

Pathologe 2021 · 42:591–597
<https://doi.org/10.1007/s00292-021-00952-7>
 Angenommen: 27. April 2021
 Online publiziert: 11. Juni 2021
 © Der/die Autor(en) 2021

Herausgeber
 W. Roth, Mainz



Schon früh wurde im Rahmen von Severe-acute-respiratory-syndrom-Coronavirus-2(SARS-CoV-2)-Infektionen und der dadurch bedingten Coronaviruskrankheit 2019 (COVID-19) diskutiert, ob Schwangere eine Risikogruppe darstellen und ob darüber hinaus die Gesundheit und Entwicklung des ungeborenen Kindes bedroht sein kann [1, 2]. Auch schon bei der Spanischen Grippe 1918/19 stellten Schwangere eine explizite Risikogruppe dar [3].

Zahlen größerer Studien zeigen, dass die SARS-CoV-2-Infektionsrate bei Schwangeren höher liegt als in der Allgemeinbevölkerung [4]. Zudem stellt eine Zusammenfassung mehrerer publizierter Studien eine erhöhte Frühgeburtsrate von 37 % und ein perinatales Versterben bei 2 von 67 Kindern fest [5]. Pneumonien bzw. Atemnotprobleme wurden bei 18 % der Kinder beschrieben. Gemäß einer großen spanischen Studie verläuft erfreulicherweise COVID-19 bei Neugeborenen meist milde [6].

Nach einer kurzen Einführung zum Thema über die allgemeine Immunreaktion der Plazenta und ihrer Reaktion bei anderen viralen Infektionen, fassen wir die bislang beschriebenen morphologischen Veränderungen der Plazenta im Rahmen mütterlicher SARS-CoV-2-Infektion zusammen und diskutieren deren Auswirkungen auf die Schwangerschaft und die Gesundheit von Mutter und Kind. Zudem diskutieren wir die Frage der vertikalen Transmission von SARS-CoV-2.

T. Menter · A. Tzankov · E. Bruder

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

SARS-CoV-2/COVID-19- Auswirkungen auf die Plazenta

Immunabwehr und Infektionen der Plazenta

Die Funktion als Barriere und Immuntoleranzvermittler zwischen mütterlichem und kindlichem Organismus ist, neben der Ernährung des Kindes, eine der wichtigsten Aufgaben der Plazenta, welche diesbezüglich als sog. immunprivilegiertes Organ anzusehen ist. Die Mechanismen der Immunabwehr der Plazenta sind vielfältig: An erster Stelle steht hierbei die Dezidua. Der Synzytiotrophoblast, der die Zottenoberfläche bekleidet, stellt eine starke physische Barriere für Pathogene dar [7–9]. Auch typische Oberflächenmoleküle wie E-Cadherin, die Viren als Zelleintrittspforte dienen können, werden hier nur gering bis nicht exprimiert [10]. Toll-like-Rezeptoren, die eine wichtige Rolle im Rahmen der angeborenen Immunität („innate immunity“) spielen, aber auch tolerogene Moleküle wie PDL1, werden von der Plazenta, je nach Schwangerschaftsmonat, verschieden exprimiert und tragen zur Balance zwischen Toleranz des kindlichen Gewebes durch das mütterliche Immunsystem und eine adäquate Virusabwehr bei [11]. Der Synzytiotrophoblast kann verschiedene microRNAs, darunter das Chromosom-19-miR-Cluster (C19MC) sezernieren, was die Autophagie und damit die Elimination virusinfizierter Zellen stimuliert [12]. Eine weitere wichtige Rolle kommt der Typ-III-Interferonantwort zu, deren protektiver Wert auch schon bei anderen Coronaviren (Severe-acute-respiratory-syndrom[SARS]-Coronavirus und Middle-east-respiratory-syndrom[MERS]-Coronavirus) beschrieben wurde [13]. Der dritte wichtige

Mechanismus ist der NF- κ B Signalweg im Trophoblast und vor allem dessen proinflammatorische Eigenschaften [14].

Trotz dieser Abwehrmechanismen kommt es bei vielen Viren zu einer vertikalen Übertragung von der Mutter auf das Kind [15]. Dazu trägt bei, dass im ersten Trimenon die oben erwähnten Mechanismen noch nicht vollständig ausgebildet sind, während am Ende der Schwangerschaft bereits eine Degeneration des Synzytiotrophoblast beginnt [16]. Darüber hinaus können auch eine Immundefizienz der Mutter oder gestationsassoziierte Erkrankungen (z. B. Eklampsie/Gestose) die Abwehrfunktion der Plazenta reduzieren [17] und zu einer Störung der Abwehrfunktion der Plazenta beitragen. Die klassischen Erreger sind in der TORCH-Gruppe zusammengefasst: *Toxoplasma gondii*, andere („others“) (darunter Varicella-Zoster-Virus, Parvovirus B19, humanes Immunodefizienzvirus [HIV], Enteroviren, *Listeria monocytogenes*, *Treponema pallidum*), Rötelnvirus, Zytomegalievirus (CMV) und Herpes-simplex-Virus (HSV). Seit kurzer Zeit zählt auch das Zikavirus hierzu [18]. Teilweise zeigen durch diese Erreger befallene Plazenten eine typische Morphologie: z. B. lymphoplasmazelluläre Villitis und Intervillositis bei CMV- und HSV-Infektionen [19] oder Proliferation der Hofbauer-Zellen (spezialisierte plazentare Makrophagen) bei der Zikai-Infektion [20]. Um die natürlichen Barrieren der Plazenta zu umgehen, nutzen verschiedene Viren unterschiedliche Mechanismen. So bedient sich CMV der Transzytose, mittels der ansonsten Immunglobuline durch den Synzytiotrophoblasten geschleust werden [21], während HIV und das

