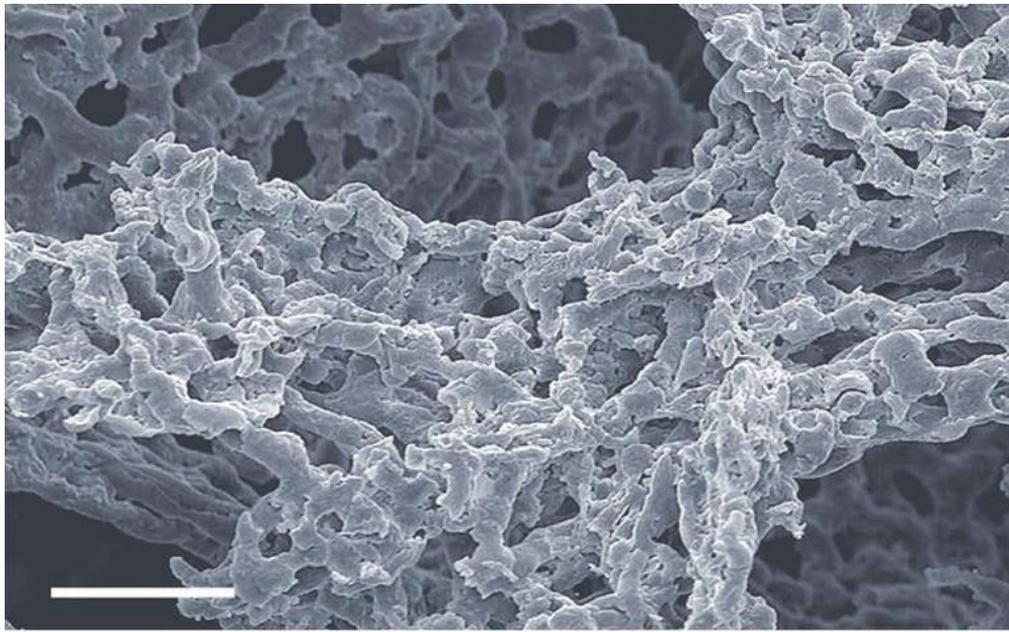


**Figure 2. Microthrombi in the Interalveolar Septa of a Lung from a Patient Who Died from Covid-19.**

The interalveolar septum of this patient (Patient 4 in Table S1A in the Supplementary Appendix) shows slightly expanded alveolar walls with multiple fibrinous microthrombi (arrowheads) in the alveolar capillaries. Extravasated erythrocytes and a loose network of fibrin can be seen in the intraalveolar space (hematoxylin–eosin staining; the scale bar corresponds to 50  $\mu$ m).



3D-  
Rekonstruktion  
mittels  
elektronen-  
mikroskopischer  
Aufnahmen



N Engl J Med 2020;  
383:120-128

# Befunde in anderen Organen

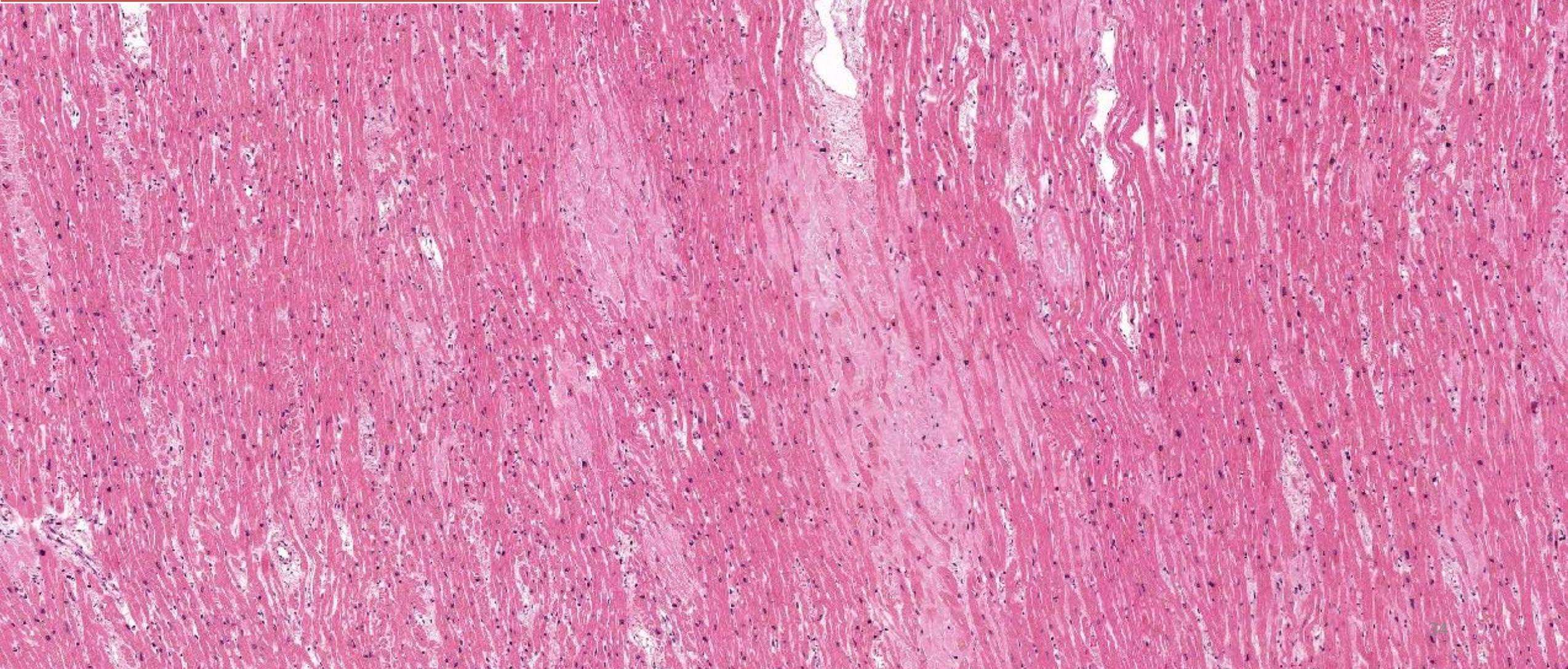
- Herz: Häufung von Amyloidosefällen
- Andere Organe: eher sekundäre Befunde im Rahmen eines Multiorganversagens, nicht spezifisch für COVID-19

