

Daniel Chober^{}, Miłosz Parczewski, Krystian Awgul, Bogusz Aksak-Wąs^{*}*

**CONCURRENT CULPRITS: DECIPHERING CMV CO-INFECTION
IN PERSISTENT COVID-19 SCENARIOS**

**PODWÓJNE ZAGROŻENIE: ROLA KOINFEKCJI CMV W PRZEBIEGU
PRZETRWAŁEJ INFEKCJI COVID-19**

Department of Infectious, Tropical Diseases and Immune Deficiency,
Pomeranian Medical University in Szczecin, Poland

Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Nabytych Niedoborów Immunologicznych,
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

^{*} The authors had equal contribution in the preparation of the article / Autorzy w równym stopniu przyczynili się do powstania artykułu

ABSTRACT

BACKGROUND. COVID-19 has an uncharacteristic course in immunodeficient patients, often contributing to diagnostic and therapeutic difficulties and the reactivation of latent infections.

OBJECTIVE. To describe the clinical course and therapeutic outcomes in immunocompromised patients with persistent COVID-19 who were found to have concurrent cytomegalovirus (CMV) reactivation, and to assess the potential impact of anti-CMV therapy on SARS-CoV-2 clearance.

METHODS. Four different cases of COVID-19 pneumonia and immune disorders were evaluated, and the intended effect was not achieved, despite multidirectional treatment aimed at SARS-CoV-2. This prompted further virological research to investigate the features of CMV reactivation. All four cases were managed between August 2021 – March 2023.

RESULTS. Multidirectional treatment of COVID-19 in immunodeficient patients did not contribute to viral eradication. In all patients, high CMV viremia was observed with the use of ganciclovir/valganciclovir, which suppressed CMV replication and contributed to the elimination of SARS-CoV-2.

CONCLUSION. This case series highlights the complex relationship between SARS-CoV-2 and CMV, emphasizing the need for a comprehensive virological evaluation of persistent COVID-19 cases. As the global medical landscape has grappled with the evolving challenges of the pandemic, incorporating such multifaceted clinical insights remains paramount.

Keywords: *CMV, COVID-19, SARS-COV-2*

INTRODUCTION

The dynamically evolving coronavirus disease 2019 (COVID-19) epidemic, despite the emergence of new variants with a lower frequency of critical disease, the dynamically evolving coronavirus disease 2019 (COVID-19) epidemic still involves many unknowns, especially those related to the disease course among people with immunodeficiencies. In this population, the clinical picture remains diverse and complicated by preexisting co-infections and comorbidities. Despite attenuation of severity observed with the omicron variant dominance, it is also evident that immunocompromised individuals remain at high risk of prolonged SARS-CoV-2 replication resulting in increased risk of COVID-19 disease progression and mortality and well as post-covid sequelae. There is still no consensus on the optimal antiviral treatment strategy for this group, although several reports on the benefits of combination strategies have provided guidance on the clinical management of persistent COVID-19 (1).

Immunocompromised patients are also at risk of reactivation of latent infections, especially during immunomodulation/immunosuppressive treatment, when host immunity is largely attenuated or exhausted, resulting in anergy of immune responses. In this context, cytomegalovirus (CMV) reactivation has been a concern in patients undergoing solid organ transplantation and in immunocompromised people living with HIV/AIDS, leading to significant morbidity and mortality (2). CMV is a DNA virus from the *Herpesviridae* family that is transmitted by as many as 90% of the adult population worldwide. The seroprevalence increased with age. After a primary, often asymptomatic, infection, CMV remains latent for years and may reactivate in immunocompromised patients at any time (3,4). Recent reports have indicated that delayed reconstitution of the immune system may cause CMV reactivation and contribute to the development of CMV disease, particularly in relation to the functional immunity of CMV-specific T-cells. Allo-HSCT recipients have the highest rate of CMV reactivation, with a median rate of 37% (5-7). Given the substantial immune dysregulation and exhaustion associated with severe COVID-19, including lymphopenia and cytokine storms, the risk of reactivation of latent viruses is increased, especially among immunosuppressed and hematological malignancies (8).

Both SARS-CoV-2 and CMV possess mechanisms to evade and modulate the host immune response (9,10); however, the interplay between these mechanisms remains unknown.

Understanding the role of CMV in COVID-19 could lead to significant diagnostic and therapeutic progress. Current therapeutic paradigms prioritize the diagnosis and treatment of

SARS-CoV-2, however, no guidelines exist on the optimal timeline or diagnostic workup for potentially reactivating latent infections, which may require an altered therapeutic approach.

All four cases were managed between August 2021 and March 2023.

CASE REPORT 1

A 41-year-old woman from Ukraine was admitted to the hospital with severe inflammation caused by SARS-CoV-2. Upon admission, the patient reported a fever, shortness of breath, and cough. Onset of symptoms seven days before presentation to the hospital. Physical examination revealed massive, scattered auscultatory changes in the lungs in the form of crackles, and a decrease in oxygen saturation of up to 80%. The patient had no significant medical history. Basic laboratory tests were performed to confirm lymphopenia and elevated inflammatory parameters. Chest computed tomography (CT) revealed that over 80% of the lungs were involved in the inflammatory process. The antigen and PCR tests for SARS-CoV-2 were positive (PCR cycle threshold (CT) value of 14 cycles).

Due to the non-specific, severe course of the disease in a young person without a previous medical history of comorbidities, a routine work-up related to immunodeficiency was performed. The antigen/antibody screening test for HIV returned reactive results, which were confirmed by positive HIV-1 Immunoblot results. The levels of TCD4 + lymphocytes were determined by flow cytometry: 1 cells/ μ L, CD8 +: 178 cells/ μ L, CD4+/CD8+: 0.00, HIV-1 viral load: 990,000 copies/ml (log10:6.0) with infection by HIV subtype A6, typical for infections in Eastern Europe, including Ukraine. No drug resistance mutations to the available antiretroviral drugs have been reported. Serology for HCV and HBV infections was negative, but CMV and toxoplasmosis IgG antibodies were detected.

Due to COVID-19, intravenous remdesivir treatment was started with a 10 day course which is a standard practice in immunodeficient individuals and is in line with the product label. Integrase inhibitor (bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide)-based antiretroviral treatment was initiated. Due to the clinical suspicion of coexisting COVID-19 and *Pneumocystis jirovecii* related pneumonia, additional empirical oral treatment with trimethoprim/sulfamethoxazole and prednisone at typical doses was administered in accordance with the recommendations of the European AIDS Clinical Society (EACS) was implemented.

Owing to ongoing severe respiratory failure, the patient required high-flow nasal cannula (HFNC) therapy. The treatment was subsequently complicated by a left-sided pneumothorax, which required pleural drainage. A 10-day remdesivir treatment did not result

in any clinical improvement. Additionally, the antigen test for SARS-CoV-2 remained positive and SARS CoV-2 serology was undetectable in both the IgM and IgG classes. Owing to the lack of clear recommendations regarding further treatment, it was decided to implement another course of remdesivir, transfusion of 2 units of fresh frozen convalescent plasma, and a 10-day course of molnupiravir. After completing molnupiravir therapy, an antigen test for SARS-COV-2 continued to return positive.