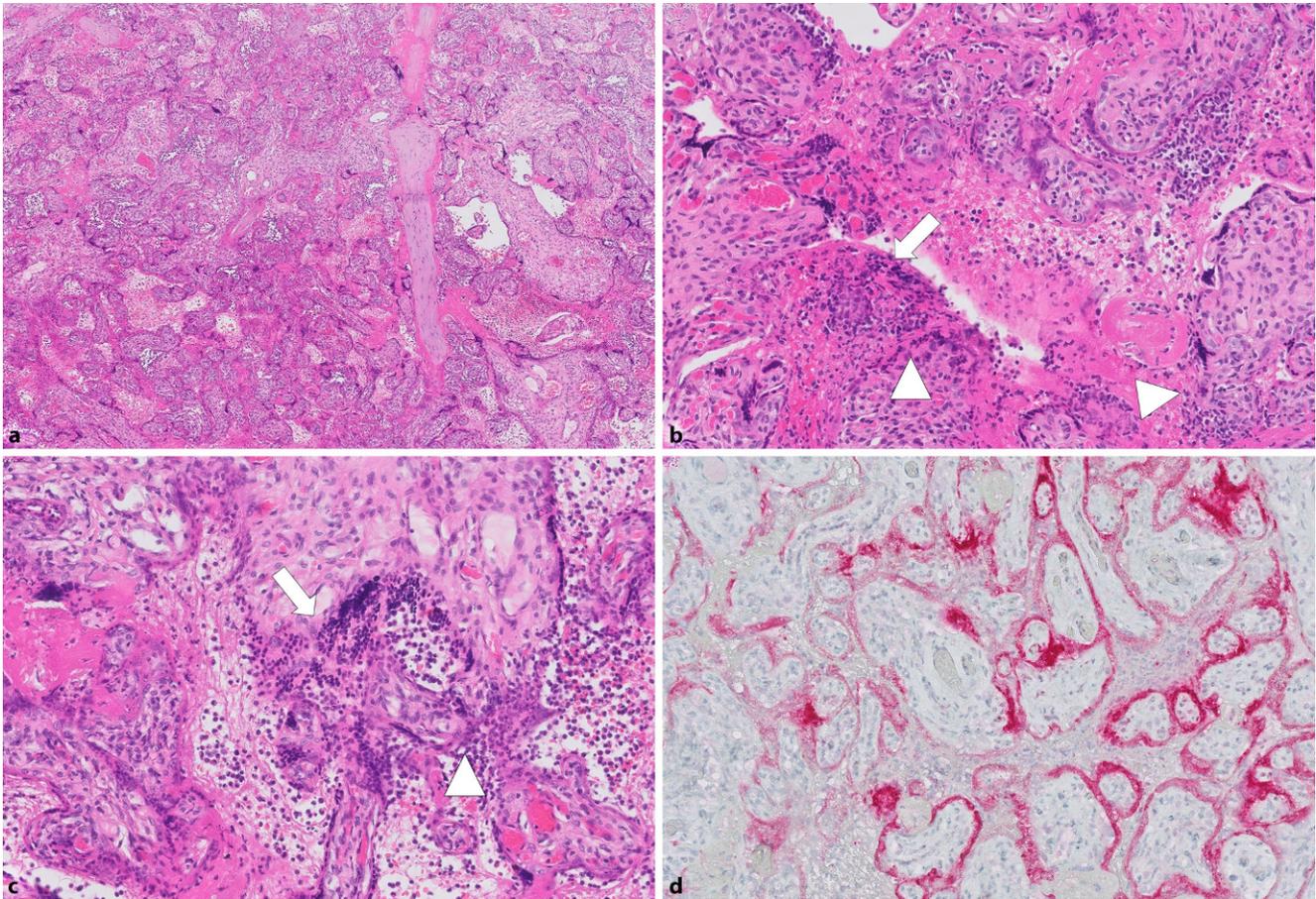


Abb. 1 ▲ Morphologische Veränderungen im Rahmen einer „SARS-CoV-2-Plazentitis“. **a** Übersichtsaufnahme des Ausmaßes des Entzündungsinfiltrats in den Zotten und im intervillösen Raum. HE-Färbung, Vergr. 40:1. **b, c** Prominente Intervillositis (Pfeile) mit fokalen Nekrosen des Synzytiotrophoblasten (Pfeilspitzen), die auf eine Störung der mechanischen Plazentabariere hindeuten. HE-Färbung, Vergr. 200:1. **d** Immunhistochemie für Spike-Antigen von SARS-CoV-2 mit Nachweis infizierter synzytiotrophoblastärer Zellen. Immunhistochemie, Vergr. 200:1

Zika-Virus Makrophagen befallen und sich dort replizieren [10].

Erfahrungen aus den SARS- und MERS-Epidemien

Auch bei den zurückliegenden epidemischen Ausbreitungen der Coronavirus-assoziierten Erkrankungen SARS und MERS wurden schwangere Frauen als potenzielle Risikogruppen eingeordnet. Bei SARS konnte gezeigt werden, dass die Rate intensivpflichtiger Behandlungen der Mütter und die mütterliche Sterberate deutlich erhöht waren, zudem kam es zu einer erhöhten Rate von Fehl- und Frühgeburten sowie intrauterinen Fruchttoden [22]. Bei MERS konnte – bei insgesamt wenigen in der Literatur beschriebenen Fallserien – eine deutlich erhöhte maternale Mortalität von

40 % nachgewiesen werden, zudem war auch die Rate der Frühgeburtlichkeit und auch der Präeklampsie erhöht [23]. Eine vertikale Transmission von SARS und MERS konnte bislang nicht belegt werden [24].

Die Plazentahistologie ist bisher nur im Rahmen einer Studie von 7 SARS-Patientinnen aus Hongkong veröffentlicht [25]. Die Hauptbefunde waren eine maternale und fetale Malperfusion, Entzündungsinfiltrate wurden nicht festgestellt. Beschreibungen zu Plazenten von MERS-Patientinnen liegen bisher nicht vor. In der Literatur findet sich ein Fallbericht über eine vorzeitige Plazentalösung ohne Informationen bezüglich einer histologischen Aufarbeitung [26].