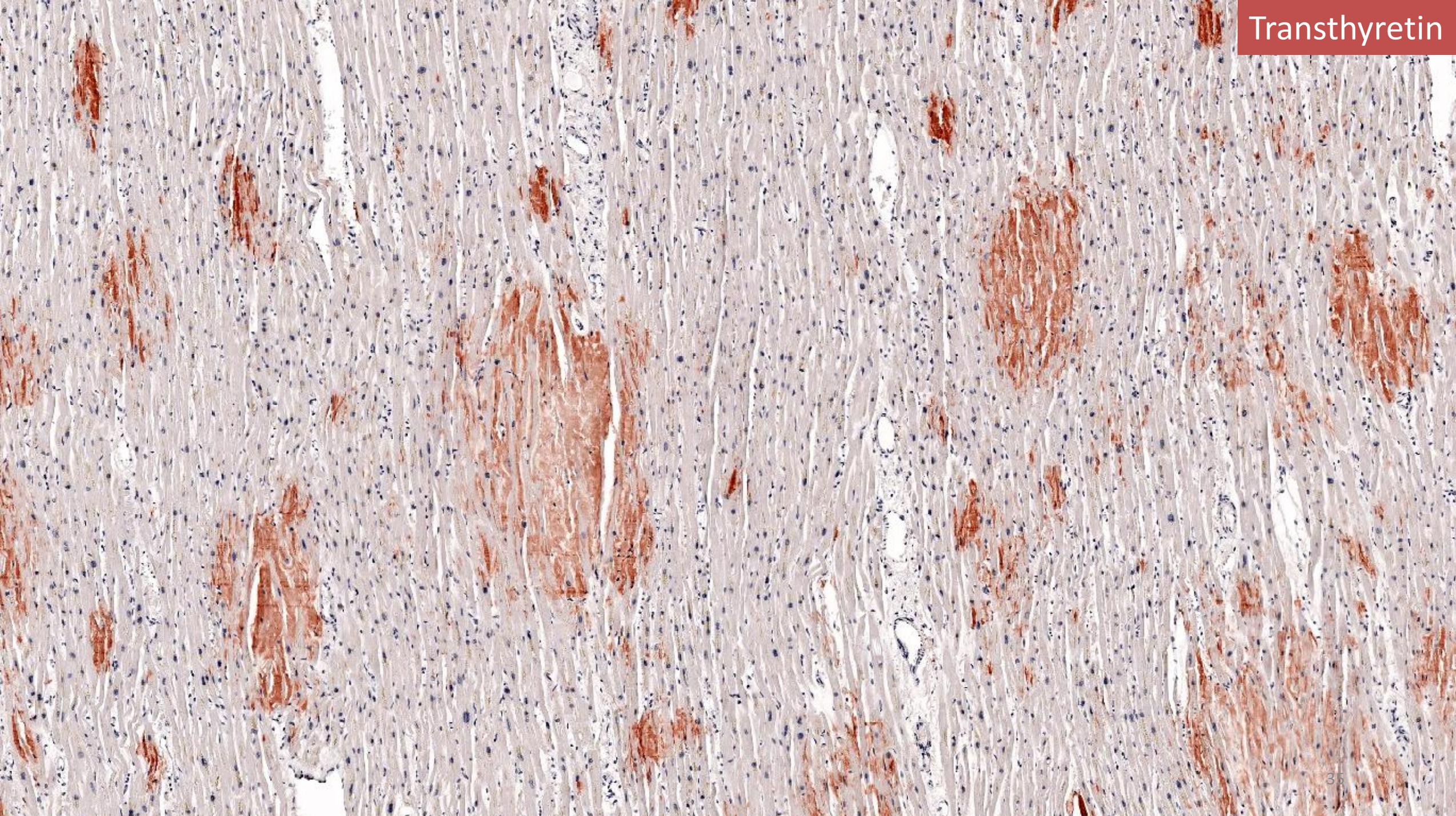
# Senile Amyloidosi (ATTR)