Therapeutic failure regarding both the general condition and the results of laboratory and imaging tests encouraged us to look for other factors that could influence the effects of treatment. Despite serology indicating a long-term CMV infection (high IgG titer, negative IgM, and high IgG avidity), a blood NAAT test for CMV was performed. A CMV DNA result of 23,217 IU/ml; 77,392 copies/ml was obtained. Treatment based on ganciclovir at a reduced dose because of the patient's cachexia was implemented. Two days after starting ganciclovir treatment, on the 34th day of hospitalization, the first negative result on the SARS-COV-2 antigen test was obtained. The patient was discharged on a prophylactic oral dose of valganciclovir (900 mg qd) with good health stability in the subsequent weeks.

CASE REPORT 2

An 86-year-old patient was admitted to hospital due to pneumonia caused by SARS-CoV-2. The patient reported weakness, non-specific pain, and a cough. Several days before hospitalization, the patient's family reported disturbances in consciousness, difficulty in establishing contact, and shortness of breath. The onset of symptoms is difficult to determine but appears to last for at least 10 days. Patients with a positive medical history of chronic circulatory failure, arterial hypertension, or dementia. Physical examination revealed signs of disseminated pneumonia with respiratory failure, but no focal neurological disorders. Consciousness disturbances were deemed secondary to poor general conditions. Laboratory tests revealed moderately elevated inflammatory parameters, leukocytosis with a predominance of neutrophils, and high lactate dehydrogenase activity. Chest CT confirmed interstitial pneumonia affecting approximately 30-40% of the lung parenchyma. Both the antigen and PCR tests for SARS-CoV-2 were positive (PCR CT 15.3). HIV, HBV, and HCV infections were excluded, and CMV serology returned positive IgG results.

Due to renal failure with an eGFR <30 ml/min, the patient was disqualified from remdesivir treatment according to the summary of product characteristics. Treatment with molnupiravir was initiated, and owing to the signs of bacterial superinfection, empirical broad-

spectrum antibiotic therapy based on ceftriaxone and levofloxacin was initiated. The patient was oxygen dependent and required oxygen therapy at approximately 7-10 l/min.

Due to the further increase in neutrophil count and elevation of C-reactive protein levels, antibiotic therapy was escalated to intravenous piperacillin with tazobactam, and subsequently to meropenem with linezolid. The treatment was finally modified after obtaining positive blood culture results, which confirmed *Acinetobacter baumannii* infection. Based on the antibiotic susceptibility test results, cefepime and amikacin were administered. Despite treatment, constant deterioration of the patient's general condition, progression of inflammatory changes in the lungs on follow-up CT scans, and deterioration of kidney function were observed. Further diagnostics were performed to elucidate factors with a potential negative impact on treatment efficacy, and active CMV replication was observed (CMV viremia of 1726IU/ml; 5754 copies/ml). Treatment with standard-dose oral valganciclovir was initiated with an initially good response. Additionally, on the 9th day of hospitalization, SARS-CoV-2 antigen test yielded negative results.

During continued in-hospital treatment, exacerbation of chronic circulatory failure was observed, with stepwise deterioration of the patient's general condition, requirement for continuous oxygen therapy, and poor renal function. The patient died 42 days after in-hospital treatment. Based on the history and laboratory and imaging tests, it was not possible to determine the cause of CMV reactivation. Among these, exhaustion due to severe infectious diseases appears to be the most likely.

CASE REPORT 3

A 71-year-old male patient admitted to the Infectious Diseases Department due to SARS-CoV-2 pneumonia. On admission, tiring cough and periodic shortness of breath were reported without fever or other systemic symptoms. The onset of symptoms occurred five days prior to admission. Previously, the patient was diagnosed with follicular lymphoma and continued hematological treatment with a regimen that included obinutuzumab, cyclophosphamide, and vincristine.

On admission to the hospital, the patient was in an average condition with stable respiratory condition and clinical features of pneumonia. Laboratory analyses revealed moderately elevated inflammatory parameters, leukocytosis with predominance of neutrophils, and high lactate dehydrogenase activity. HIV, HBV, and HCV infections were excluded, and CMV serology was performed again as expected for IgG positivity. Chest CT revealed interstitial pneumonia affecting 20-30% of the lungs.

In the first phase of treatment, after confirmation of SARS-CoV-2 infection by molecular testing (CT 23.3 cycles), remdesivir treatment was implemented with 10 days course of treatment. Upon completion of treatment, the antigen test for SARS-CoV-2 remained positive. Subsequently, nirmatrevir and ritonavir were administered for the next five days, after which the antigen test returned positive results. Molnupiravir was used as a third therapeutic option; however, it did not effect SARS CoV-2 elimination. Due to the undetectable titer of SARS-CoV-2 antibodies, convalescent plasma was transfused; however, despite an increase in anti-SARS CoV-2 titers antigen remained positive.

With ineffective treatment of COVID-19, the patient's general condition continued to deteriorate, oxygen saturation decreased to 85%, and oxygen supplementation was required. Follow-up CT of the chest showed progression of inflammatory changes to 50% of the lung tissue. In molecular assays, CMV replication was observed (CMV DNA 6304 IU/ml / 21012 viral copy in ml, following initiation of standard-dose oral valganciclovir, symptoms subsided after 6 days with antigen tests for SARS-CoV-2 returning to negative. Treatment with valganciclovir was maintained for 21 days and CMV replication was completely suppressed (CMV DNA was undetectable).

The patient was discharged in good clinical condition with a prophylactic oral dose of valganciclovir (900 mg/day).

CASE REPORT 4

A 71-year-old female patient was admitted to the local department with severe pneumonia and respiratory failure caused by SARS-CoV-2. The patient was reported to have increased weakness, cough, exhaustion, nausea, and vomiting for approximately one week. Three days prior to admission, rapidly increasing shortness of breath was observed. The patient's medical history revealed concomitant chronic lymphocytic leukemia without specialized treatment for this disease because of a lack of indications for its implementation.

On admission, the patient was in borderline critical condition, presenting with respiratory failure with tachypnea, weakened alveolar murmur above the lungs, and numerous crackles at the bases of both lungs. The saturation measured without supplementation decreased to 62%. Intranasal high-flow oxygen therapy was administered, and blood oxygen saturation improved to 92%. Laboratory diagnostics revealed increased inflammation, extreme lymphocytosis ($> 300,000/\mu\text{L}$), and severe anemia. Chest CT performed on the day of admission showed inflammatory changes in the lungs occupying 60-70% of the lung

parenchyma. SARS-CoV-2 infection was confirmed by polymerase chain reaction (PCR) (CT 21.5) and positive antigen assay.