Morphologische Plazentaveränderungen bei SARS-CoV-2-positiven Schwangeren

Bei der Beschreibung morphologischer Veränderungen von Plazenten bei SARS-CoV-2-positiven Schwangeren müssen verschiedene Aspekte beachtet werden. Neben der Frage, ob eine Patientin lediglich den positiven Nachweis von SARS-CoV-2 im Nasopharyngealabstrich hat oder ob sie an einer manifesten COVID-19-Erkrankung leidet, ist auch die Frage zu klären, ob die Erkrankung zum Zeitpunkt der Geburt und damit in aktuellem Bezug zur morphologischen Beurteilung der Plazenta oder weiter in der Schwangerschaft zurückliegt. Bei letzterer Konstellation kann die Assoziation zwischen SARS-CoV-2/COVID-19 und der Morphologie schwieriger zu interpretieren

sein, da die Veränderungen der Plazenta multifaktoriell sein können. In dieser Übersichtsarbeit fokussieren wir uns primär auf Veränderungen, die bei einer akuten Infektion mit SARS-CoV-2 zum Zeitpunkt der Geburt beschrieben sind.

Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass bei SARS-CoV-2-Infektionen neben entzündlich-immunologisch vermittelten Reaktionen auch das Risiko mikrozirkulatorischer Störungen besteht [27, 28]. Passend hierzu, lassen sich die an der Plazenta in den bisher publizierten Studien erhobenen Befunde in 2 Gruppen einteilen: Entzündungsinfiltrate in Form einer Villitis/Perivillitis oder auch Intervillositis sowie Zeichen einer maternalen und/oder fetalen Malperfusion [4].

Mehrfach konnte SARS-CoV-2 in den Plazentazotten nachgewiesen werden [29–31]. Der Goldstandard ist hierbei der Nachweis mittels PCR. Auch immunhistochemisch lassen sich z. B. das S- oder N-Antigen von SARS-CoV-2 nachweisen, hierbei ist jedoch auf entsprechende Färbeartefakte zu achten und eine adäquate Austestung im eigenen Labor unabdingbar [32]. Diese Studien und mehrere Übersichtsarbeiten [4, 33] berichten auch über eine Villitis bzw. Intervillositis, sodass davon ausgegangen werden kann, dass die Entzündung virusassoziiert bzw. -verursacht sein könnte. Hierfür wurde der Terminus „SARS-CoV-2-Plazentitis“ geprägt [34]. In einem besonderen Fall aus einer Fallserie konnte gezeigt werden, dass bei einer solchen SARS-CoV-2-Plazentitis dasselbe Genexpressionsprofil wie im COVID-19-Lungenparenchym vorliegt, was auf die Bedeutung der COVID-19-typischen thromboinflammatorischen Reaktion mit potenzieller schädlicher Auswirkung auf das Kind auch ohne vertikale Transmission hinweist (in diesem Fall zeigte sich, die Hypothese stützend, eine perinatale Asphyxie mit neurologischem Defizit des Kindes) [35]. In weiteren Studien wurden keine spezifischen Assoziationen einer chronischen Villitis bei manifester COVID-19-Erkrankung gefunden. Eine weitere Differenzialdiagnose bleibt auch die Villitis unklarer Ätiologie (VUE), welche auf immunologische Phänomene

Pathologe 2021 · 42:591–597 <https://doi.org/10.1007/s00292-021-00952-7>
© Der/die Autor(en) 2021

T. Menter · A. Tzankov · E. Bruder

SARS-CoV-2/COVID-19-Auswirkungen auf die Plazenta

Zusammenfassung

Ein besonderes Augenmerk bei der durch das Severe-acute-respiratory-syndrom-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) hervorgerufenen Coronaviruskrankheit 2019 (COVID-19) wurde von Beginn an auf die Gruppe der Schwangeren gelegt.

Nach einer Einführung zur Immunabwehr der Plazenta und viralen plazentaren Infektionen, beschreiben wir die morphologischen Veränderungen der Plazenta bei SARS-CoV-2-Infektion der Mutter, ziehen Vergleiche zur SARS-Epidemie und diskutieren die Frage der vertikalen Transmission von SARS-CoV-2 von der Mutter auf das Neugeborene. Die häufigsten pathologischen Befunde der Plazenta bestehen in Zeichen der maternalen und auch fetalen Malperfusion sowie immunologisch bzw. thromboinflammatorisch vermittelten Veränderungen. Es finden sich Infarkte, deziduale Vasculopathie sowie Thromben im fetalen Kreislauf und Vermehrung avaskulärer Villi. Daneben zeigen sich in einigen Fällen Entzündungsreaktionen

mit Villitis und Intervillositis sowie eine Vaskulitis fetaler Gefäße. Zudem konnte der Nachweis erbracht werden, dass SARS-CoV-2 die Plazenta direkt infizieren kann. Somit ist auch eine vertikale Transmission möglich. Ein COVID-19-spezifisches Schädigungsmuster der Plazenta liegt bislang nicht vor, obwohl der Nachweis von fetaler Thrombovaskulitis, Villitis und Intervillositis sowie einer fetalen und maternalen Malperfusion in Analogie zu der bereits bekannten allgemeinen Pathophysiologie von COVID-19 (Entzündungsreaktion und Mikrozirkulationsstörung) interpretiert werden könnte. Der Nachweis viraler RNA in den fetalen Kompartimenten der Plazenta/der Nabelschnur zeugt von der vertikalen SARS-CoV-2 Transmission.

Schlüsselwörter

Angiotensin-konvertierendes Enzym 2 · Coronavirusinfektion · Plazenta · Schwangerschaft · Vaskulitis

Impact of SARS-CoV-2/COVID-19 on the placenta

Abstract

From the very beginning, special attention regarding severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and the resulting coronavirus disease-2019 (COVID-19) has been paid to pregnant women.

In this review, after a short introduction into the immunodefensive role of the placenta and viral infections in general, we describe the morphological changes of the placenta in SARS-CoV-2-infected pregnant women based on our own and other published studies, draw comparisons to the SARS epidemic, and discuss the question of vertical transmission of SARS-CoV-2 from the mother to the neonate.

The most common pathological findings of the placenta in SARS-CoV-2 infection are signs of maternal and fetal malperfusion as well as potentially immunologically and/or thromboinflammation-mediated findings. These manifest as infarcts and decidual vasculopathy as well as thrombi in the fetal circulation and avascular villi. In some cases,

there is also an inflammatory reaction with villitis, intervillositis, and fetal vasculitis. In addition, it has been shown that SARS-CoV-2 can directly infect the placenta, so vertical transmission is possible.