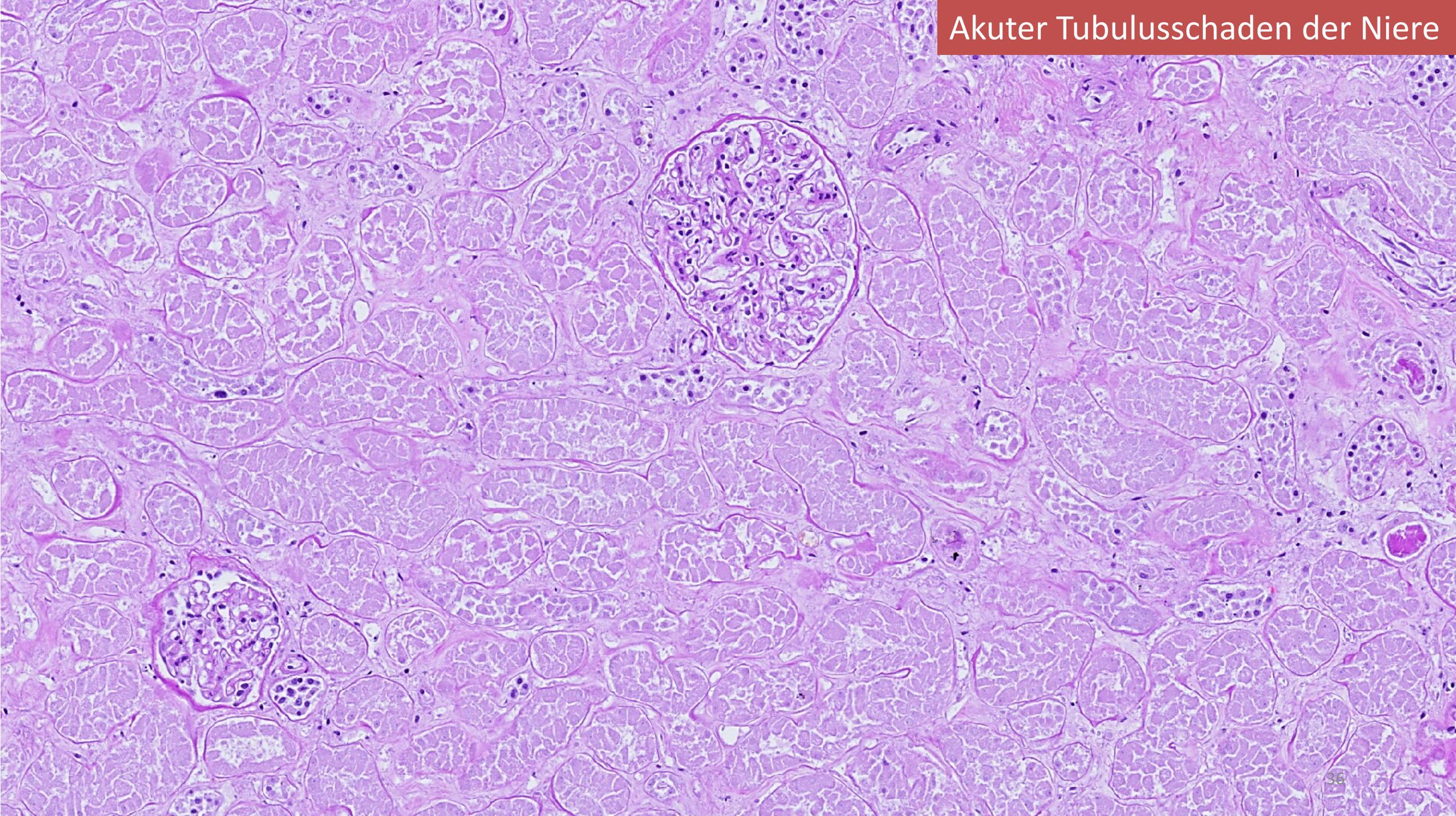
6/21 Fälle (29%)

2018-2019: 22/345 (6%)

