

A csecsemőmirigy T-sejtjeinek összetételében létrejövő változások a COVID-19-pandémia alatt

Lantos Judit dr.¹ ■ Furák József dr.²
Zombori-Tóth Noémi dr.³ ■ Zombori Tamás dr.⁴ ■ Bihari Katalin dr.¹
Varga Endre dr.⁵ ■ Hartmann Petra dr.⁵

¹Bács-Kiskun Megyei Kórház, Neurológiai és Stroke Osztály, Kecskemét

²Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Általános Orvostudományi Kar, Sebészeti Klinika, Szeged

³Csongrád-Csanád Megyei Mellkasi Betegségek Szakkórháza, Deszk

⁴Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Általános Orvostudományi Kar, Pathológiai Intézet, Szeged

⁵Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Általános Orvostudományi Kar, Traumatológiai Klinika, Szeged

Bevezetés: A COVID-19-fertőzés vagy a védőoltás hatását vizsgáltuk a csecsemőmirigyben zajló T-sejtek differenciálódására, illetve hogy a T-sejtek számának a fertőzötték vérében észlelhető csökkenése a thymusban is észlelhető-e.

Módszer: Összesen 55, thymectomián átesett beteg adatainak feldolgozása során három csoportot alakítottunk ki: 1) a pre-COVID-19 (PC)-csoportban szerepel 22 beteg, 12 nő és 10 férfi, akiknél 2008 és 2013 között történt thymectomia; a 2) no-COVID-19 (NC)-csoportban (védőoltást nem kapott, fertőzésen át nem esett) 20 betegnél (11 nő és 9 férfi) 2020–2021-ben, a 3) COVID-19-védőoltást kapott vagy -infekción átesett (VIC-) csoportban 13 betegnél (4 nő és 9 férfi) szintén 2020–2021-ben történt thymectomia. A patológiai mintákon CD4, CD8, CD25 és FOXP3 immunhisztokémiai vizsgálatok történtek a 'helper', a citotoxikus és a regulációs T-sejtek igazolására.

Eredmények: A VIC-csoportban a CD4-sejtek előfordulása szignifikánsan alacsonyabb volt a PC- és az NC-csoporthoz képest. A FOXP3 a VIC- és az NC-csoportban szignifikánsan kisebb előfordulást mutatott a PC-csoportéhoz képest. A CD8, CD25 esetében szignifikáns különbséget a vizsgált csoportok között nem találtunk.

Megbeszélés: A COVID-19-fertőzés vagy a védőoltás hatással van a thymus T-sejtes összetételére. A VIC-csoportban észlelt CD4-expresszió-csökkenés igazolja a T-sejtek számának a thymusban is bekövetkező csökkenését. A COVID-19-éra alatt az NC-csoportban a PC-csoportéhoz képest észlelt alacsony FOXP3-szint a tünetmentes COVID-19-fertőzés nagy arányára utalhat, és az immuntolerancia romlását jelzi.

Következtetés: Az általunk hozzáférhető irodalomban először igazoltuk, hogy a COVID-19-fertőzés hatására a csecsemőmirigyben csökken a 'helper' T-sejtek előfordulása, és tünetmentes betegeknek is csökken az immunvédekezés. Orv Hetil. 2022; 163(52): 2062–2066.

Kulcsszavak: COVID-19, SARS-CoV-2, thymus, pandémia

Changes of the T cell composition in the thymus during the COVID-19 pandemic

Introduction: In our study, we aimed to investigate whether the COVID-19 infection itself or the vaccination against it affect the differentiation of T cells in the thymus, and whether the reduction in T cell counts observed in the blood of COVID-19-infected individuals is also observed at the tissue level in the thymus.

Method: Data from a total of 55 thymectomy patients were processed to create three groups: 1) the pre-COVID-19 (PC) group included 22 patients, 12 women and 10 men, who underwent thymectomy between 2008 and 2013; 2) in the no-COVID-19 (NC) group (patients without verified infection or vaccination), 20 patients, 11 women and 9 men, underwent thymectomy in 2020–2021; 3) the vaccinated or infected COVID-19 (VIC) group included 13 patients, 4 women and 9 men, who underwent thymectomy also in 2020–2021. The pathological samples were immunohistochemically tested for CD4, CD8, CD25 and FOXP3 to verify the helper, cytotoxic and regulatory T cells.

Results: The VIC group had significantly lower values for CD4, compared to the PC and NC groups. The FOXP3 value was significantly lower in the VIC and NC groups compared to the PC group. No significant differences were found for CD8 and CD25 between the groups studied.