Similar to the previous case, remdesivir (10 days), nirmatrevir/ritonavir (5 days), and molnupiravir (5 days) were administered sequentially for a total duration of anti-SARS-CoV-2 therapy of 20 days but without clinical and virologic effects. Owing to the characteristics of cytokine release syndrome, oral baricitinib was administered simultaneously with remdesivir in the initial phase of treatment, with slight improvement. Because of possible bacterial pneumonia superinfection, broad-spectrum antibiotic therapy was administered. SARS CoV-2 antigen was persistently positive for 24 days after in-hospital admission SARS-CoV-2, which prompted further testing, resulting in confirmation of CMV replication (CMV DNA 286 IU/ml/952 viral copies in ml). Treatment with oral valganciclovir was initiated and maintained for 21 days, with suppression of CMV replication during follow-up. On the 13th day after initiation of valganciclovir treatment, a negative antigen test for SARS-CoV-2 was obtained. The patient's general condition continued to improve and she was discharged with a prophylactic oral dose of valganciclovir.

The most important information on these cases is presented in Table 1.

DISCUSSION

Considering the unprecedented global crisis caused by the COVID-19 pandemic, various clinical observations and investigative studies have played an instrumental role in expanding the knowledge and formulating therapeutic strategies (9). Among the numerous complications associated with SARS-CoV-2, viral coinfections have emerged as a critical concern that can complicate the clinical trajectory of afflicted patients (10-12).

The observed cases underscore a significant clinical conundrum: COVID-19 patients with hematological malignancies and other immunodeficiencies manifest disease persistence and antiviral treatment (13). Intriguingly, CMV viremia was detected in all patients, potentially influencing their refractory clinical courses.

Although a direct relationship between SARS-CoV-2 and CMV reactivation has not been definitively established, the present case series suggests a potential interplay between these two viral entities. Lymphopenia, a frequent hematological anomaly in severe COVID-19, may cause CMV reactivation (10). Immunodeficient patients may be predisposed to a state of immune vulnerability, further enhancing this potential (14-16).

In Cases one and two, despite the introduction of regimens with remdesivir, nirmatrevir/ritonavir, or molnupiravir, the therapeutic outcome fell short of clinical

expectations. It is important to mention that both individuals had pre-existing respiratory conditions, highlighting the vulnerability of the respiratory system to COVID-19. The identification of pneumonia and the ensuing positive reaction to antibiotic therapy strengthen the assumption that bacterial co-infections, in such compromised respiratory status, may markedly influence the clinical progression of COVID-19.

Similarly, in Cases three and four, despite sequential treatment with remdesivir, nirmatrevir/ritonavir, and molnupiravir, therapeutic and virologic responses were practically nonexistent. Notably, both patients had underlying hematological malignancies, implying a compromised immune landscape. The subsequent detection of CMV viremia and a positive response to valganciclovir treatment fortified the hypothesis that CMV reactivation may significantly modify the clinical trajectory of COVID-19.

The present case series underscores the potential role of CMV reactivation in the clinical course of persistent COVID-19 among immunocompromised individuals. Our observations are in line with prior reports that highlight herpesvirus reactivation, particularly CMV and Epstein–Barr virus, as frequent epiphenomena in severe or protracted COVID-19 courses, especially in the context of hematological malignancies and profound immune dysfunction (17,18). Several studies have demonstrated that CMV viremia can emerge in patients with immune exhaustion and may further impair antiviral responses to SARS-CoV-2, thereby prolonging viral shedding and clinical deterioration. The clinical improvement and SARS-CoV-2 clearance observed after initiation of anti-CMV therapy in our cases suggest that CMV reactivation may not only represent a marker of severe immune dysfunction but also act as a potential cofactor driving persistent infection. While causality cannot be definitively established, the temporal association strengthens the hypothesis that virological evaluation in prolonged COVID-19 should extend beyond SARS-CoV-2 to include latent viruses such as CMV.

These findings complement previously published data indicating that the burden of co-infections may be underestimated in COVID-19 management strategies (19). In particular, immunosuppressed patients – such as those with HIV, hematological malignancies, or advanced age – represent a vulnerable population in whom routine testing for CMV might be justified in the context of therapeutic non-response.

Clinically, our series illustrates that multidrug antiviral regimens directed solely against SARS-CoV-2 may be insufficient in cases complicated by viral reactivation. This emphasizes the need for a broader diagnostic framework and integrated therapeutic strategies. A holistic

approach, including monitoring for herpesvirus reactivation, could potentially reduce mortality and morbidity in this high-risk group.

Outside COVID-19, CMV reactivation in immunosuppressed patients is well documented, with manifestations ranging from mild symptoms to life-threatening organ dysfunction (2). Immune perturbations induced by COVID-19, notably the cytokine storm, can provide a milieu conducive to CMV activation (20). This likely explains why treatment targeting SARS-CoV-2 alone may be insufficient in these cases, necessitating a broader therapeutic spectrum to address co-infections.

The findings from this case series resonate with the broader clinical narrative of the necessity to consider and evaluate co-infections in persistent and severe COVID-19 cases, especially in patients with underlying hematological conditions and other immunodeficiencies (15,16,21). Although SARS-CoV-2 remains a primary pathogen of concern, overlooking concurrent infections and comorbidities related to immunodeficiency could lead to therapeutic missteps, potentially exacerbating patient morbidity and mortality.

In conclusion, the present case series offers pivotal insights into the complex interplay between SARS-CoV-2 and CMV, especially in hematological malignancies. While further studies are essential to establish a definitive causal relationship, the observed clinical trajectories emphasize the importance of considering CMV coinfections in the management algorithm for COVID-19. As global medical fraternity continues its endeavors to combat this pandemic, a holistic approach that encapsulates all potential clinical facets, as demonstrated in this series, remains paramount.

Study limitations. This study has several limitations. First, the number of patients was small (n=4), reflecting the nature of a case series and limiting the generalizability of our findings. Second, the observational, single-center design precludes establishing a causal link between CMV reactivation and SARS-CoV-2 persistence. Third, laboratory monitoring was based on routine clinical practice rather than a predefined protocol, which may have introduced heterogeneity in the timing and type of diagnostic tests performed. Finally, we cannot exclude other unmeasured factors (e.g., host genetic predisposition, drug interactions, or additional undetected pathogens) that might have influenced the clinical course. These limitations underscore the need for larger prospective, ideally multicenter, studies to validate our observations.

Ethics statement. A study participants had given consent to participate as well as consent to publish the data.

Funding. The article did not receive any funding.