There is no COVID-19 specific pattern of placental alterations, although the detection of fetal thrombovasculitis, villitis, and intervillositis as well as fetal and maternal malperfusion could be best interpreted as the signature of SARS-CoV-2 infection – considering the known pathophysiology of COVID-19 regarding other organs (inflammatory reaction and [micro]angiopathy). Detection of viral RNA in the fetal placental tissue and the umbilical cord indicates SARS-CoV-2 vertical transmission.

Keywords

Angiotensin-converting enzyme 2 · Coronavirus infection · Placenta · Pregnancy · Vasculitis

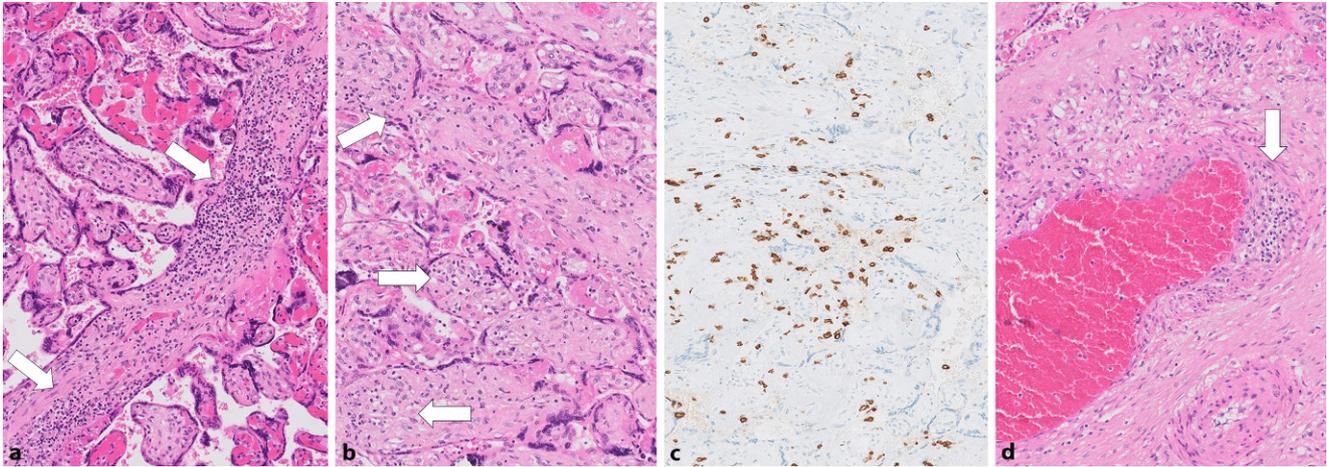


Abb. 2 ▲ Morphologische Veränderungen bei manifester COVID-19-Erkrankung der Mutter. **a, b** Plazentazotten mit Nachweis zahlreicher infiltrierender Lymphozyten als morphologisches Korrelat einer ausgeprägten Villitis (Pfeile). HE-Färbung, Vergr. 200:1. **c** Das Entzündungsinfiltrat charakterisiert durch zahlreiche zytotoxische CD8-positive T-Zellen. Immunhistochemie für CD8, Vergr. 200:1. **d** Fokale Vasculitis von Stammzottengefäßen im Rahmen der Villitis (Pfeil). HE-Färbung, Vergr. 200:1

(„graft-versus-host-like“) verweist [36]. Andere Studien hingegen halten eine chronische Villitis in Patientinnen ohne manifeste COVID-19-Erkrankung fest und berichten, im Vergleich zu adäquaten Kontrollkohorten, über keine gesteigerte Inzidenz der Villitis/Intervillositis [36–39]. Natürlich bleibt die chronische Villitis unklarer Ätiologie („villitis of unknown origin“) immer eine Differenzialdiagnose, jedoch scheint eine Assoziation „Entzündung & SARS-CoV-2“ gerade auch im Hinblick auf die Morphologie anderer Virusinfektionen gut möglich. Die selten zu diagnostizierende Intervillositis ist in den meisten Fällen mit Autoimmunität assoziiert, in Einzelfällen wird eine Assoziation mit Erregern diskutiert [40]. Die entsprechenden Fälle berichten nicht über eine vorhandene Autoimmunkrankheit der Mutter, sodass die Assoziation der Intervillositis – insbesondere bei entsprechendem Nachweis von SARS-CoV-2 im Plazentagewebe – mit einer SARS-CoV-2-Infektion plausibel ist, vor allem, da bei COVID-19 eine Induktion eines Autoimmunphänomens analog dem Antiphospholipidsyndrom nachgewiesen werden konnte [41].

In unserem Untersuchungsgut der letzten 13 Monate fanden wir 2 Fälle mit der oben beschriebenen „Plazentitis“ im Sinne einer Intervillositis mit prominenten Nekrosen des Synzytiotrophoblasten und Nachweis von SARS-CoV-2 mittels PCR und Immunhisto-

chemie (siehe **Abb. 1**). Ein weiterer Fall aus der ersten COVID-19-Welle war eine symptomatische Patientin mit Virusnachweis in der PCR und der in-situ-Hybridisierung und deutlich ausgeprägter, chronischer CD8-positiver lymphozytärer Villitis (**Abb. 2a–c**) sowie einer Vasculitis der Stammzottengefäße mit Thrombenbildung in der Plazenta (**Abb. 2d**; [42]). Bei zahlreichen anderen asymptomatischen Patientinnen mit lediglich SARS-CoV-2 positivem Nasopharyngealabstrich ließen sich diese Befunde nicht nachweisen. Die von uns beschriebene Vasculitis fetaler Gefäße in größeren Stammzotten wurde in anderen Studien bislang nicht beschrieben.