Discussion: The COVID-19 infection or vaccination affects the T cell composition of the thymus. Decreased expression of CD4 has been demonstrated in the VIC group, which confirms a decrease in the T cell counts that also occurs in the thymus. The low FOXP3 levels observed in the NC group during the COVID-19 era, compared to the PC group, may be indicative of a high rate of asymptomatic coronavirus infections and a worsening of immunetolerance.

Conclusion: First in the world, we have verified that the helper T cell composition of the thymus in COVID-19 infection era is reduced, and in the asymptomatic patients the immune function is decreased as well.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, thymus, pandemic

Lantos J, Furák J, Zombori-Tóth N, Zombori T, Bihari K, Varga E, Hartmann P. [Changes of the T cell composition in the thymus during the COVID-19 pandemic]. *Orv Hetil.* 2022; 163(52): 2062–2066.

(Beérkezett: 2022. szeptember 15.; elfogadva: 2022. október 18.)

Rövidítések

AIDS = (acquired immune deficiency syndrome) szerzett immunhiányos tünetegyüttes; CD = (cluster of differentiation) differenciációs klaszter; COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; CT = (computed tomography) számítógépes tomográfia; FOXP3 = (forkhead box P3) a regulációs T-sejtek transzkripció faktorja; NC = (no COVID-19) oltatlan és COVID-19-fertőzésen át nem esett csoport; NK-sejt = (natural killer) természetes ölüsejt; PC = (pre-COVID-19) a COVID-19-éra előtti csoport; RT-PCR = (real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction) valós idejű reverztranszkriptáz polimeráz-láncreakció; SARS-CoV-2 = (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2; TMA = (tissue microarray) szöveti mikroblokk; Treg = regulációs T-sejt; VIC = (vaccinated or infected COVID-19) COVID-19-védőoltást kapott vagy fertőzésen igazoltan átesett csoport

A thymus fő funkciója a T-sejtek differenciálódása, azaz olyan T-sejtek létrehozása, melyek T-sejt-receptorral rendelkeznek, de nem autoreaktívak. Ez többlépcsős, jól szabályozott folyamat, melynek következtében a T-sejtek 90%-a elpusztul, s csak a fennmaradó 10% jut a vérkeringésbe [1]. A vérkeringésbe jutó T-sejteken belül különböző feladatokat ellátó sejteket különböztetünk meg. Az életkor előrehaladtával a thymus atrofizál, ami a szervezetben ún. immunöregedéshez vezet, emiatt a T- és B-sejtek, valamint a természetes ölüsejtek (NK) száma is csökken. Logikus tehát, hogy idősebb korban csökken az immunitás az új antigénnel, a fertőzéses eredetű ágensekkel és a vakcinációval szemben is, ezzel magyarázható, hogy a COVID-19-fertőzés a legsúlyosabb megbetegedést és a legmagasabb mortalitást az idős populációban, valamint az immunhiányos betegekben okozza [2–5].

A CD4+ T-sejteket 'helper' (segítő) T-sejteknek hívjuk, melyek idegen antigén hatására aktiválódnak, és élénk osztódásba kezdenek. Citokinek révén elősegítik a B-sejtek plazma- és memóriasejtjé érést, illetve a citotoxikus T-sejtek és macrophagok aktiválódását. A CD8+

T-sejteket citotoxikus vagy 'killer' (ölő) T-sejteknek nevezzük, melyek az idegen antigént hordozó sejteket ismerik fel és pusztítják el, ezáltal központi szerepet játszanak a vírus és a tumor elleni védekezésben. A thymusban fejlődő regulációs T-sejtek (Treg-ek) FOXP3 transzkripció faktorral rendelkeznek, s fő feladatuk az immuntolerancia felügyelete, ezáltal védelmet biztosítanak az autoimmun mechanizmusokkal szemben [1].

Szintén a thymusban zajlik az NK-sejtek érése, melyek kapcsot jelentenek a veleszületett és a szerzett immunrendszer között. Képesek pro- és antiinflammatoricus citokin termelésére, de a célsejtek elpusztítására is, felszínük CD56+, CD3-, CD25+ [1]. A CD25 marker az aktivált T-lymphocytákon található, s a celluláris immunválasz szabályozásában van szerepe. Magas CD25-szint következtében csökken az immuntolerancia a saját antigénnel szemben, emiatt magas CD25-szint jellemző az autoimmun betegségekre, többek között a myasthenia gravisra is [1].