REFERENCES

1. Blennow O, Vesterbacka J, Tovatt T, Nowak P. Successful Combination Treatment for Persistent Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Clin Infect Dis*. 2023;76: 1864–1865. doi:10.1093/CID/CIAD085
2. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*. 2018 Jun;102(6):900-931. doi: 10.1097/TP.0000000000002191
3. Styczyński J. ABC of viral infections in hematology: focus on herpesviruses. *Acta Haematol Pol*. 2019;50: 159–166. doi:10.2478/AHP-2019-0026
4. Karami S, Roshandel E, Ghaffari Nazari H, Hajifathali A, Tavakoli F, Parkhideh S. In-depth summary over cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *VirusDisease* 2021 32:3. 2021;32: 422–434. doi:10.1007/S13337-021-00728-W
5. Stern L, Withers B, Avdic S, Gottlieb D, Abendroth A, Blyth E, et al. Human cytomegalovirus latency and reactivation in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Front Microbiol*. 2019;10: 463226. doi:10.3389/FMICB.2019.01186/BIBTEX
6. Blyth E, Withers B, Clancy L, Gottlieb D. CMV-specific immune reconstitution following allogeneic stem cell transplantation. *Virulence*. 2016;7: 967–980. doi:10.1080/21505594.2016.1221022
7. Dziedzic M, Sadowska-Krawczenko I, Styczynski J. Risk Factors for Cytomegalovirus Infection After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Malignancies: Proposal for Classification. *Anticancer Res*. 2017;37: 6551. Available from: <http://ar.iijournals.org/content/37/12/6551.abstract>
8. Niedźwiedzka-Rystwej P, Majchrzak A, Aksak-Wąs B, Serwin K, Czajkowski Z, Grywalska E, et al. Programmed Cell Death-1/Programmed Cell Death-1 Ligand as Prognostic Markers of Coronavirus Disease 2019 Severity. *Cells*. 2022;11. doi:10.3390/CELLS11121978

9. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382: 727–733. doi:10.1056/NEJMOA2001017
10. Peluso MJ, Deveau TM, Munter SE, Ryder D, Buck A, Beck-Engeser G, et al. Chronic viral coinfections differentially affect the likelihood of developing long COVID. *J Clin Invest.* 2023;133. doi:10.1172/JCI163669
11. Salazar F, Bignell E, Brown GD, Cook PC, Warris A. Pathogenesis of Respiratory Viral and Fungal Coinfections. *Clin Microbiol Rev.* 2022;35. doi:10.1128/CMR.00094-21
12. Aghbash PS, Eslami N, Shirvaliloo M, Baghi HB. Viral coinfections in COVID-19. *J Med Virol.* 2021;93: 5310–5322. doi:10.1002/JMV.27102
13. Aksak-Was BJ, Chober D, Serwin K, Scheibe K, Niścigorska-Olsen J, Niedźwiedź A, et al. Remdesivir Reduces Mortality in Hemato-Oncology Patients with COVID-19. *J Inflamm Res.* 2022;15: 4907–4920. doi:10.2147/JIR.S378347
14. Gatechompol S, Avihingsanon A, Puthachoen O, Ruxrungham K, Kuritzkes DR. COVID-19 and HIV infection co-pandemics and their impact: a review of the literature. *AIDS Res Ther.* 2021;18. doi:10.1186/S12981-021-00335-1
15. Shields AM, Burns SO, Savic S, Richter AG, Anantharachagan A, Arumugakani G, et al. COVID-19 in patients with primary and secondary immunodeficiency: The United Kingdom experience. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147: 870-875.e1. doi:10.1016/J.JACI.2020.12.620
16. SeyedAlinaghi SA, Karimi A, Barzegary A, Mojdeganlou H, Vahedi F, Mirghaderi SP, et al. COVID-19 mortality in patients with immunodeficiency and its predictors: a systematic review. *Eur J Med Res.* 2022;27. doi:10.1186/S40001-022-00824-7
17. Peluso MJ, Deveau TM, Munter SE, Ryder D, Buck A, Beck-Engeser G, et al. Chronic viral coinfections differentially affect the likelihood of developing long COVID. *J Clin Invest.* 2023;133. doi:10.1172/JCI163669
18. Bernal KDE, Whitehurst CB. Incidence of Epstein-Barr virus reactivation is elevated in COVID-19 patients. *Virus Res.* 2023;334: 199157 doi:10.1016/J.VIRUSRES.2023.199157
19. Aghbash PS, Eslami N, Shirvaliloo M, Baghi HB. Viral coinfections in COVID-19. *J Med Virol.* 2021;93: 5310–5322. doi:10.1002/JMV.27102
20. Naendrup JH, Garcia Borrega J, Eichenauer DA, Shimabukuro-Vornhagen A, Kochanek M, Böll B. Reactivation of EBV and CMV in Severe COVID-19-

Epiphenomena or Trigger of Hyperinflammation in Need of Treatment? A Large Case Series of Critically ill Patients. *J Intensive Care Med.* 2022;37: 1152–1158.

doi:10.1177/08850666211053990

21. Booth A, Reed AB, Ponzo S, Yassaee A, Aral M, Plans D, et al. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0247461

Received: 11.08.2025

Accepted for publication: 03.10.2025

Otrzymano: 11.08.2025 r.

Zaakceptowano do druku: 03.10.2025 r.

Address for correspondence:

Adres do korespondencji:

Bogusz Aksak-Wąs

Department of Infectious, Tropical Diseases and Immune Deficiency,

Pomeranian Medical University in Szczecin

email: bogusz.aw@gmail.com

Table 1. Summary of clinical data across 4 clinical cases

Tabela 1. Podsumowanie danych klinicznych dotyczących 4 przypadków klinicznych

	1	2	3	4
Age	41	86	71	71
Sex	Female	Male	Male	Female
SARS-CoV-2 variant	Delta	Omicron	Omicron	Omicron
Primary cause of immunodeficiency	HIV	Syndrome of exhaustion	Follicular lymphoma	Chronic lymphocytic leukemia
Baseline percentage lung involvement	80%	30-40%	20-30%	60-70%
IL-6 (pg/ml)	50.9	80.3	15.3	22.6
CRP (mg/l)	61.13	140.13	28.05	220.19
NL Ratio	10.2	8.4	11 .1	N/A
LDH (U/L)	384	390	339	345
First measurement of saturation without supplementation with oxygen	83%	82%	92%	62%
Cycle threshold for the first available molecular (PCR) result for SARS-CoV-2	14	15.3	23.3	21.5
PCR result for SARS-CoV-2 made after standard treatment	CT 22.5	CT 20.5	CT 20.3	CT 22.2
Treatment used during hospitalization	Remdesivir, Molnupiravir, convalescent plasma ganciclovir	Molnupiravir Vanganciclovir	Remdesivir, Nirmatrevir/r, Molnupiravir Vanganciclovir	Remdesivir, Nirmatrevir/r, Molnupiravir, Baricitinib Vanganciclovir
Time from the induction of val/ganciclovir to the first negative SARS-CoV-2 antigen test	2 days	3 days	6 days	13 days
Baseline CMV DNA	23,217 IU/ml; 77,392 copies/ml	1726 IU/ml; 5754 copies/ml	6304 IU/ml; 21012 copies/ml	286 IU/ml; 952 copies/ml
CMV DNA following completion of treatment	undetectable	undetectable	undetectable	undetectable

Daniel Chober^{}, Miłosz Parczewski, Krystian Awgul, Bogusz Aksak-Wąs^{*}*

**CONCURRENT CULPRITS: DECIPHERING CMV CO-INFECTION
IN PERSISTENT COVID-19 SCENARIOS**

**PODWÓJNE ZAGROŻENIE: ROLA KOINFEKCJI CMV W PRZEBIEGU
PRZETRWAŁEJ INFEKCJI COVID-19**

Department of Infectious, Tropical Diseases and Immune Deficiency,
Pomeranian Medical University in Szczecin, Poland

Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Nabytych Niedoborów Immunologicznych,
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

^{*} The authors had equal contribution in the preparation of the article / Autorzy w równym stopniu przyczynili się do powstania artykułu

STRESZCZENIE

WPROWADZENIE. COVID-19 przebiega nietypowo u pacjentów z niedoborem odporności, co często przyczynia się do trudności diagnostycznych i terapeutycznych oraz reaktywacji innych utajonych zakażeń.