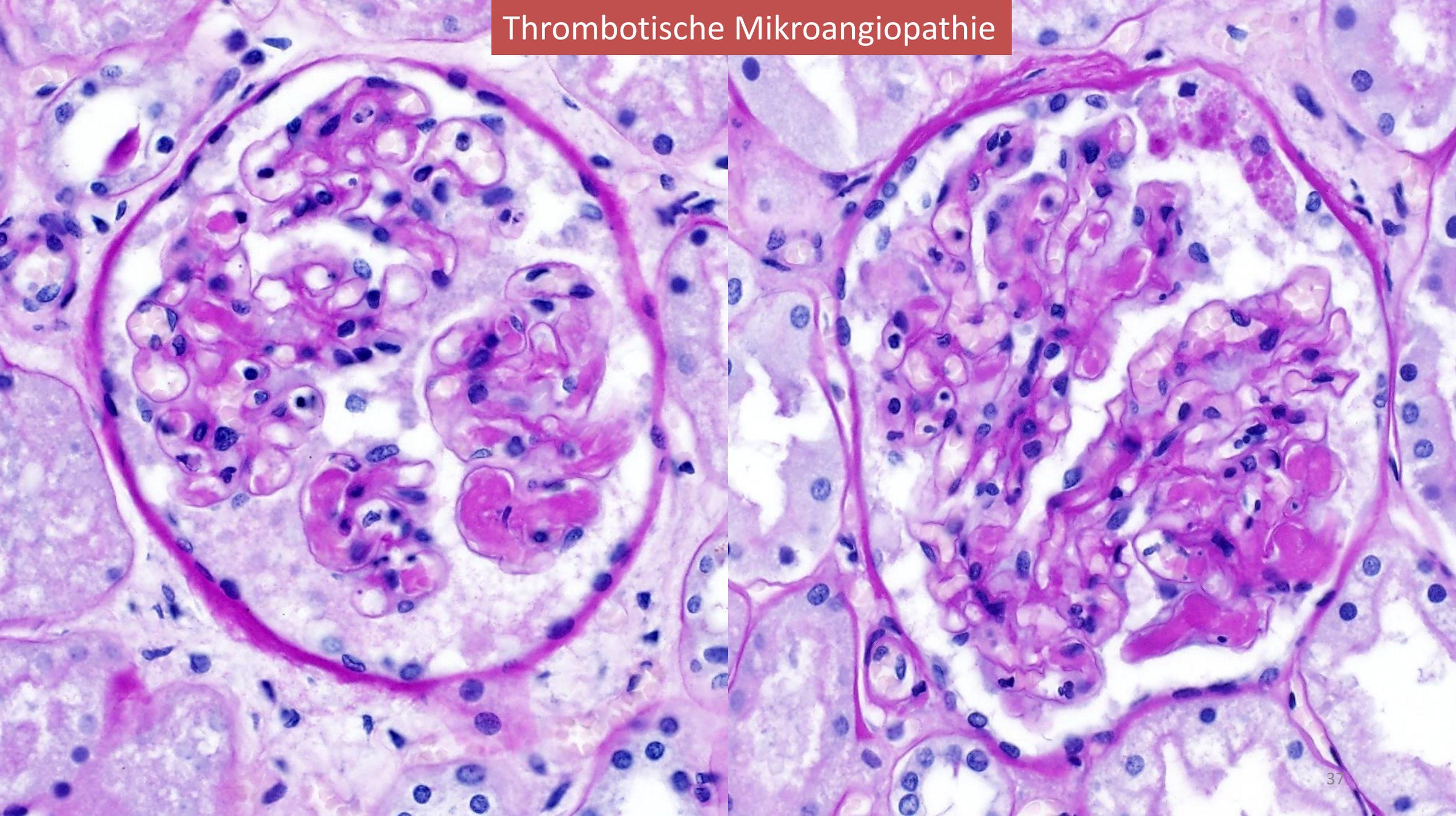
p=0.000137





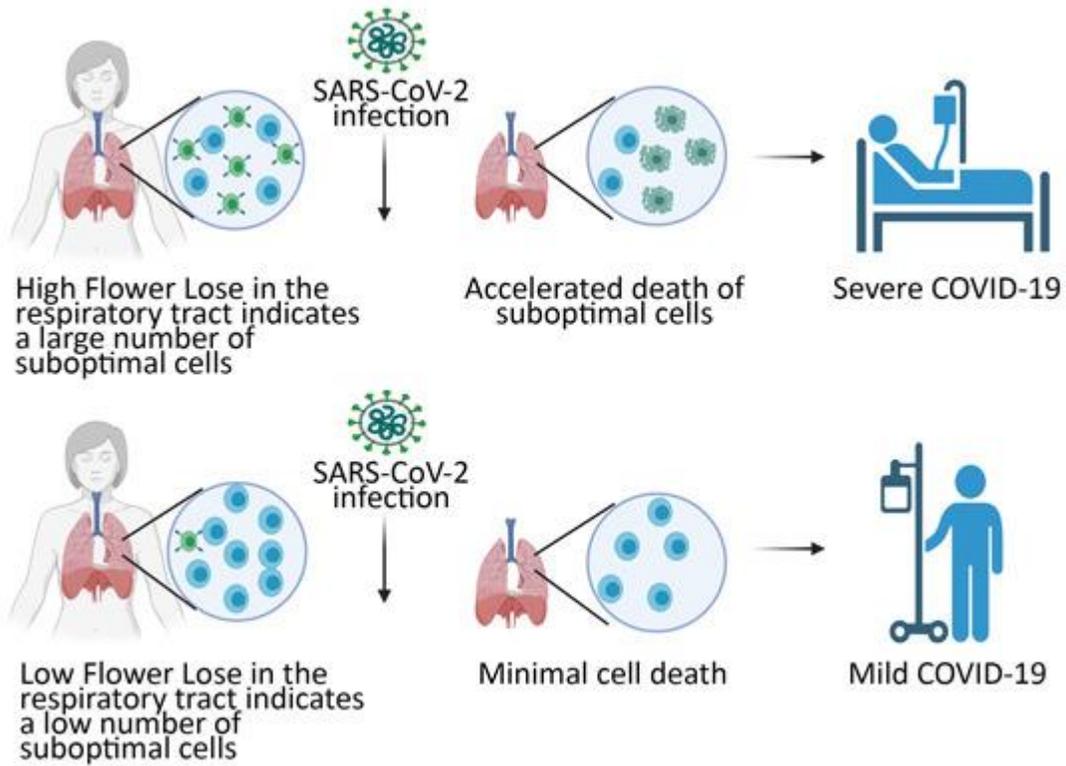


# Thrombotische Mikroangiopathie



# Weitere Studien mit Gewebe aus der Basler Autopsiekohorte

- Kooperation mit verschiedenen nationalen und internationalen Forschungsgruppen (Liestal, Lissabon, Stanford)
- Bereitstellung von Gewebeproben und klinischen Informationen
- Untersuchung des Reaktionsmusters von Lymphknoten
- Detaillierte Beschreibung kardialer Befunde (siehe nächster Vortrag)



## Impact

The cell fitness marker *hFwe-Lose* accurately predicts outcomes in COVID-19 patients. This demonstrates how tissue fitness pathways dictate the response to infection and disease, and their utility in managing the current COVID-19 pandemic.

EMBO Mol Med; 8;13:e13714

# PROGRESSIVE INFECTION Severe COVID-19

- SARS-CoV2 infects  $\beta$ -cells in patients with COVID19
- SARS-CoV2 preferentially infects  $\beta$ -cells in vitro
- SARS-CoV2 infection causes  $\beta$ -cell death and reduced GSIS in vitro
- Phosphoproteomic analysis shows SARS-CoV2 spike protein and viral infection induce apoptotic kinases
- Neuropilin-1 expression level is higher in  $\beta$  than  $\alpha$  cells
- Neuropilin-1 inhibitor inhibits SARS-CoV2 infection and rescues GSIS in  $\beta$ -cells