Dennoch ist ein weiterer wichtiger, wiederkehrender Befund eine maternale und teils auch fetale Perfusionsstörung [37, 38, 43]. Diese kann zu einer Beeinträchtigung der placentaren Versorgungsleistung und somit zu einer Gefährdung des ungeborenen Kindes führen und wird analog des internationalen Konsensus (Amsterdam-Klassifikation) diagnostiziert [44]. Zeichen der maternalen Perfusionsstörung sind, neben Infarkten, auch eine Vorreifung des Plazentaparenchyms sowie die deziduale Vasculopathie, Tenney-Parker-Veränderungen (Vermehrung synzytialer Kernknospen der Villi) und retroplazentare Hämatome. Während vor allem die massive perivillöse Fibrinablagerung in erster Linie Ausdruck einer

pathologischen Immunreaktion ist [45], kann eine Vermehrung des perivillösen Fibrins auch im Rahmen der fetalen Malperfusion interpretiert werden [46]. Als Zeichen fetaler Malperfusion werden Thromben im fetalen Kreislauf sowie avaskuläre Villi, Zeichen der Karyorrhexis (betroffen sind villöse Stromazellen und/oder Endothelien und kernhaltige Erythrozyten sowie Leukozyten) klassifiziert. Die Chorangiome sind primär Folge einer niedriggradigen Hypoxie [47] und korreliert mit einer erhöhten kindlichen Morbidität und Mortalität und auch einer fetalen Malperfusion [48]. Hier ist es wichtig, den Einfluss von SARS-CoV-2 von anderen klassischen Ursachen maternaler und fetaler Malperfusion wie schon vorbestehender maternaler Hypertonie und dem in der Schwangerschaft *per se* alterierten Gerinnungsstatus zu unterscheiden [49]. Eine Fallserie berichtet von einer gesteigerten Inzidenz fetaler Malperfusion, gekennzeichnet durch Thrombosen und avaskuläre Villi [43]. Diese Befunde wurden als Beleg für die systemischen prokoagulatorischen Veränderungen im Rahmen der SARS-CoV-2-Infektion gewertet, passend zu Veränderungen in anderen Organen [28].

Einzelne der angeführten Fallberichte beschreiben Komplikationen der Neugeborenen oder sogar Totgeburten bei ausgeprägter Intervillositis/Villitis oder schwerer Malperfusion der Plazenta

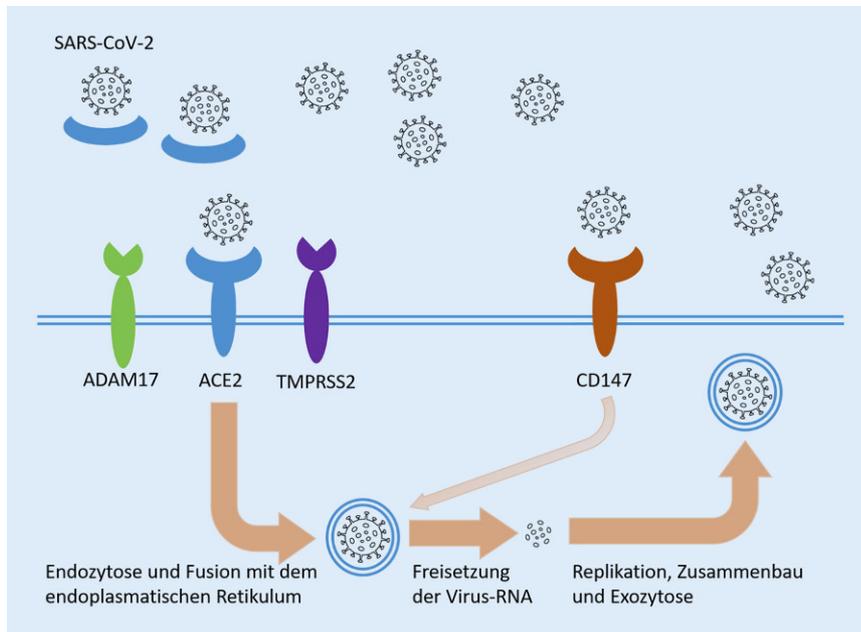


Abb. 3 ▲ Schema der SARS-CoV-2-Infektion von humanen Zellen, u. a. Synzytiotrophoblast. Das Virus dockt mittels des S-Proteins am ACE2, welches als Virusrezeptor dient, an. Wenn das S-Protein durch TMPRSS2 aktiviert wird, erfolgt die Endozytose/Fusion mit dem endoplasmatischem Retikulum und – als (+)ssRNA Virus – dann direkt die virale Replikation. Eine potenzielle Alternative der Internalisation des Virus stellt CD147 dar. Neben TMPRSS2 führt auch ADAM17 zu einer Spaltung von ACE2, allerdings wird bei diesem Vorgang nicht auch das S-Protein von SARS-CoV-2 aktiviert. Das frei im Plasma befindliche ACE2 kann auch das Virus binden, das dann nicht mehr an die Zellen binden kann (für weitere Details verweisen wir auf [54, 62, 63])

auch ohne Nachweis der im nächsten Abschnitt diskutierten vertikalen Transmission [31, 35, 50]. Bei den von uns untersuchten Fällen waren die Neugeborenen klinisch unauffällig und auch negativ für SARS-CoV-2. In mehreren bisher vorliegenden Metaanalysen bzgl. der Neugeborenen SARS-CoV-2-positiver Mütter fanden sich keine ausreichenden Angaben zur Plazentamorphologie [51, 52]. Somit scheint es zur abschließenden Korrelation zwischen Plazentamorphologie und etwaigen Befunden der Kinder noch zu früh.

Vertikale Transmission und Mechanismen der SARS-CoV-2-Infektion der Plazenta

Mehrere sorgfältig aufgearbeitete Einzelbeschreibungen einer vertikalen Transmission sind bisher belegt [53]. Hierbei konnte SARS-CoV-2 mittels verschiedener Untersuchungen des Plazentagewebes, darunter der Nabelschnur, auch im kindlichen Gewebe nachgewiesen werden. Die vertikale Transmission wird

durch eine massive Virämie der Mutter und/oder durch eine entsprechende Vorerkrankung, wie z. B. eine Präeklampsie als primär immundeprivierender Faktor, begünstigt [29].