A SARS-CoV-2 képes gátolni a szervezet immunválaszát, gyors mutálódása következtében csökkenti az antigénprezentációt a citotoxikus T-sejtek felé, ezáltal csökken a T-sejtek antivirális hatása [6]. A COVID-19-fertőzöttek vérében a CD8+ T-sejtek, a CD4+ memória-T-sejtek és a Treg-ek számának szignifikáns csökkenését figyelték meg, ezzel párhuzamosan a betegek nyirokcsomóiban és lépében szintén csökkent CD4+ és CD8+ T-sejt-számot találtak [6–10]. A COVID-19-fertőzés diagnosztizálásában kulcsszerepe az RT-PCR- és a mellkasi CT-vizsgálatnak van [11, 12].

Bár az irodalomban felmerül, hogy a COVID-19-ben észlelhető romló immunológiai status háttérben a nyirokcsomók és a lép atrophijája, illetve a betegek vérében észlelt csökkent lymphocytaszám állhat [6], tudomásunk szerint thymus-összehasonlító szövettani vizsgálat eddig nem történt. A COVID-19-fertőzésben elhunytak boncolási eredménye mind a lépben, mind a hilusi nyirokcsomókban kifejezett atrophíát igazolt [13]. Munkánkban arra voltunk kíváncsiak, hogy a COVID-19-fertőzés

vagy a védőoltás hatással van-e a thymus működésére, szövettani szerkezetére, illetve hogy a T-sejtek számának a COVID-19-fertőzöttek vérében az irodalmi adatok szerint észlelhető csökkenése megfigyelhető-e szöveti szinten a thymusban is.

Módszer

Összesen 55, thymectomián átesett beteg adatainak feldolgozása során három csoportot alakítottunk ki: az első, pre-COVID-19 (PC)-csoportban szerepel 22 beteg, 12 nő és 10 férfi, átlagéletkoruk 29,27 (16–50) év, akiknél a pandémia előtt, 2008 és 2013 között történt thymectomia. A második, no-COVID-19 (NC)-csoportba 20 beteg került, 11 nő és 9 férfi, átlagéletkoruk 45,75 (19–75) év, náluk 2020–2021-ben történt thymectomia; ebben a csoportban egy beteg sem kapott COVID-19 elleni védőoltást, illetve igazoltan egyikük sem esett át COVID-19-en. A harmadik, COVID-19-védőoltáson vagy -infekción átesett (VIC-) csoportban 13 beteg szerepel, 4 nő és 9 férfi, átlagéletkoruk 49,76 (22–74) év, akiknél szintén 2020–2021-ben történt thymectomia, de ezek a betegek vagy COVID-19 elleni védőoltásban részesültek, vagy igazoltan átesetek a fertőzésen (1. táblázat).

Patológiai vizsgálatok

A hematoxinil-eozin festéseket újraértékeltek és 'tissue microarray' (TMA-) blokkokat készítettünk. Két 'core' mintát készítettünk minden esetből, hogy elegendően reprezentáljuk a thymuszövetet. CD4, CD8 és FOXP3 immunohisztokémiai vizsgálatokat készítettünk. A 2. táblázat jelzi a vizsgálatok technikai adatait. Az immunohisztokémiai vizsgálatokat két független patológus értékelte egy 0–3+, négyfokozatú skálán. A bizonytalan

1. táblázat | Betegek, szövettani eredmények

	PC	NC	VIC
Nő	12	11	4
Férfi	10	9	9
Átlagéletkor	29,2	45,7	49,7
VATS-thymectomia	17	20	10
Partialis sternotomia	5	0	3
Thymushyperplasia	16	9	4
Thymus persistens	6	5	3
Thymoma	0	4	5
Egyéb szövettan	0	2	1
Myasthenia gravis	12	13	4

PC = a COVID-19-éra előtti csoport; NC = oltatlan és COVID-19-fertőzésen át nem esett csoport; VATS = videoasszisztált torakoszkópia; VIC = COVID-19-védőoltást kapott vagy -fertőzésen igazoltan átesett csoport

2. táblázat | Az immunohisztokémiai reakciók jellemzői

Antitest	Klón	Gyártó	Hígítás	Antigén-visszanyerés
CD4	SP35	Cell Marque	1 : 100	pH 9; 20 min
CD8	C8/144B	DAKO	1 : 100	pH 9; 20 min
CD25	4C9	LabVision	1 : 50	pH 6; 60 min
FOXP3	259D	BioLegend	1 : 100	pH 10; 20 min

CD = differenciációs klaszter; FOXP3 = a regulációs T-sejtek transzkripciós faktora

eseteket kétféles mikroszkóppal közösen értékelték (Olympus BX43, Tokió, Japán). A statisztikai értékelést Kruskal-Wallis-tesztel végezték, SPSS programot használva (IBM, SSPS 22.0, Armonk, NY, USA). A szignifikanciaérték $p < 0,05$ volt.