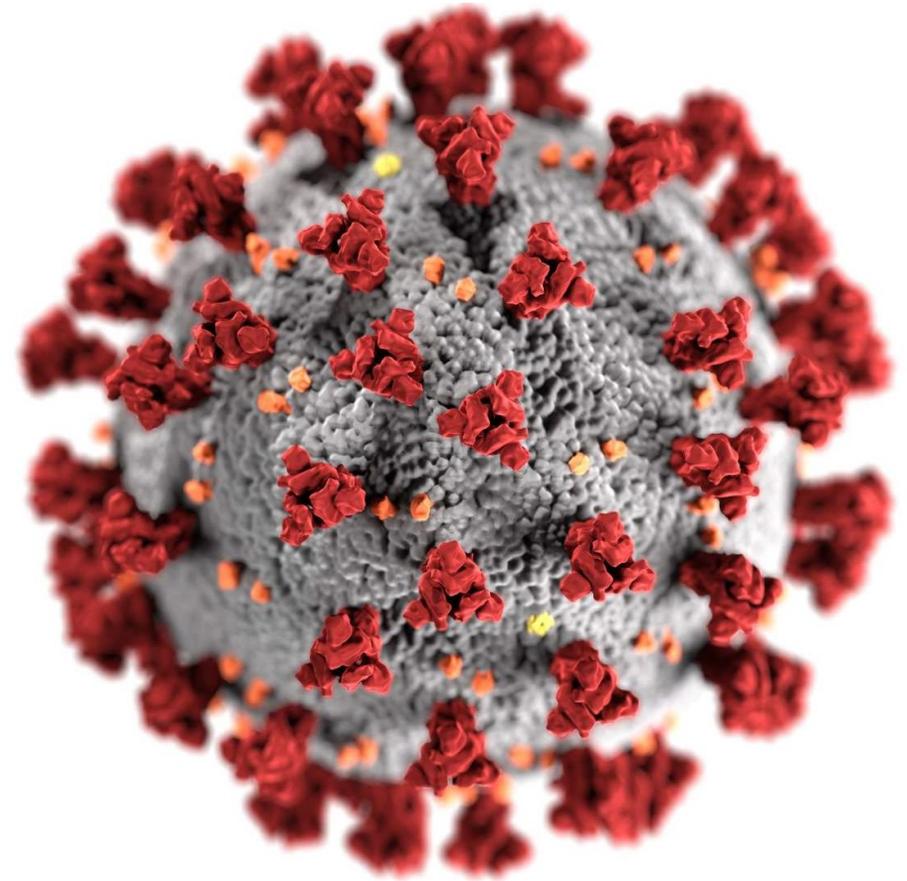
## SELECTIVE INFECTION Pancreas

- Selective Apoptotic Killing of  $\beta$ -cells
- Loss of Insulin Secretion
- May Contribute to Diabetes

Cell Metabol 2021;33:1565-1576

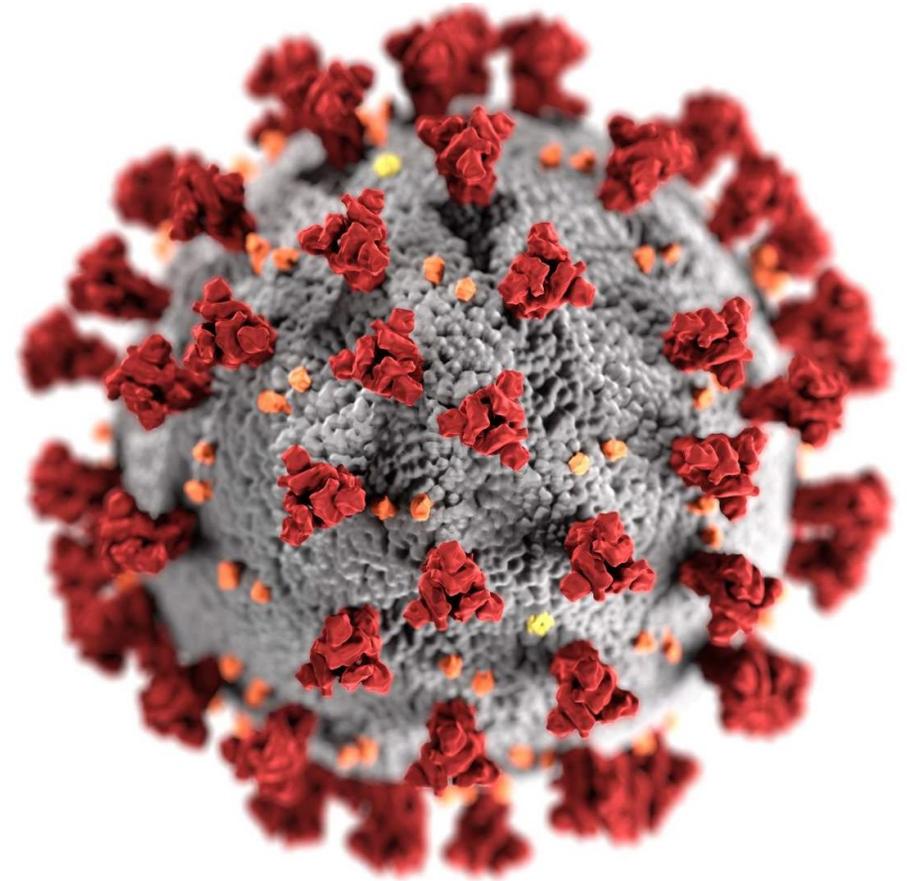
# Agenda

- Einführung: Frühjahr 2020
- Die erste Autopsiekohorte
- Die Befunde
  - Lunge
  - Kreislauf
  - Andere Organe
- **Fallbeispiel**
- SARS-CoV-2 und intrauteriner Fruchttod
- Zusammenfassung