Als Haupteintrittspforte für SARS-CoV-2 in Zellen gilt aktuell das Angiotensin-konvertierende Enzym 2 (ACE2). Zudem ist das Vorhandensein weiterer Oberflächenproteine und intrazellulärer Proteine, wie z. B. humane Transmembranprotease Serin 2 (TMPRSS2) oder Cathepsin L und Blutgruppenantigen A, für die Spaltung des S-Proteins notwendig [54]. Daneben werden auch alternative Zellinvasionsmechanismen von SARS-CoV-2 diskutiert, darunter CD147 [55]. Einen Überblick über die Zellinvasionsmechanismen und die Replikation von SARS-CoV-2 gibt **Abb. 3**. Darüber, wie und wann diese Proteine in Zellen der Plazenta exprimiert werden, herrscht noch eine gewisse Unklarheit. Die Expression von ACE2 wird seit vielen Jahren in der Plazenta erforscht, da das Renin-Angiotensin System, zu dem auch ACE2 gehört, eine wichti-

ge Rolle bei der Angiogenese und der Trophoblastinvasion spielt [56, 57]. In den von uns untersuchten Fällen und einer adäquaten Kontrollgruppe sahen wir jedoch lediglich eine schwache Expression von ACE2 in dezidualen Zellen und dezidualisiertem Endometrium, allerdings nicht im Synzytiotrophoblast oder anderen fetalen Zellen. CD147 hingegen scheint in der Plazenta konstant und in vielen Zelltypen exprimiert zu sein [58] und könnte somit einen alternativen SARS-CoV-2-Andockmechanismus darstellen [59]. Eine weitere aktuelle Studie berichtet im Gegensatz zu den bisher vorliegenden Ergebnissen in allen untersuchten Fällen einen Nachweis von SARS-CoV-2-Spikeprotein im Synzytiotrophoblast in Kombination mit einer hohen ACE2-Expression. Andere Methoden des Virusnachweis wurden in dieser Studie jedoch nicht erbracht [60] und der verwendete Antikörperklon wird kontrovers diskutiert [61].

Fazit für die Praxis

- Ein Durchdringen der placentaren Barriere und Infektion des ungeborenen Kindes durch SARS-CoV-2 ist möglich, aber nach gegenwärtigem Kenntnisstand selten.
- Die Interpretation morphologischer Befunde bei SARS-CoV-2-Infektion kann mittels Zusatzuntersuchungen (PCR, Immunhistochemie, In-situ-Hybridisierung) verbessert werden.
- Die fetale Thrombovaskulitis, Villitis und Intervillositis sowie die fetale und maternale Malperfusion können analog zu der bereits bekannten Pathophysiologie von COVID-19 (Entzündungsreaktion [SARS-CoV-2-Plazentitis] und Mikrozirkulationsstörung) interpretiert werden. Ein COVID-19-spezifisches Schädigungsmuster der Plazenta liegt bislang jedoch nicht vor.
- Weitere Studien an größeren Kollektiven und mit klar definierten morphologischen, serologischen und klinischen Parametern sind notwendig, um die Affektion der Plazenta durch SARS-CoV-2/COVID-19 besser verstehen und einschätzen zu können.

Korrespondenzadresse

PD Dr. T. Menter

Pathologie, Institut für Medizinische Genetik und Pathologie, Universitätsspital Basel, Universität Basel
Schönbeinstrasse 40, 4031 Basel, Schweiz
thomas.menter@usb.ch

Prof. Dr. med. E. Bruder

Pathologie, Institut für Medizinische Genetik und Pathologie, Universitätsspital Basel, Universität Basel
Schönbeinstrasse 40, 4031 Basel, Schweiz
Elisabeth.Bruder@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. T. Menter, A. Tzankov und E. Bruder geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Alle beschriebenen Untersuchungen am Menschen wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethik-Kommission, 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