Eredmények

Szövettani eredmények

A PC-csoportban a szövettani vizsgálat 16 esetben thymushyperplasiát és 6 esetben thymus persistens-t igazolt. 12 betegnél a thymectomia indikációja myasthenia gravis volt.

Az NC-csoportban 9 esetben thymushyperplasia, 5 esetben thymus persistens, 4 esetben thymoma (2 thymoma A, 1 thymoma B1, 1 thymoma B2), 1 betegnél thymuscysta, 1 betegnél thymuslipoma. 13 betegnél myasthenia gravis miatt történt a thymectomia.

A VIC-csoportban 4 esetben thymushyperplasia, 3 esetben thymus persistens, 5 esetben thymoma (1 thymoma B1, 2 thymoma B3, 2 thymoma AB), 1 betegnél thymuscysta lett a szövettan eredménye. Ebben a csoportban 4 betegnél volt a műtéti indikáció myasthenia gravis (1. táblázat).

A thymomák esetében az immunohisztokémiai vizsgálat a thymusnak a daganat által nem involvált részéből történt.

Immunohisztokémiai eredmények

A CD4 esetében szignifikánsan alacsonyabb szintet mérünk a VIC-csoportban a PC-csoportéhoz ($p = 0,007$) és az NC-csoportéhoz ($p = 0,041$) képest, de nem találtunk szignifikáns különbséget a PC- és az NC-csoport között ($p = 0,542$) (3. táblázat).

A CD8 immunmarker esetében a három csoport között nem volt szignifikáns különbség ($p = 0,246$), ugyanakkor a CD8+ sejtek festődése kifejezettebb volt a pandémia alatt eltávolított thymusokban a pre-COVID-19-időszakban eltávolított thymusokhoz képest (4. táblázat).

A FOXP3 vizsgálata során szignifikánsan alacsonyabb szintet mérünk a VIC-csoportban a PC-csoportéhoz ké-

3. táblázat | A CD4 előfordulása immunhisztokémiai festés alapján

	PC	NC	VIC
Átlag	2,59	2,53	2,08
Közéérték	3	3	2

CD = differenciációs klaszter; PC = a COVID-19-éra előtti csoport; NC = oltatlan és COVID-19-fertőzésen át nem esett csoport; VIC = COVID-19-védőoltást kapott vagy -fertőzésen igazoltan átesett csoport

4. táblázat | A CD8 előfordulása immunhisztokémiai festés alapján

	PC	NC	VIC
Átlag	2,18	2,53	2,5
Közéérték	2	3	3

CD = differenciációs klaszter; NC = oltatlan és COVID-19-fertőzésen át nem esett csoport; PC = a COVID-19-éra előtti csoport; VIC = COVID-19-védőoltást kapott vagy -fertőzésen igazoltan átesett csoport

pest ($p = 0,001$) és az NC-csoportban is a PC-csoport-hoz képest ($p = 0,001$), ugyanakkor nem volt szignifikáns különbség a VIC- és az NC-csoport között ($p = 0,568$) (5. táblázat).

A CD25 vizsgálata során a három csoport között nem volt szignifikáns különbség ($p = 0,776$) (6. táblázat).

Megbeszélés

Az 1980-as évek AIDS-érájában felmerült lehetőségként, hogy a thymus működésének fokozásával javulhat az AIDS-ben szenvedő betegek állapota, de a sikeres anti-retrovirális terápia az ilyen irányú próbálkozásokat háttérbe szorította [14, 15]. Ez a COVID-19-fertőzés miatt most ismét a kutatás homlokterébe került.

A thymus mint a T-sejtek differenciálódási központja fontos szerepet játszhat a SARS-CoV-2-fertőzés hatására kialakuló immunválaszban. Munkánkban azt találtuk, hogy a COVID-19-fertőzés vagy az oltás hatással van a thymus celluláris összetételére.

A VIC-csoportban szignifikánsan alacsonyabb szintet mértünk a CD4+ esetében a PC- és az NC-csoport-hoz képest, amiből arra következtethetünk, hogy az oltott vagy a COVID-19-en igazoltan átesett betegek thymusában szignifikánsan alacsonyabb a 'helper' T-lymphocyták száma. A 'helper' T-sejtek kisebb száma miatt csökken a citotoxikus T-sejtek és a macrophagok aktiválódása, valamint a B-lymphocyták plazma- és memóriasejtjei érése. Összességében tehát károsodik a szervezet idegen antigént felismerő és azt elpusztító képessége, romlik a vírussal szembeni immunvédekezés.

A CD8 marker esetében szignifikáns különbség a három vizsgált csoport között nem igazolódott, így vizsgálatunk az citotoxikus T-lymphocyták számának szignifi-

5. táblázat | A FOXP3 előfordulása immunhisztokémiai festés alapján

	PC	NC	VIC
Átlag	2,41	1,12	0,92
Közéérték	3	1	1

FOXP3 = a regulációs T-sejtek transzkripció faktorja; PC = a COVID-19-éra előtti csoport; NC = oltatlan és COVID-19-fertőzésen át nem esett csoport; VIC = COVID-19-védőoltást kapott vagy -fertőzésen igazoltan átesett csoport

6. táblázat | A CD25 előfordulása immunhisztokémiai festés alapján

	PC	NC	VIC
Átlag	1,77	1,52	1,67
Közéérték	2	2	2

CD = differenciációs klaszter; PC = a COVID-19-éra előtti csoport; NC = oltatlan és COVID-19-fertőzésen át nem esett csoport; VIC = COVID-19-védőoltást kapott vagy -fertőzésen igazoltan átesett csoport

káns csökkenését az oltott vagy fertőzött betegek thymusmintájában nem igazolta.

A FOXP3 esetében szignifikánsan alacsonyabb szint igazolódott a VIC-csoportban a PC-csoport-hoz képest ($p = 0,001$) és az NC-csoportban a PC-csoport-hoz képest ($p = 0,001$), ugyanakkor a VIC- és az NC-csoport között szignifikáns különbség nem igazolódott ($p = 0,568$). A VIC-csoportban a PC-csoport-hoz képest észlelt szignifikánsan alacsonyabb FOXP3-szint arra utal, hogy az oltott vagy fertőzésen igazoltan átesett betegek esetében csökken a Treg-ek száma, aminek következtében romlik az immuntolerancia, így könnyebben alakulhatnak ki autoimmun betegségek, mint például myasthenia gravis.

A FOXP3 esetében az NC-csoport és a PC-csoport között észlelt szignifikáns különbség háttérben a tünetmentes COVID-19-fertőzöttek nagy száma állhat. Egy 2021 decemberében megjelent közleményben 95 tanulmány eredményének metaanalízise alapján a tünetmentes COVID-19-fertőzés arányát 40,5%-nak találták [16]. Esetünkben ez a magas százalék állhat annak háttérben, hogy az NC-csoportban is vannak olyan betegek, akik nem kaptak oltást, és igazoltan nem estek át a fertőzésen, de eredményeik a VIC-csoportban észlelt eltéréseket mutatják.

Szakmai gyakorlatból logikusan merül fel a kérdés, hogy a FOXP3 és a CD25 koexpressziója hogyan alakul, de ennek vizsgálatára 'flow' (áramlási) citometriai vizsgálat tudna választ adni. Dolgozatunkban immunhisztokémiai vizsgálattal azt találtuk, hogy a CD25 esetében a három csoport között nincs szignifikáns eltérés, a FOXP3 esetében viszont a COVID-19-időszakban észlelt betegknél markáns vagy szignifikáns csökkenést észleltünk.

A VIC-csoport thymus szövettani eredményeit összehasonlítva az irodalomban szereplő, a COVID-19-en

átesett betegek szérumban észlelt [7–9] változásokkal a következő eredményeket kaptuk: a thymusban is megfigyelhető a 'helper' T-sejtek, Treg-ek számának csökkenése ugyanúgy, mint a COVID-19-fertőzöttek szérumban [7–9], de munkánkban a 'killer' T-lymphocyták csökkenése nem igazolódott. A COVID-19-ben elhunyt betegek boncolása során súlyos fokú lép- és nyirokcsomó-atrophiát találtak [13], de a thymus szövettani vizsgálata esetünkben atrophiát nem igazolt, aminek hátterében az is állhat, hogy a munkánkban szereplő betegek esetében a COVID-19 enyhe lefolyású volt.

Eredményeink megerősítik azt a korábbi feltételezést, hogy SARS-CoV-2-fertőzés következtében jelentős immunológiai változások jönnek létre, de munkánkban ezt nem a betegek szérumban, hanem a T-sejtek érési központjában, a thymusban sikerült igazolnunk. Hasonló jellegű közleményt az irodalomban eddig nem találtunk.

A munka korlátai

A T-sejt-szubpopulációk változásának pontosabb követésére logikusan felmerül annak lehetősége, hogy a T4-, T8-sejtek thymusban való előfordulását a szérumban észlelt hasonló szubtypusok előfordulásához hasonlítsuk, de tekintettel arra, hogy a PC-csoport műtéti évekként elelőtt történt, a thymectomiához közeli időpontú, az akkori immunstatust reprezentáló vérvételre nem kerülhet sor.

A COVID-19-fertőzésben észlelt immunválasz egyik fontos eleme a memória-T-sejtek vizsgálata lenne. A memóriasejtek vizsgálata 'flow' citometriával történik, melyre jelenleg munkacsoportunk keretein belül nincs lehetőség, de a tanulmány folytatásaként a következő periódusban ennek nagyobb figyelmet szentelünk.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A szerzők egyenlő mértékben vettek részt a kézirat elkészítésében. L. J.: A koncepció és szövegírás. F. J.: A koncepció kidolgozása. Z.-T. N.: Patológiai vizsgálatok. Z. T.: Patológiai vizsgálatok végzése és értékelése. B. K., V. E.: A dolgozat véglegesítése. H. P.: A koncepció kidolgozása és a dolgozat véglegesítése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elővasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Miller JF. The discovery of thymus function and of thymus-derived lymphocytes. *Immunol Rev.* 2002; 185: 7–14.
- [2] Gong J, Dong H, Xia QS, et al. Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameters in patients with COVID-19: a retrospective study. *BMC Infect Dis.* 2020; 20: 963.
- [3] Wolf J, Weinberger B, Arnold CR, et al. The effect of chronological age on the inflammatory response of human fibroblasts. *Exp Gerontol.* 2012; 47: 749–753.
- [4] Milan-Mattos JC, Anibal FF, Perseguini NM, et al. Effects of natural aging and gender on pro-inflammatory markers. *Braz J Med Biol Res.* 2019; 52: e8392.
- [5] Maródi L. COVID-19 in patients with primary immunodeficiency. [COVID-19 primer immunhiányos betegekben.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 166–170. [Hungarian]
- [6] Váradí A, Ferenci T, Falus A. The coronavirus-induced COVID-19 pandemic. Previous experiences and scientific evidences at the end of March, 2020. [A koronavírus okozta COVID-19-pandémia. Korábbi tapasztalatok és tudományos evidenciák 2020. március végén.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 644–651. [Hungarian]
- [7] Liu J, Li S, Liu J, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine* 2020; 55: 102763.
- [8] Paces J, Strizova Z, Smrz D, et al. COVID-19 and the immune system. *Physiol Res.* 2020; 69: 379–388.
- [9] Zheng M, Gao Y, Wang G, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020; 17: 533–535.
- [10] Swadling L, Maini MK. T cells in COVID-19 – united in diversity. *Nat Immunol.* 2020; 21: 1307–1308.
- [11] Korsós A, Kupcsulik Sz, Lovas A, et al. Diagnostic consideration and bedside estimation of the prognosis in COVID-19 patients. [Diagnosztikus lépések és a betegség prognózisának becslése COVID-19-fertőzött betegekben.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 667–671. [Hungarian]
- [12] Kardos AS, Simon J, Nardocci C, et al. The diagnostic performance of deep-learning-based CT severity score to identify COVID-19 pneumonia. *Br J Radiol.* 2022; 95: 20210759.
- [13] Falasca L, Nardacci R, Colombo D, et al. Postmortem findings in Italian patients with COVID-19. A descriptive full autopsy study of cases with and without comorbidities. *J Infect Dis.* 2020; 222: 1807–1815.
- [14] Ye P, Kirschner D, Kouritis A. The thymus during HIV disease: role in pathogenesis and in immune recovery. *Curr HIV Res.* 2004; 2: 177–183.
- [15] Grody WW, Fligiel S, Naeim F. Thymus involution in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Clin Pathol.* 1985; 84: 85–95.
- [16] Oran DP, Topol EJ. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Ann Intern Med.* 2021; 174: 286–287.

(Lantos Judit, dr.,
Kecskemét, Szitakötő u. 13., 6000
e-mail lantos.judith@gmail.com)