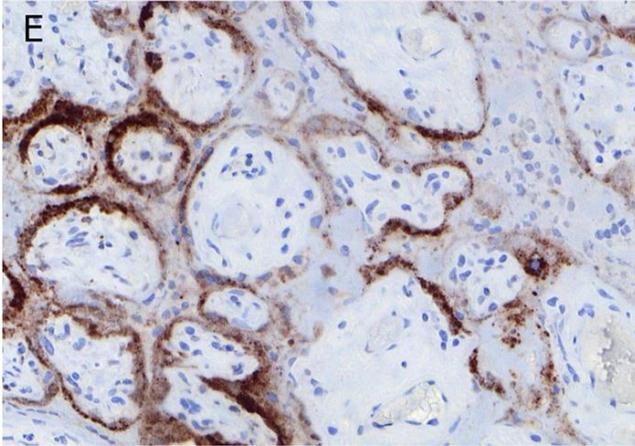
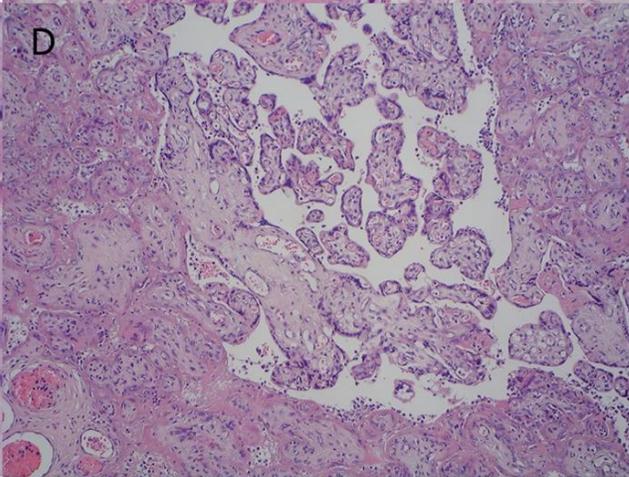
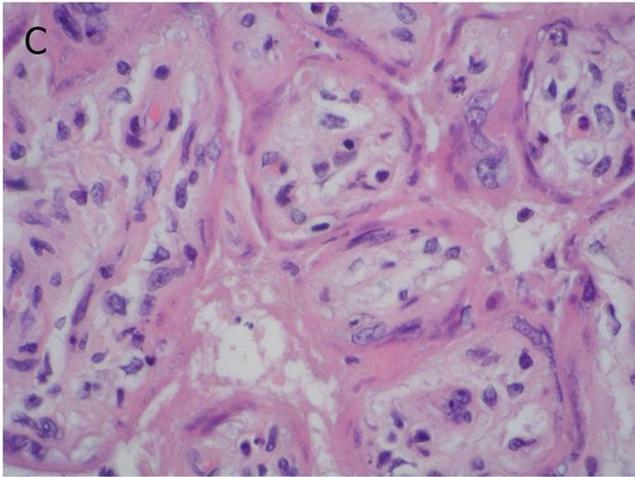
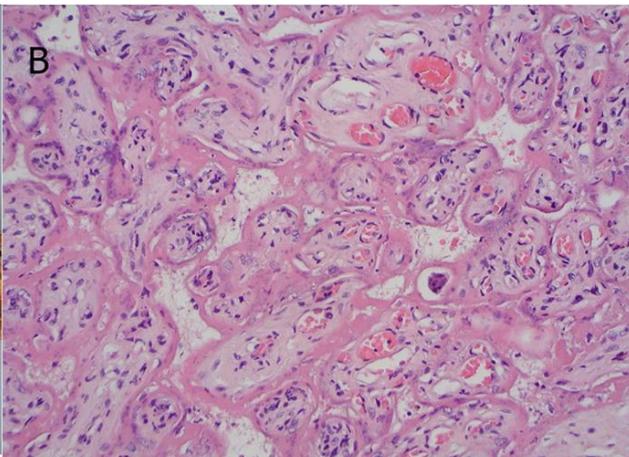
# Agenda

- Einführung: Frühjahr 2020
- Die erste Autopsiekohorte
- Die Befunde
  - Lunge
  - Kreislauf
  - Andere Organe
- Fallbeispiel
- SARS-CoV-2 und intrauteriner Fruchttod
- Zusammenfassung



# SARS-CoV2 und intrauteriner Fruchttod

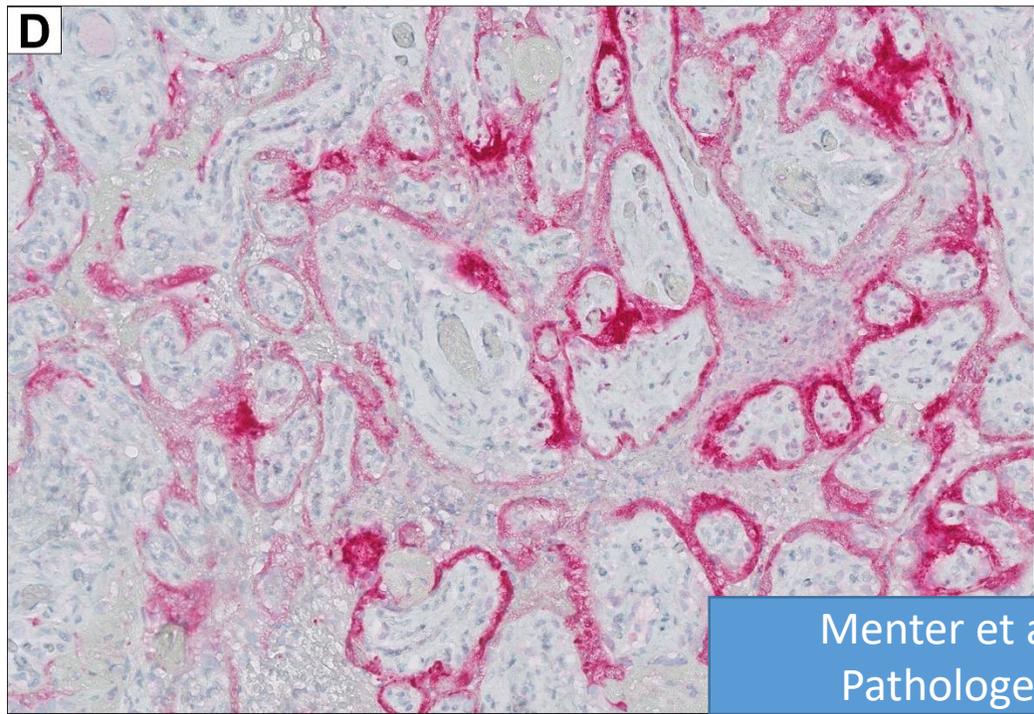
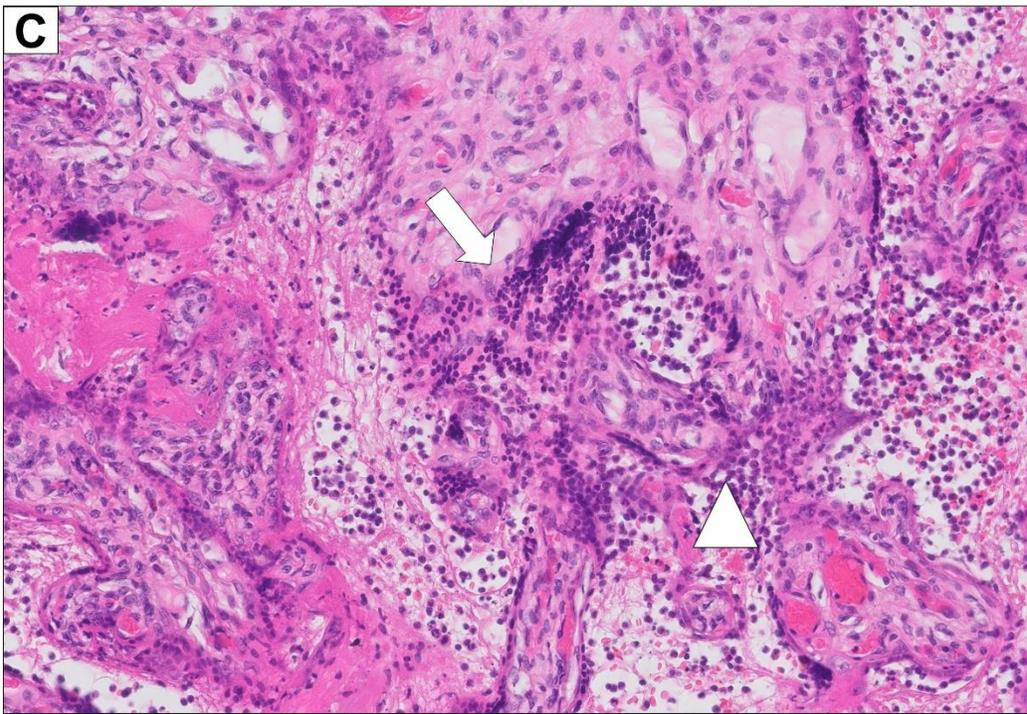
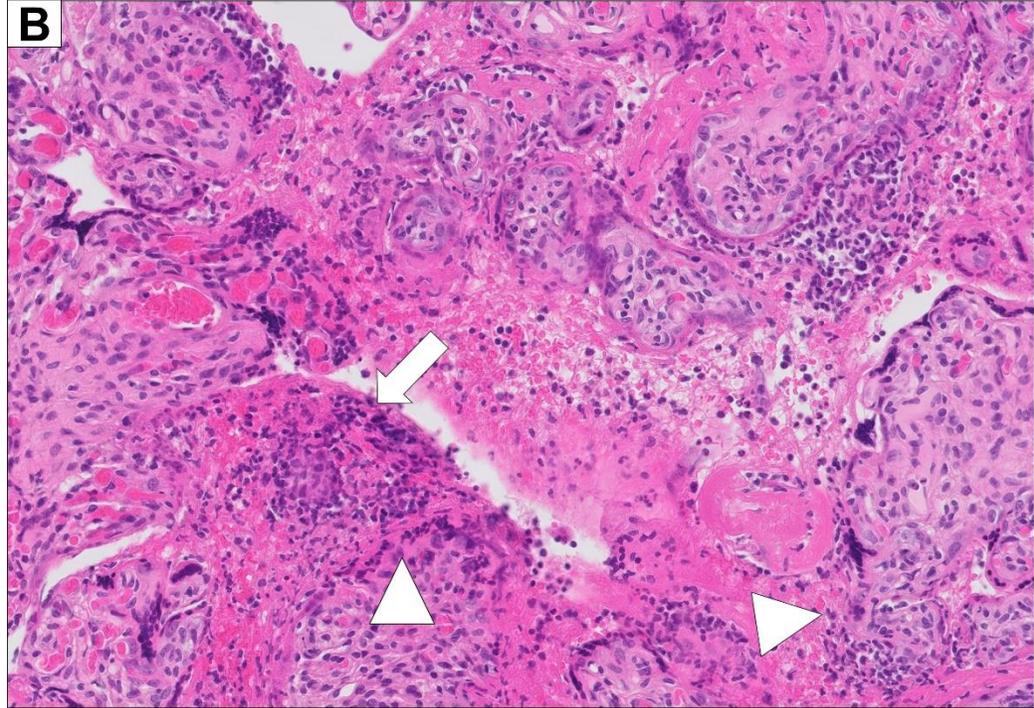
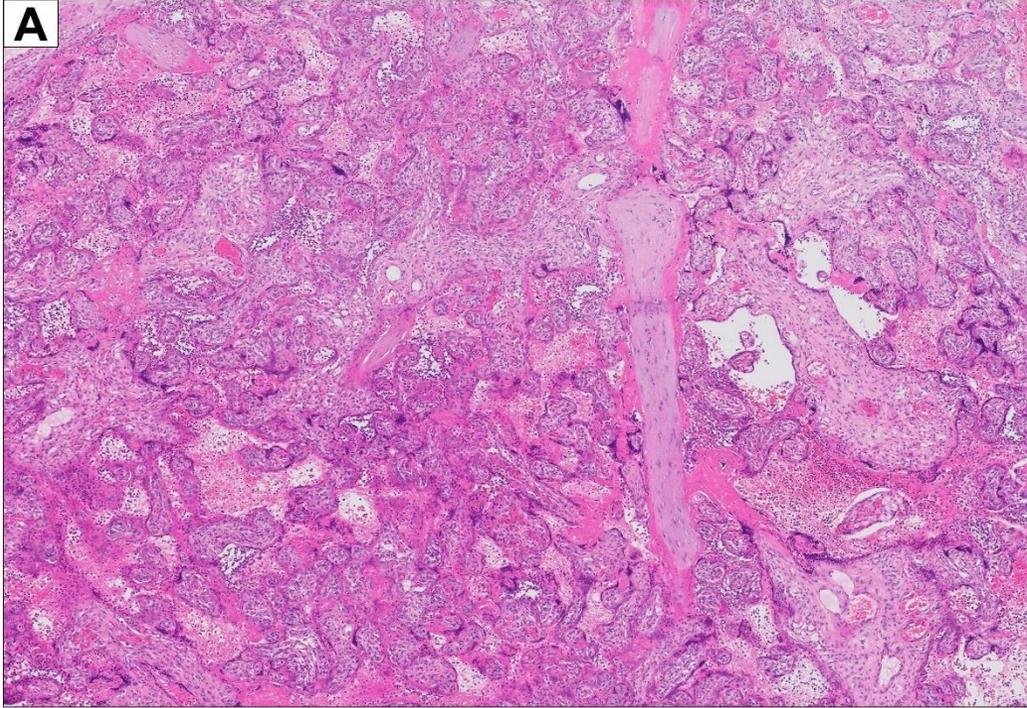
- Gut dokumentierte Fälle eines Befalls der Plazenta durch SARS-CoV-2
  - Nekrosen des Synzytiotrophoblasten
  - Fibrinablagerungen und Entzündungsreaktion
- Kompromittierte Zirkulation und verminderte fetale Versorgungsleistung
- Gefahr des intrauterinen Fruchttodes
- Nur sehr selten Übertragung auf das Kind