CEL. Opisanie przebiegu klinicznego i wyników leczenia u pacjentów z obniżoną odpornością, u których stwierdzono przetrwały COVID-19 i jednoczesną reaktywację wirusa cytomegalii (CMV), oraz ocena potencjalnego wpływu terapii przeciw CMV na eliminację SARS-CoV-2.

METODY. Oceniono cztery różne przypadki zapalenia płuc o etiologii COVID-19 i zaburzeń immunologicznych, w których nie osiągnięto zamierzonego efektu terapeutycznego pomimo wielokierunkowego leczenia celowanego na SARS-CoV-2. Skłoniło to do podjęcia dalszych badań wirusologicznych reaktywacji CMV. Wszystkie cztery przypadki były leczone w okresie od sierpnia 2021 r. do marca 2023 r.

WYNIKI. Wielokierunkowe leczenie COVID-19 u pacjentów z niedoborem odporności nie przyczyniło się do eradykacji wirusa. U wszystkich pacjentów zaobserwowano wysoką wiremę CMV po zastosowaniu gancyklowiru/walgancyklowiru, zahamowanie replikacji CMV przyczyniło się do eliminacji SARS-CoV-2.

WNIOSKI. Niniejsza seria przypadków podkreśla złożoną zależność między SARS-CoV-2 a CMV, zwracając uwagę na potrzebę kompleksowej oceny wirusologicznej uporczywych zakażeń COVID-19. Ze względu na ewolucję wyzwań związanych z pandemią, uwzględnienie takich wieloaspektowych spostrzeżeń klinicznych pozostaje sprawą najwyższej wagi.

Słowa kluczowe: *CMV, COVID-19, SARS-COV-2*

WPROWADZENIE

Dynamicznie ewoluująca epidemia koronawirusa 2019 (COVID-19), pomimo pojawienia się nowych wariantów o mniejszej częstotliwości występowania przebiegów krytycznych, nadal wiąże się z wieloma niewiadomymi, zwłaszcza tymi związanymi z przebiegiem choroby u osób z niedoborami odporności. W tej populacji obraz kliniczny pozostaje zróżnicowany i skomplikowany ze względu na współistniejące zakażenia i choroby współistniejące. Pomimo osłabienia nasilenia objawów obserwowanego wraz z dominacją wariantu omikron, oczywiste jest również, że osoby z obniżoną odpornością pozostają w grupie wysokiego ryzyka przedłużonej replikacji SARS CoV-2, co powoduje zwiększone ryzyko progresji choroby COVID-19 i śmiertelności, a także powikłań poinfekcyjnych. Nadal nie ma zgody co do optymalnej strategii leczenia przeciwwirusowego dla tej grupy, chociaż kilka raportów na temat korzyści płynących ze strategii łączonych dostarczyło wskazówek dotyczących postępowania klinicznego w przypadku uporczywego COVID-19 (1).

Pacjenci z obniżoną odpornością są również narażeni na ryzyko reaktywacji utajonych infekcji, zwłaszcza podczas leczenia immunomodulacyjnego/immunosupresyjnego, kiedy odporność gospodarza jest znacznie osłabiona lub wyczerpana, co powoduje anergię odpowiedzi immunologicznej. W tym kontekście reaktywacja wirusa cytomegalii (CMV) stanowi problem u pacjentów poddanych przeszczepowi narządów mięszkowych oraz u osób z obniżoną odpornością żyjących z HIV/AIDS, prowadząc do znacznej zachorowalności i śmiertelności (2). CMV jest wirusem DNA z rodziny *Herpesviridae*, który przenoszony jest przez aż 90% dorosłej populacji na całym świecie. Częstość występowania serologicznego wzrasta wraz z wiekiem. Po pierwotnej, często bezobjawowej infekcji, CMV pozostaje w stanie utajonym przez lata i może ulec reaktywacji u pacjentów z obniżoną odpornością w dowolnym momencie (3,4). Najnowsze doniesienia wskazują, że opóźnione odbudowanie układu odpornościowego może powodować reaktywację CMV i przyczyniać się do rozwoju choroby CMV, szczególnie w odniesieniu do funkcjonalnej odporności komórek T specyficznych dla CMV. Osoby po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku kostnego (allo-HSCT) mają najwyższy wskaźnik reaktywacji CMV, wynoszący średnio 37% (5-7). Biorąc pod uwagę znaczne zaburzenia regulacji immunologicznej i wyczerpanie związane z ciężkim przebiegiem COVID-19, w tym limfopenię i burzę cytokinową, ryzyko reaktywacji utajonych zakażeń wirusowych jest zwiększone, zwłaszcza u osób z obniżoną odpornością i nowotworami hematologicznymi (8).

Zarówno SARS-CoV-2, jak i CMV posiadają mechanizmy pozwalające im uniknąć i modulować odpowiedź immunologiczną gospodarza (9,10), jednak wzajemne oddziaływanie między tymi mechanizmami pozostaje nieznane.

Zrozumienie roli CMV w COVID-19 może doprowadzić do znacznego postępu w diagnostyce i terapii. Obecne paradygmaty terapeutyczne priorytetowo traktują diagnostykę i leczenie SARS-CoV-2, nie istnieją jednak wytyczne dotyczące optymalnego harmonogramu lub diagnostyki potencjalnie reaktywujących się utajonych infekcji, które mogą wymagać zmiany podejścia terapeutycznego.

Wszystkie cztery opisane poniżej przypadki były leczone w okresie od sierpnia 2021 r. do marca 2023 r.

OPIS PRZYPADKU 1

41-letnia kobieta z Ukrainy została przyjęta do szpitala z ciężkim stanem zapalnym wywołanym przez SARS-CoV-2. W momencie przyjęcia pacjentka zgłaszała gorączkę, duszności i kaszel. Objawy pojawiły się siedem dni przed zgłoszeniem się do szpitala. Badanie fizykalne wykazało rozległe, rozsiane zmiany osłuchowe w płucach w postaci trzeszczeń oraz spadek saturacji tlenem do 80%. Pacjentka nie miała znaczącej historii medycznej. Przeprowadzono podstawowe badania laboratoryjne, które potwierdziły limfopenię i podwyższone parametry zapalne. Tomografia komputerowa klatki piersiowej (TK) wykazała, że proces zapalny obejmował ponad 80% płuc. Testy antygenowe i PCR na obecność SARS-CoV-2 dały wynik pozytywny (wartość progowa cyklu PCR (CT) wynosiła 14 cykli).