- Kayem G, Lecarpentier E, Deruelle P, Bretelle F, Azria E, Blanc J et al (2020) A snapshot of the Covid-19 pandemic among pregnant women in France. *J Gynecol Obstet Hum Rep* 49(7):101826. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101826>
- Knight M, Bunch K, Vousden N, Morris E, Simpson N, Gale C et al (2020) Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *BMJ* 369:m2107. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2107>
- Glaus A, Fritzsche R (1918) Ueber den Sektionsbefund bei der gegenwärtigen Grippe-Epidemie. *Corr Blatt Schweiz Aerzte* 34:1–4
- Sharps MC, Hayes DJL, Lee S, Zou Z, Brady CA, Almoghrabi Y et al (2020) A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Placenta* 101:13–29. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.08.018>
- Zimmermann P, Curtis N (2020) COVID-19 in children, pregnancy and neonates: a review of epidemiologic and clinical features. *Pediatr Infect Dis J* 39(6):469–477. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002700>
- Fernandez Colomer B, Sanchez-Luna M, de Alba Romero C, Alarcon A, Bana Souto A, Camba Longueira F et al (2020) Neonatal infection due to SARS-CoV-2: an epidemiological study in Spain. *Front Pediatr* 8:580584. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.580584>
- Robbins JR, Skrzyzyczynska KM, Zeldovich VB, Kapidzic M, Bakardjiev AI (2010) Placental syncytiotrophoblast constitutes a major barrier to vertical transmission of *Listeria monocytogenes*. *PLoS Pathog* 6(11):e1000732. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000732>
- Zeldovich VB, Clausen CH, Bradford E, Fletcher DA, Maltepe E, Robbins JR et al (2013) Placental syncytium forms a biophysical barrier against pathogen invasion. *PLoS Pathog* 9(12):e1003821. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003821>
- Aplin JD, Jones CJ, Harris LK (2009) Adhesion molecules in human trophoblast—a review. I. Villous trophoblast. *Placenta* 30(4):293–298. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2008.12.001>
- Leon-Juarez M, Martinez-Castillo M, Gonzalez-Garcia LD, Helguera-Repetto AC, Zaga-Clavellina V, Garcia-Cordero J et al (2017) Cellular and molecular mechanisms of viral infection in the human placenta. *Pathog Dis*. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftx093>
- Cornish EF, Filipovic I, Asenius F, Williams DJ, McDonnell T (2020) Innate immune responses to acute viral infection during pregnancy. *Front Immunol* 11:572567. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.572567>
- Delorme-Axford E, Donker RB, Mouillet JF, Chu T, Bayer A, Ouyang Y et al (2013) Human placental trophoblasts confer viral resistance to recipient cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 110(29):12048–12053. <https://doi.org/10.1073/pnas.1304718110>
- Hamming OJ, Terczynska-Dyla E, Vieyres G, Dijkman R, Jorgensen SE, Akhtar H et al (2013) Interferon lambda 4 signals via the IFNlambda receptor to regulate antiviral activity against HCV and coronaviruses. *EMBO J* 32(23):3055–3065. <https://doi.org/10.1038/emboj.2013.232>
- Armistead B, Kadam L, Drewlo S, Kohan-Ghadr HR (2020) The role of NFkappaB in healthy and preeclamptic placenta: trophoblasts in the spotlight. *Int J Mol Sci*. <https://doi.org/10.3390/ijms21051775>
- Silasi M, Cardenas I, Kwon JY, Racicot K, Aldo P, Mor G (2015) Viral infections during pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 73(3):199–213. <https://doi.org/10.1111/aji.12355>
- Robbins JR, Bakardjiev AI (2012) Pathogens and the placental fortress. *Curr Opin Microbiol* 15(1):36–43. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2011.11.006>
- Hsu P, Santner-Nanan B, Joung S, Peek MJ, Nanan R (2014) Expansion of CD4(+) HLA-G(+) T Cell in human pregnancy is impaired in pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol* 71(3):217–228. <https://doi.org/10.1111/aji.12195>
- Schwartz DA (2017) The origins and emergence of Zika virus, the newest TORCH infection: what's old is new again. *Arch Pathol Lab Med* 141(1):18–25. <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0429-DR>
- Oliveira GM, Pascoal-Xavier MA, Moreira ED, Guimaraes VS, Aguiar R, Miranda DM et al (2019) Detection of cytomegalovirus, herpes virus simplex, and parvovirus b19 in spontaneous abortion placentas. *J Matern Fetal Neonatal Med* 32(5):768–775. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1391778>
- Schwartz DA (2017) Viral infection, proliferation, and hyperplasia of Hofbauer cells and absence of inflammation characterize the placental pathology of fetuses with congenital Zika virus infection. *Arch Gynecol Obstet* 295(6):1361–1368. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4361-5>
- Arora N, Sadovsky Y, Dermody TS, Coyne CB (2017) Microbial vertical transmission during human pregnancy. *Cell Host Microbe* 21(5):561–567. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.04.007>
- Lambelet V, Vouga M, Pomar L, Favre G, Gerbier E, Panchaud A et al (2020) SARS-CoV-2 in the context of past coronavirus epidemics: consideration for prenatal care. *Prenat Diagn* 40(13):1641–1654. <https://doi.org/10.1002/pd.5759>
- Diriba K, Awulachew E, Getu E (2020) The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res* 25(1):39. <https://doi.org/10.1186/s40001-020-00439-w>
- Di Mascio D, Khalil A, Saccoccia G, Rizzo G, Buca D, Liberati M et al (2020) Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2(2):100107. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107>
- Ng WF, Wong SF, Lam A, Mak YF, Yao H, Lee KC et al (2006) The placentas of patients with severe acute respiratory syndrome: a pathophysiological evaluation. *Pathology* 38(3):210–218. <https://doi.org/10.1080/00313020600696280>
- Jeong SY, Sung SI, Sung JH, Ahn SY, Kang ES, Chang YS et al (2017) MERS-CoV Infection in a Pregnant Woman in Korea. *J Korean Med Sci* 32(10):1717–1720. <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.10.1717>
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnell M, Haverich A, Welte T, Laenger F et al (2020) Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 383(2):120–128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
- Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hoyer H, Deigendesch N et al (2020) 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. *Histopathology* 77(2):198–209. <https://doi.org/10.1111/his.14134>
- Hosier H, Farhadian SF, Morotti RA, Deshmukh U, Lu-Culligan A, Campbell KH et al (2020) SARS-CoV-2 infection of the placenta. *J Clin Invest* 130(9):4947–4953. <https://doi.org/10.1172/JCI139569>

30. Patane L, Morotti D, Giunta MR, Sigismondi C, Piccoli MG, Frigerio L et al (2020) Vertical transmission of coronavirus disease 2019: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with coronavirus disease 2019-positive mothers and neonates at birth. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2(3):100145. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100145>
31. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J et al (2020) Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun* 11(1):3572. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6>
32. von Stillfried S, Boor P (2021) Detection methods for SARS-CoV-2 in tissue. *Pathologie*. <https://doi.org/10.1007/s00292-021-00920-1>
33. Patberg ET, Adams T, Rekawek P, Vahanian SA, Akerman M, Hernandez A et al (2020) Coronavirus disease 2019 infection and placental histopathology in women delivering at term. *Am J Obstet Gynecol*. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.020>
34. Linehan L, O'Donoghue K, Dineen S, White J, Higgins JR, Fitzgerald B (2021) SARS-CoV-2 placentitis: An uncommon complication of maternal COVID-19. *Placenta* 104:261–266. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.01.012>
35. Cribiu FM, Erra R, Pugini L, Rubio-Perez C, Alonso L, Simonetti S et al (2021) Severe SARS-CoV-2 placenta infection can impact neonatal outcome in the absence of vertical transmission. *J Clin Invest*. <https://doi.org/10.1172/JCI145427>
36. Hecht JL, Quade B, Deshpande V, Mino-Kenudson M, Ting DT, Desai N et al (2020) SARS-CoV-2 can infect the placenta and is not associated with specific placental histopathology: a series of 19 placentas from COVID-19-positive mothers. *Mod Pathol* 33(11):2092–2103. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0639-4>
37. Baergen RN, Heller DS (2020) Placental pathology in Covid-19 positive mothers: preliminary findings. *Pediatr Dev Pathol* 23(3):177–180. <https://doi.org/10.1177/1093526620925569>
38. Shanes ED, Mithal LB, Otero S, Azad HA, Miller ES, Goldstein JA (2020) Placental pathology in COVID-19. *Am J Clin Pathol* 154(1):23–32. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa089>
39. Levitan D, London V, McLaren RA, Mann JD, Cheng K, Silver M et al (2021) Histologic and immunohistochemical evaluation of 65 placentas from women with polymerase chain reaction-proven severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *Arch Pathol Lab Med*. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0793-SA>
40. Feist H, Blocker T, Hussein K (2015) Massive perivillous fibrin deposition, chronic histiocytic intervillitis and villitis of unknown etiology: Lesions of the placenta at the fetomaternal interface with risk of recurrence. *Pathologie* 36(4):355–361. <https://doi.org/10.1007/s00292-014-2051-7>
41. Zuo Y, Estes SK, Ali RA, Gandhi AA, Yalavarthi S, Shi H et al (2020) Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med*. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abd3876>
42. Menter T, Mertz KD, Jiang S, Chen H, Monod C, Tzankov A et al (2020) Placental pathology findings during and after SARS-CoV-2 infection: features of Villitis and Malperfusion. *Pathobiology*. <https://doi.org/10.1159/000511324>
43. Mulvey JJ, Magro CM, Ma LX, Nuovo GJ, Baergen RN (2020) Analysis of complement deposition and viral RNA in placentas of COVID-19 patients. *Ann Diagn Pathol* 46:151530. <https://doi.org/10.1016/j.janndiagpath.2020.151530>
44. Khong TY, Mooney EE, Ariel I, Balmus NC, Boyd TK, Brundler MA et al (2016) Sampling and definitions of placental lesions: Amsterdam placental workshop group consensus statement. *Arch Pathol Lab Med* 140(7):698–713. <https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0225-CC>
45. Faye-Petersen OM, Ernst LM (2013) Maternal floor infarction and massive perivillous fibrin deposition. *Surg Pathol Clin* 6(1):101–114. <https://doi.org/10.1016/j.path.2012.10.002>
46. Scifres CM, Parks WT, Feghali M, Caritis SN, Catov JM (2017) Placental maternal vascular malperfusion and adverse pregnancy outcomes in gestational diabetes mellitus. *Placenta* 49:10–15. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.11.004>
47. Vafaei H, Karimi Z, Akbarzadeh-Jahromi M, Asadian F (2021) Association of placental chorangiomas with pregnancy complication and prenatal outcome: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth* 21(1):99. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03576-0>
48. Sung DK, Baergen RN (2019) Focal chorangiomas: does it have clinical and pathologic significance? *Pediatr Dev Pathol* 22(5):406–409. <https://doi.org/10.1177/1093526619830866>
49. Benhamou D, Keita H, Duclouy-Bouthors AS, Obstetric A, Critical Care Club Working G (2020) Coagulation changes and thromboembolic risk in COVID-19 obstetric patients. *Anaesth Crit Care Pain Med* 39(3):351–353. <https://doi.org/10.1016/j.jaccpm.2020.05.003>
50. Poisson TM, Pierone G Jr. (2021) Placental pathology and fetal demise at 35 weeks of gestation in a woman with SARS-coV-2 infection: a case report. *Case Rep Womens Health* 30:e289. <https://doi.org/10.1016/j.crwh.2021.e00289>
51. Mirbeyk M, Saghazadeh A, Rezaei N (2021) A systematic review of pregnant women with COVID-19 and their neonates. *Arch Gynecol Obstet*. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06049-z>
52. Amaral WND, Moraes CL, Rodrigues A, Noll M, Arruda JT, Mendonca CR (2020) Maternal Coronavirus infections and neonates born to mothers with SARS-coV-2: a systematic review. *Healthcare*. <https://doi.org/10.3390/healthcare8040511>
53. Kreis NN, Ritter A, Louwen F, Yuan J (2020) A message from the human placenta: structural and Immunomodulatory defense against SARS-coV-2. *Cells*. <https://doi.org/10.3390/cells9081777>
54. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen 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(2):271–280e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
55. Liu C, von Brunn A, Zhu D (2020) Cyclophilin A and CD147: novel therapeutic targets for the treatment of COVID-19. *Med Drug Discov* 7:100056. <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100056>
56. Pringle KG, Tadros MA, Callister RJ, Lumbers ER (2011) The expression and localization of the human placental prorenin/renin-angiotensin system throughout pregnancy: roles in trophoblast invasion and angiogenesis? *Placenta* 32(12):956–962. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2011.09.020>
57. Valdes G, Neves LA, Anton L, Corthorn J, Chacon C, Germain AM et al (2006) Distribution of angiotensin-(1-7) and ACE2 in human placentas of normal and pathological pregnancies. *Placenta* 27(2–3):200–207. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2005.02.015>
58. Pique-Regi R, Romero R, Tarca AL, Luca F, Xu Y, Alazizi A et al (2020) Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for SARS-CoV-2? *Elife*. <https://doi.org/10.7554/eLife.58716>
59. Ashary N, Bhide A, Chakraborty P, Coloco S, Mishra A, Chhabria K et al (2020) Single-cell RNA-seq identifies cell subsets in human placenta that highly expresses factors driving pathogenesis of SARS-coV-2. *Front Cell Dev Biol* 8:783. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00783>
60. Taglauer E, Benarroch Y, Rop K, Barnett E, Sabharwal V, Yarrington C et al (2020) Consistent localization of SARS-CoV-2 spike glycoprotein and ACE2 over TMPRSS2 predominance in placental villi of 15 COVID-19 positive maternal-fetal dyads. *Placenta* 100:69–74. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.08.015>
61. Szabolcs M, Sauter JL, Frosina D, Geronimo JA, Hernandez E, Selbs E et al (2021) Identification of Immunohistochemical reagents for in situ protein expression analysis of Coronavirus-associated changes in human tissues. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 29(1):5–12. <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000878>
62. Guney C, Akar F (2021) Epithelial and endothelial expressions of ACE2: SARS-coV-2 entry routes. *J Pharm Pharm Sci* 24:84–93. <https://doi.org/10.18433/jpps31455>
63. Fuentes-Prior P (2020) Priming of SARS-CoV-2 S protein by several membrane-bound serine proteases could explain enhanced viral infectivity and systemic COVID-19 infection. *J Biol Chem*. <https://doi.org/10.1074/jbc.REV120.015980>