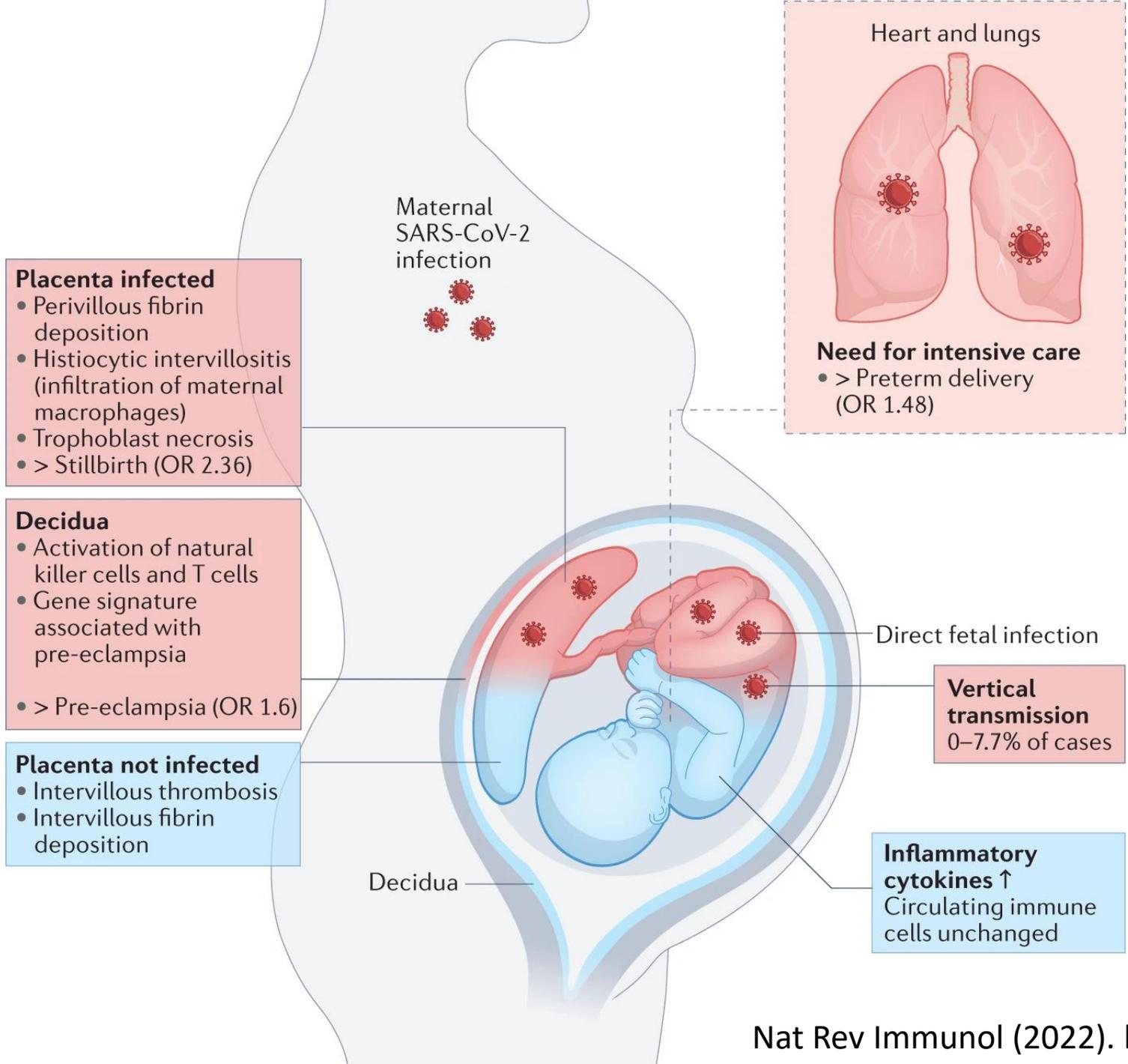


Garrido-Potnou et al., Mod Pathol 2021



Schwartz et al., Arch Path Lab Med 2022





# Zusammenfassung

- Die SARS-CoV-2 Infektion kann sehr verschiedene Reaktionen und Schädigungsmuster zeigen.
- Die charakteristischen Veränderungen finden sich in der Lunge (zu den Herzbefunden verweise ich auf den nächsten Vortrag).
- Die Autopsiebefunde haben massgeblich dazu beigetragen, die Erkrankung besser zu verstehen.
- Die SARS-CoV2-Plazentitis stellt eine relevante Gefährdung für Schwangere und deren ungeborene Kinder dar.

# The Power of Diagnostics

**Pathology Basel**

Thomas.Menter@usb.ch