Ze względu na niespecyficzny, ciężki przebieg choroby u młodej osoby bez wcześniejszej historii chorób współistniejących, przeprowadzono rutynowe badania związane z niedoborem odporności. Test przesiewowy antygen/przeciwciało w kierunku HIV dał wyniki reaktywne, które zostały potwierdzone przez pozytywne wyniki testu immunoblotowego HIV-1. Poziomy limfocytów TCD4⁺ określono za pomocą cytometrii przepływowej: 1 komórka/ μ l, CD8⁺: 178 komórek/ μ l, CD4⁺/CD8⁺: 0,00, miano wirusa HIV-1: 990 000 kopii/ml (log₁₀:6,0) zakażenie subtypem HIV A6, typowym dla zakażeń w Europie Wschodniej, w tym w Ukrainie. Nie znaleziono żadnych mutacji oporności na dostępne leki antyretrowirusowe. Wyniki serologii w kierunku zakażeń HCV i HBV były ujemne, ale wykryto przeciwciała IgG przeciwko CMV i toksoplazmozie.

Z powodu COVID-19 rozpoczęto 10-dniową kurację dożylną remdesiwirem, co jest standardową praktyką w przypadku osób z niedoborem odporności i jest zgodne z ulotką produktu. Rozpoczęto leczenie antyretrowirusowe oparte na inhibitorze integrazy

(biktegrawir/emticytabina/tenofowir alafenamid). Ze względu na kliniczne podejrzenie współistnienia COVID-19 i zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecji*, zgodnie z zaleceniami Europejskiego Stowarzyszenia Klinicznego ds. AIDS (European AIDS Clinical Society, EACS) zastosowano dodatkowe empiryczne leczenie doustne trimetoprimem/sulfametoksazolem i prednizonem w typowych dawkach.

Ze względu na utrzymującą się ciężką niewydolność oddechową pacjentka wymagała terapii wysokoprzepływową kaniulą nosową (HFNC). Leczenie zostało następnie skomplikowane przez pojawienie się odmy opłucnowej po lewej stronie, która wymagała drenażu opłucnej. 10-dniowe leczenie remdesiwirem nie przyniosło żadnej poprawy klinicznej. Ponadto test antygenowy na SARS-CoV-2 pozostał dodatni, a serologia SARS CoV-2 była niewykrywalna zarówno w klasie IgM, jak i IgG. Ze względu na brak jasnych zaleceń dotyczących dalszego leczenia, zdecydowano o zastosowaniu kolejnej serii remdesiwiru, transfuzji 2 jednostek świeżo mrożonego osocza ozdrowieńców oraz 10-dniowej terapii molnupirawirem. Po zakończeniu terapii molnupirawirem wynik testu antygenowego na obecność SARS-COV-2 nadal był dodatni.

Niepowodzenie terapeutyczne zarówno w odniesieniu do stanu ogólnego, jak i wyników badań laboratoryjnych i obrazowych skłoniło nas do poszukiwania innych czynników, które mogłyby wpływać na efekty leczenia. Pomimo serologii wskazującej na długotrwałe zakażenie CMV (wysokie miano IgG, ujemne IgM i wysoka awidność IgG), wykonano badanie NAAT krwi w kierunku CMV. Wynik badania DNA CMV wyniósł 23 217 IU/ml; 77 392 kopii/ml. Wdrożono leczenie oparte na gancyklowirze w zmniejszonej dawce ze względu na wyniszczenie organizmu chorej. Dwa dni po rozpoczęciu leczenia gancyklowirem, w 34. dniu hospitalizacji, uzyskano pierwszy ujemny wynik testu na obecność antygeny SARS-COV-2. Pacjentka została wypisana ze szpitala z profilaktyczną dawką doustną walgancyklowiru (900 mg raz dziennie) i dobrym stanem ogólnym obserwowanym w kolejnych tygodniach.

OPIS PRZYPADKU 2

86-letni pacjent został przyjęty do szpitala z powodu zapalenia płuc wywołanego przez SARS-CoV-2. Pacjent zgłaszał osłabienie, niespecyficzny ból i kaszel. Kilka dni przed hospitalizacją rodzina pacjenta zgłosiła u chorego zaburzenia świadomości, trudności w nawiązaniu kontaktu i duszności. Trudno jest określić moment wystąpienia objawów, ale wydaje się, że trwały one co najmniej 10 dni. Pacjent zgłaszał w wywiadzie przewlekłą niewydolność krążenia, nadciśnienie tętnicze i demencję. Badanie fizykalne wykazało objawy

rozszianego zapalenia płuc z niewydolnością oddechową, bez ogniskowych zaburzeń neurologicznych. Zaburzenia świadomości uznano za wtórne do złego stanu ogólnego.

Badania laboratoryjne wykazały umiarkowanie podwyższone parametry zapalne, leukocytozę z przewagą neutrofili i wysoką aktywność dehydrogenazy mleczanowej. Tomografia komputerowa klatki piersiowej potwierdziła śródmiąższowe zapalenie płuc obejmujące około 30–40% miąższu płucnego. Zarówno test antygenowy, jak i PCR na obecność SARS-CoV-2 dały wynik pozytywny (PCR CT 15,3). Wykluczono zakażenia HIV, HBV i HCV, a serologia CMV dała wynik pozytywny dla IgG.

Z powodu niewydolności nerek z eGFR <30 ml/min pacjent został wykluczony z leczenia remdesiwirem zgodnie z ówczesną charakterystyką produktu leczniczego. Rozpoczęto leczenie molnupirawirem, a ze względu na objawy nadkażenia bakteryjnego rozpoczęto empiryczną antybiotykoterapię o szerokim spektrum działania opartą na ceftriaksonie i lewofloksacynie. Pacjent był tlenozależny, wymagając tlenoterapii z przepływem około 7-10 l/min.

Ze względu na dalszy wzrost liczby neutrofili i podwyższenie poziomu białka C-reaktywnego, antybiotykoterapię eskalowano do dożylnego wlewu piperacyliny z tazobaktamem, a następnie meropenemu z linezolidem. Leczenie zostało ostatecznie zmodyfikowane po uzyskaniu pozytywnych wyników posiewu krwi, które potwierdziły zakażenie *Acinetobacter baumannii*. Na podstawie wyników testu wrażliwości na antybiotyki podano cefepim i amikacynę. Pomimo leczenia obserwowano stałe pogorszenie stanu ogólnego pacjenta, postęp zmian zapalnych w płucach w kontrolnych tomografiach komputerowych oraz pogorszenie czynności nerek. Przeprowadzono dalszą diagnostykę w celu wyjaśnienia czynników, które mogły mieć negatywny wpływ na skuteczność leczenia, i zaobserwowano aktywną replikację CMV (wirusemia CMV 1726 IU/ml; 5754 kopii/ml). Rozpoczęto leczenie standardową dawką doustnego walgancyklowiru, które początkowo przyniosło dobre wyniki. Dodatkowo, w 9. dniu hospitalizacji test na obecność antygenu SARS-CoV-2 dał wynik negatywny.

Podczas dalszego leczenia szpitalnego zaobserwowano zaostrzenie przewlekłej niewydolności krążenia, stopniowe pogorszenie stanu ogólnego pacjenta, konieczność ciągłej terapii tlenem oraz pogarszającą się czynność nerek. Pacjent zmarł 42 dni po rozpoczęciu leczenia szpitalnego. Na podstawie wywiadu oraz badań laboratoryjnych i obrazowych nie udało się ustalić przyczyny reaktywacji CMV. Najbardziej prawdopodobną przyczyną wydaje się wyczerpanie organizmu spowodowane ciężkimi chorobami zakaźnymi.

OPIS PRZYPADKU 3

71-letni mężczyzna przyjęty na oddział chorób zakaźnych z powodu zapalenia płuc wywołanego SARS-CoV-2. W momencie przyjęcia zgłaszał męczący kaszel i okresową duszność, bez gorączki i innych objawów ogólnoustrojowych. Objawy pojawiły się pięć dni przed przyjęciem. Wcześniej u pacjenta zdiagnozowano chłoniaka grudkowego i kontynuowano leczenie hematologiczne schematem obejmującym obinutuzumab, cyklofosfamid i winkrystynę.

W momencie przyjęcia do szpitala stan pacjenta był średni, ze stabilnym stanem wydolności oddechowej i objawami klinicznymi zapalenia płuc. Badania laboratoryjne wykazały umiarkowanie podwyższone parametry zapalne, leukocytozę z przewagą neutrofili i wysoką aktywność dehydrogenazy mleczanowej. Wykluczono zakażenia HIV, HBV i HCV, a serologię CMV przeprowadzono ponownie, zgodnie z oczekiwaniami dla IgG dodatniego. Tomografia komputerowa klatki piersiowej wykazała śródmiąższowe zapalenie płuc obejmujące 20-30% płuc.

W pierwszej fazie leczenia, po potwierdzeniu zakażenia SARS-CoV-2 za pomocą testów molekularnych (CT 23,3 cykle), zastosowano 10-dniową kurację remdesiwirem. Po zakończeniu leczenia wynik testu antygenowego na obecność SARS-CoV-2 pozostał dodatni. Następnie, przez kolejne pięć dni podawano nirmatrewir i rytonawir, po czym wynik testu antygenowego ponownie był dodatni. Jako trzecią opcję terapeutyczną zastosowano molnupirawir, jednak nie wpłynął on na eliminację SARS-CoV-2. Ze względu na niewykrywalne miano przeciwciał SARS-CoV-2 przetoczono osocze ozdrowieńców, jednak pomimo wzrostu miana przeciwciał anti-SARS CoV-2 wynik testu antygenowego pozostał dodatni.

W związku z nieskutecznym leczeniem COVID-19 stan ogólny pacjenta nadal się pogarszał, nasycenie tlenem spadło do 85% i konieczne było podanie tlenu. Kontrola tomografii komputerowej klatki piersiowej wykazała postęp zmian zapalnych do 50% tkanki płucnej. W badaniach molekularnych zaobserwowano replikację CMV (DNA CMV 6304 IU/ml / 21012 kopii wirusa w ml), po rozpoczęciu standardowej dawki doustnej walgancyklowiru objawy ustąpiły po 6 dniach, a testy antygenowe dla SARS-CoV-2 wykazały wynik negatywny. Leczenie walgancyklowirem kontynuowano przez 21 dni, a replikacja CMV została całkowicie zahamowana (DNA CMV było niewykrywalne).

Pacjent został wypisany ze szpitala w dobrym stanie klinicznym, otrzymując profilaktyczną dawkę doustną walgancyklowiru (900 mg/dobę).

OPIS PRZYPADKU 4

71-letnia pacjentka została przyjęta do lokalnego oddziału z ciężkim zapaleniem płuc i niewydolnością oddechową spowodowaną SARS-CoV-2. Pacjentka zgłaszała nasilające się osłabienie, kaszel, wyczerpanie, nudności i wymioty trwające około tygodnia. Trzy dni przed przyjęciem do szpitala zaobserwowano szybko nasilającą się duszność. W wywiadzie medycznym od pacjentki, stwierdzono współistniejącą przewlekłą białaczkę limfocytową, która nie była leczona przyczynowo ze względu na brak wskazań do wdrożenia takiego leczenia.

W momencie przyjęcia pacjentka znajdowała się w stanie średnio-ciężkim, z niewydolnością oddechową, tachypnoe, osłabionym szmerem pęcherzykowym nad płucami i licznymi trzeszczeniami w dolnych partiach obu płuc. Nasycenie mierzone bez suplementacji spadło do 62%. Stosowano donosową terapię tlenem o wysokim przepływie, a nasycenie krwi tlenem poprawiło się do 92%. Diagnostyka laboratoryjna wykazała zwiększone parametry zapalne, skrajną limfocytozę ($> 300\ 000/\mu\text{l}$) i ciężką niedokrwistość. Tomografia komputerowa klatki piersiowej wykonana w dniu przyjęcia wykazała zmiany zapalne w płucach zajmujące 60-70% miąższu płucnego. Zakażenie SARS-CoV-2 potwierdzono za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) (CT 21,5) i dodatniego wyniku testu antygenowego.

Podobnie jak w poprzednim przypadku, remdesiwir (10 dni), nirmatrewir/rytonawir (5 dni) i molnupirawir (5 dni) podawano sekwencyjnie przez łączny okres 20 dni terapii przeciwko SARS-CoV-2, ale bez efektów klinicznych i wirusologicznych. Ze względu na charakterystykę zespołu uwalniania cytokin, w początkowej fazie leczenia jednocześnie z remdesiwirem podawano doustnie baricytynib, co przyniosło niewielką poprawę. Ze względu na możliwość wystąpienia bakteryjnego zapalenia płuc poddano pacjentkę terapii antybiotykami o szerokim spektrum działania. Antygen SARS-CoV-2 utrzymywał się dodatni przez 24 dni po przyjęciu do oddziału, co skłoniło do przeprowadzenia dalszych badań, w wyniku których potwierdzono replikację CMV (CMV DNA 286 IU/ml/952 kopie wirusa w ml). Rozpoczęto leczenie doustnym walgancyklowirem i kontynuowano je przez 21 dni, co spowodowało zahamowanie replikacji CMV podczas obserwacji. W 13. dniu po rozpoczęciu leczenia walgancyklowirem uzyskano ujemny wynik testu antygenowego na obecność SARS-CoV-2. Stan ogólny pacjentki nadal się poprawiał i została wypisana ze szpitala z profilaktyczną dawką doustną walgancyklowiru.

Najważniejsze informacje dotyczące opisanych przypadków przedstawiono w Tabeli 1.

DYSKUSJA

Biorąc pod uwagę bezprecedensowy globalny kryzys spowodowany pandemią COVID-19, różne obserwacje kliniczne i badania naukowe odegrały kluczową rolę w poszerzaniu wiedzy i formułowaniu strategii terapeutycznych (9). Wśród licznych powikłań związanych z SARS-CoV-2, współzakażenia wirusowe stały się poważnym problemem, który może komplikować przebieg kliniczny choroby u dotkniętych nią pacjentów (10-12).

Obserwowane przypadki podkreślają istotny problem kliniczny: pacjenci z COVID-19 cierpiący na nowotwory hematologiczne i inne niedobory odporności wykazują utrzymywanie się choroby i oporność na leczenie przeciwwirusowe (13). Co ciekawe, u wszystkich pacjentów wykryto wirus CMV, co mogło mieć wpływ na oporność na leczenie.

Chociaż bezpośredni związek między SARS-CoV-2 a reaktywacją CMV nie został ostatecznie ustalony, obecna seria przypadków sugeruje potencjalną interakcję między tymi dwoma wirusami. Limfopenia, częsta anomalia hematologiczna w ciężkim przebiegu COVID-19, może powodować reaktywację CMV (10). Pacjenci z niedoborem odporności mogą być predysponowani do stanu podatności immunologicznej, co dodatkowo zwiększa to ryzyko (14-16).

W przypadkach pierwszym i drugim, pomimo wprowadzenia schematów leczenia remdesiwirem, nirmatrewirem/rytonawirem lub molnupirawirem, wyniki terapeutyczne nie spełniły oczekiwań klinicznych. Należy wspomnieć, że obie osoby miały wcześniej istniejące schorzenia układu oddechowego, co podkreśla podatność układu oddechowego na COVID-19. Rozpoznanie zapalenia płuc i pozytywna reakcja na antybiotykoterapię potwierdzają przypuszczenie, że współistniejące zakażenia bakteryjne w przypadku tak osłabionego układu oddechowego mogą mieć znaczący wpływ na przebieg kliniczny COVID-19.

Podobnie w przypadkach trzecim i czwartym, pomimo sekwencyjnego leczenia remdesiwirem, nirmatrewirem/rytonawirem i molnupirawirem, praktycznie nie odnotowano odpowiedzi terapeutycznej i wirusologicznej. Co ważne, obaj pacjenci cierpieli na nowotwory hematologiczne, co sugeruje osłabienie układu odpornościowego. Późniejsze wykrycie wirusa CMV i pozytywna odpowiedź na leczenie wangancyklowirem potwierdziły hipotezę, że reaktywacja CMV może znacząco modyfikować przebieg kliniczny COVID-19.

Przedstawiona seria przypadków podkreśla potencjalną rolę reaktywacji CMV w przebiegu klinicznym przewlekłego COVID-19 u osób z obniżoną odpornością. Nasze obserwacje są zgodne z wcześniejszymi doniesieniami, które podkreślają reaktywację herpeswirusów, w szczególności CMV i wirusa Epsteina-Barr, jako częste zjawiska

towarzyszące w ciężkim lub przedłużonym przebiegu COVID-19, zwłaszcza w kontekście nowotworów hematologicznych i głębokiej dysfunkcji immunologicznej (17,18). W kilku badaniach wykazano, że wiremia CMV może wystąpić u pacjentów z wyczerpaniem immunologicznym i może dodatkowo osłabiać odpowiedź przeciwwirusową na SARS-CoV-2, przedłużając w ten sposób wydalanie wirusa i stymulując pogorszenie stanu klinicznego. Poprawa stanu klinicznego i eliminacja SARS-CoV-2 obserwowana po rozpoczęciu terapii przeciw CMV w naszych przypadkach sugeruje, że reaktywacja CMV może nie tylko stanowić marker ciężkiej dysfunkcji immunologicznej, ale także działać jako potencjalny kofaktor powodujący utrzymujące się zakażenie. Chociaż nie można jednoznacznie ustalić związku przyczynowego, związek czasowy wzmacnia hipotezę, że ocena wirusologiczna w przedłużającym się przebiegu COVID-19 powinna wykraczać poza SARS-CoV-2 i obejmować wirusy utajone, takie jak CMV.

Odkrycia te uzupełniają wcześniej opublikowane dane wskazujące, że obciążenie koinfekcjami może być niedoceniane w strategiach leczenia COVID-19 (19). W szczególności pacjenci z obniżoną odpornością – tacy jak osoby z HIV, nowotworami hematologicznymi lub w podeszłym wieku – stanowią wrażliwą populację, w której rutynowe badania w kierunku CMV mogą być uzasadnione w kontekście braku odpowiedzi na leczenie.

Z klinicznego punktu widzenia, nasza seria przypadków pokazuje, że wielolekowe schematy leczenia przeciwwirusowego skierowane wyłącznie przeciwko SARS-CoV-2 mogą być niewystarczające w przypadkach powikłanych reaktywacją wirusa. Podkreśla to potrzebę szerszych ram diagnostycznych i zintegrowanych strategii terapeutycznych. Holistyczne podejście, obejmujące monitorowanie reaktywacji wirusów rodziny herpesviridae, mogłoby potencjalnie zmniejszyć śmiertelność i zachorowalność w tej grupie wysokiego ryzyka.

Poza COVID-19 reaktywacja CMV u pacjentów z obniżoną odpornością jest dobrze udokumentowana, a jej objawy wahają się od łagodnych do zagrażających życiu zaburzeń narządowych (2). Zaburzenia immunologiczne wywołane przez COVID-19, w szczególności burza cytokinowa, mogą stworzyć środowisko sprzyjające aktywacji CMV (20). To prawdopodobnie wyjaśnia, dlaczego leczenie ukierunkowane wyłącznie na SARS-CoV-2 może być w tych przypadkach niewystarczające, co wymaga szerszego spektrum terapeutycznego w celu zwalczania koinfekcji.

Wyniki tej serii przypadków są zgodne z szerszym opisem klinicznym konieczności rozważenia i oceny współzakażeń w uporczywych i ciężkich przypadkach COVID-19, zwłaszcza u pacjentów z podstawowymi schorzeniami hematologicznymi i innymi niedoborami odpornościowymi (15,16,21). Chociaż SARS-CoV-2 pozostaje głównym

patogendem budzącym obawy, pominięcie współistniejących zakażeń i chorób współistniejących związanych z niedoborem odporności może prowadzić do błędów terapeutycznych, potencjalnie pogarszających zachorowalność i śmiertelność pacjentów.

Podsumowując, niniejsza seria przypadków dostarcza kluczowych informacji na temat złożonych interakcji między SARS-CoV-2 a CMV, zwłaszcza w przypadku nowotworów hematologicznych. Chociaż do ustalenia ostatecznego związku przyczynowego konieczne są dalsze badania, obserwowane przebiegi kliniczne podkreślają znaczenie uwzględnienia koinfekcji CMV w algorytmie postępowania w przypadku COVID-19. Ponieważ światowa społeczność medyczna kontynuuje wysiłki na rzecz zwalczania tej pandemii, nadal ogromne znaczenie ma holistyczne podejście obejmujące wszystkie potencjalne aspekty kliniczne, jak pokazano w niniejszej serii.

Ograniczenia badania. Badanie to ma kilka ograniczeń. Po pierwsze, liczba pacjentów była niewielka (n=4), co odzwierciedla charakter serii przypadków i ogranicza możliwość uogólnienia naszych wyników. