

Jorclinic

Analyserapport Long-COVID

15-7-2024

Gegevens onderzoeksmateriaal	
Monstercode	17
Interne code	LC-17
Monstertype	Bloed en speeksel
Uitgevoerde analyse	Long-COVID

ALGEMENE UITLEG LONG-COVID ANALYSE

Long-COVID (ook wel post-acute COVID-syndroom genoemd) is een aandoening die kan optreden na een infectie met SARS-CoV-2 en kan verschillende organen aantasten. Er wordt van long-COVID gesproken wanneer de symptomen ten minste 3 maanden na de infectie aanhouden. Symptomen die kunnen optreden zijn onder andere vermoeidheid, kortademigheid, hoesten, slaapproblemen, verminderde cognitie, concentratieproblemen, geheugenverlies, duizeligheid, depressie, angst, hoofdpijn, hartkloppingen, pijn op de borst, ziek gevoel na inspanning, spierzwakte, gewrichtspijn, buikpijn, obstipatie, verlies van eetlust en misselijkheid.

Long-COVID kan bij iedereen voorkomen, maar komt het meeste voor bij vrouwen, personen van 35-50 jaar en bij personen die een milde infectie hebben gehad en niet in het ziekenhuis hebben gelegen. Andere risicofactoren die genoemd worden, zijn het hebben van diabetes (type 2), een Latino-afkomst en een lager inkomen.

Het begin en het tijdsverloop van de symptomen zijn per persoon verschillend. De symptomen zijn ook niet altijd in dezelfde mate aanwezig, maar verminderen vaak wel de kwaliteit van het leven en kunnen mogelijk jaren aanhouden. Zowel de neurologische symptomen als de spier/gewrichts-gerelateerde symptomen kunnen pas later (denk aan weken tot maanden) optreden na een SARS-CoV-2 infectie. In veel gevallen verdwijnen de luchtweg- en maag-darm-gerelateerde symptomen in de loop van de tijd, terwijl de neuropsychiatrische symptomen in die tijd kunnen verergeren.

Weinig mensen met long-COVID herstellen volledig. Uit een studie bleek dat bij 85% van de mensen die na 2 maanden na de SARS-CoV-2 infectie long-COVID-gerelateerde symptomen hadden, deze symptomen nog steeds aanwezig waren 1 jaar na de infectie.

De exacte oorzaak van long-COVID is nog niet bekend, verschillende wetenschappelijke studies laten wel zien dat er waarschijnlijk sprake is van een ontregeling van onder andere het immuunsysteem.

Speekselanalyse

	Indicatie
SARS-CoV-2 Spike sense RNA	Negatief
SARS-CoV-2 Spike antisense RNA	Negatief
SARS-CoV-2 Nucleocapsid sense RNA	Negatief
SARS-CoV-2 Nucleocapsid antisense RNA	Negatief

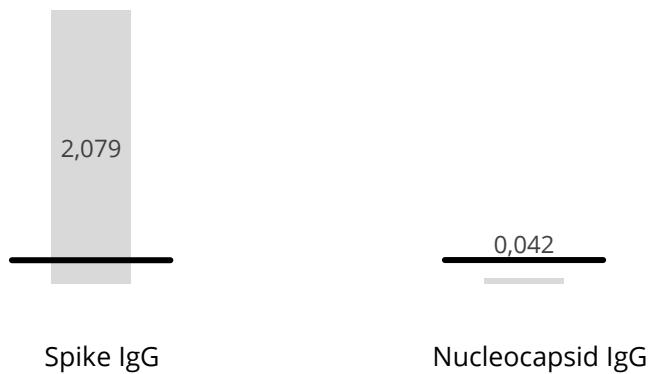
Bloedanalyse

SARS-CoV-2 RNA

	Indicatie
SARS-CoV-2 Spike sense RNA	Normaal
SARS-CoV-2 Spike antisense RNA	Normaal
SARS-CoV-2 Nucleocapsid sense RNA	Afwijkend
SARS-CoV-2 Nucleocapsid antisense RNA	Afwijkend

SARS-CoV-2 IgG

	Indicatie
SARS-CoV-2 Spike IgG	Positief
SARS-CoV-2 Nucleocapsid IgG	Negatief



IL-6

	Analyseresultaat	Normaalwaarde	Indicatie
IL-6	2,7 pg/ml	< 7 pg/ml	Normaal

Kynurenine

	Analyseresultaat	Normaalwaarde	Indicatie
Kynurenine	1,75 µM	≤ 1,75 µM	Normaal

IDO2

	Analyseresultaat	Normaalwaarde	Indicatie
IDO2	359,8 pg/ml	≤ 18 pg/ml	Verhoogd

Uitleg gemeten parameters

SARS-CoV-2 RNA

SARS-CoV-2 is een enkelstrengs RNA virus, waarvan het genomische RNA een positieve oriëntatie heeft (ook wel sense genoemd). Tijdens de replicatie van SARS-CoV-2 worden tussenliggende RNA-vormen gevormd, die een negatieve oriëntatie hebben (ook wel antisense genoemd). Het sense RNA kan gezien worden als de 'virale lading', of het virus aanwezig is. Het antisense RNA kan gezien worden als 'virale replicatie', of het aanwezig virus zich ook aan het vermeerderen is.

SARS-CoV-2 IgG

Het SARS-CoV-2 virus bevat 2 belangrijke eiwitten die immuunreacties kunnen opwekken: het nucleocapsid (N) en het spike (S) eiwit. Het N eiwit is het meest voorkomende eiwit en vormt de kern van het virus en is belangrijk voor de levenscyclus van SARS-CoV-2. Het N eiwit is ook belangrijk voor het verhinderen van antivirale acties binnenin de menselijke gastheercellen. Het S eiwit zit aan de buitenkant van het virus en is verantwoordelijk voor de binding aan receptoren van menselijke cellen, waardoor het virus deze cel kan binnendringen en zich daar kan vermenigvuldigen.

Tijdens een COVID-19 infectie worden er antistoffen (IgG) tegen het N en het S eiwit gevormd. De antistoffen tegen het S eiwit zijn vaak specifiek, terwijl de antistoffen tegen het N eiwit vooral in de vroege fase van de infectie gevoeliger zijn. Antistoffen tegen het N eiwit zijn alleen aanwezig bij een COVID-19 infectie, terwijl antistoffen tegen het S eiwit aanwezig kunnen zijn bij een COVID-19 infectie of na vaccinatie.

Uit verschillende onderzoeken is gebleken dat vooral de antistoffen tegen het S eiwit lang(er) aanwezig kunnen zijn. De antistoffen tegen het N eiwit nemen (veel) eerder in aantal af na een infectie met SARS-CoV-2 en deze afname ging sneller bij jonge(re) volwassenen en asymptomatische personen.

De antistoffen-analyse is een zogenaamde kwalitatieve test, deze test meet niet hoeveel antistoffen er zijn, maar alleen óf er antistoffen aanwezig zijn. Het resultaat is gebaseerd op een ratio, het resultaat is negatief bij een ratio kleiner dan 0,18 en positief bij een ratio groter dan 0,18. Er wordt wel gesuggereerd dat de gemeten waarde een verband kan hebben met de hoeveelheid aanwezige antistoffen.

IL-6

IL-6 is een cytokine die door witte bloedcellen (monocyten en macrofagen), vetcellen en endotheelcellen geproduceerd wordt en een belangrijke rol speelt in (acute) ontstekingen. Nadat IL-6 geproduceerd is als reactie op een ontsteking verplaatst deze cytokine zich via de bloedbaan naar de lever, waar het zorgt voor de uitscheiding van meerdere acute-fase eiwitten (eiwitten waarbij de concentratie snel stijgt bij het begin van een infectie), zoals CRP en fibrinogeen. Ook zorgt IL-6 (via het centrale zenuwstelsel) voor de productie van prostaglandine, wat zorgt voor koorts tijdens ontstekingen. Daarnaast bevordert IL-6 de differentiatie van T-cellen (een soort witte bloedcellen), waarbij het aangeboren immuunsysteem wordt gekoppeld aan het verworven immuunsysteem.

Verder wordt IL-6 in verband gebracht met chronische ontstekingen en auto-immuunziekten. Wanneer er sprake is van een chronische ontsteking kan een verhoogde IL-6 concentratie leiden tot ijzertekort of zelfs bloedarmoede.

Tijdens COVID-19 is de concentratie IL-6 vaak verhoogd. Hoe hoger de concentratie van IL-6 tijdens de infectie, hoe ernstiger het ziektebeeld, hoe langer de ziekte duurt en hoe slechter de prognose. Bij een ernstige COVID-19 infectie is IL-6 de belangrijkste cytokine die de zogenaamde cytokinestorm veroorzaakt. Bij een dergelijke cytokinestorm is er een ongecontroleerde afgifte van meerdere

cytokines (zoals IL-1, IL-6, IL-12, IL-18, TNF- α en IFN- γ) en ontstekingsmediatoren, wat uiteindelijk kan leiden tot minder zuurstof in de longen.

Ook bij long-COVID kan de concentratie IL-6 nog verhoogd zijn, maar dit is niet bij iedereen het geval. Wanneer IL-6 verhoogd is, kan dit bijdragen aan vermoeidheid en slaapproblemen. Ook kan het bijdragen aan neuropsychiatrische symptomen, zoals depressie-achtige symptomen en geheugenproblemen.

Een verhoogde concentratie IL-6 kan onder andere verlaagd worden door corticosteroiden, aangezien deze de expressie van IL-6 kunnen onderdrukken. Ook Tocilizumab (een IgG monoklonaal antilichaam) wordt gebruikt, onder andere bij reumatoïde artritis, voor het verlagen van de IL-6 concentratie.

Kynurenine

De kynurenineroute is de route waarin meer dan 95% van het essentiële aminozuur tryptofaan wordt omgezet. Eén van de metabolieten van deze route is kynurenine, wat daarna weer omgezet kan worden in kynureninezuur, antranilzuur en 3-hydroxykynurenine. Er zijn 3 enzymen die zorgen voor de omzetting van tryptofaan in kynurenine: TDO, IDO1 en IDO2. Het grootste gedeelte van het kynurenine in het lichaam komt uit de lever, waar tryptofaan door TDO wordt omgezet in kynurenine.

Kynurenine kan de bloed-hersenbarrière passeren, wat een neurotoxisch effect heeft (ontstekingen in de hersenen) en kan bijdragen aan depressie-achtige symptomen, vermindering van de cognitieve functie en geheugenverlies. Daarnaast kan kynurenine ook de activering van mestcellen (die een rol spelen bij een allergische reactie) te bevorderen.

Kynurenine kan binden aan de aryl hydrocarbon receptor (AhR), die voornamelijk betrokken is bij metabolische functies en die veel voorkomt in zogenaamde barrière-organen zoals de huid, de darmen, de longen en de immuuncellen in deze organen. Maar de AhR speelt ook een belangrijke rol in verschillende pathologische processen, zoals ontstekingen. Zo wordt er bijvoorbeeld o.a. IL-6 geproduceerd wanneer kynurenine de AhR activeert. Dit op zijn beurt zorgt voor een hogere expressie van IDO1, waardoor er meer tryptofaan omgezet kan worden naar kynurenine.

De kynurenine concentraties in het bloed zijn hoger na een maaltijd, maar kunnen ook verhoogd zijn door ontstekingen, auto-immuunziekten en hogere leeftijd. Vrouwen die oestrogeen-bevattende anticonceptiemiddelen hebben, kunnen ook een hogere concentratie kynurenine in het bloed hebben. Daarnaast zijn de kynurenine concentraties vaak hoger in personen met COPD, hartfalen, diabetes type 2, obesitas, coeliakie, ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, reumatoïde artritis en COVID-19.

Tijdens een COVID-19 infectie heeft de concentratie kynurenine een verband met de ernst van de ziekte, hoe hoger de concentratie, hoe ernstiger de ziekte. Ook bij long-COVID is de concentratie kynurenine vaak nog verhoogd aanwezig, wat verband kan worden gebracht met neuro-inflammatie, vermoeidheid, depressie-achtige symptomen en slechtere cognitieve functie.

De kynurenine concentratie zou verlaagd kunnen worden door lichaamsbeweging. Door te bewegen, wordt kynurenine omgezet in kynureninezuur, wat het neurotoxische effect van kynurenine vermindert.

IDO2

Alhoewel IDO1 en IDO2 structureel vergelijkbaar zijn en beide tryptofaan omzetten, hebben beide enzymen verschillende functies en plaatsen in het lichaam waar ze voorkomen. Zo heeft IDO1 een meer anti-inflammatoire rol en IDO2 een meer pro-inflammatoire rol. De expressie van IDO1 wordt voornamelijk aangestuurd door interferonen (zoals IFN- γ), terwijl de expressie van IDO2 afhangt van de aryl hydrocarbon receptor (AhR).

Bij ernstige COVID-19 lijkt het erop dat er een positieve feedback-lus wordt gevormd door de interactie van kynurenine en de AhR, waardoor de expressie van IDO2 verhoogd wordt. Door deze verhoogde IDO2 expressie wordt er meer kynurenine geproduceerd, wat opnieuw leidt tot de activatie van de Ahr, waardoor de expressie van IDO2 verder verhoogd wordt.

Naast een verhoogde IDO2 expressie, is er vaak sprake van een (sterk) verlaagde IDO1 expressie. Er wordt gesuggereerd dat de afbraak van IDO1 bij ernstige COVID-19 het gevolg is van de (hyper)activatie van IL-6, wat gemedieerd wordt door IDO2. Ook zou een sterke afname van IDO1 kunnen zorgen voor een hogere expressie van IDO2.

De verhoogde IDO2 en verlaagde IDO1 expressie blijft aanhouden in long-COVID, wat een verband heeft met de verhoogde kynurenine concentraties die aanwezig zijn bij personen met long-COVID. De cellen die IDO2 tot expressie brengen hebben een afwijkend cellulair metabolisme, waaronder meer autofagie en het slechter functioneren van de mitochondriën. Hierdoor kunnen deze cellen minder goed reageren op stressomstandigheden.

Disclaimer

Alle verantwoordelijkheid voor acties op basis van de geleverde analyseresultaten zijn voor de aanvrager.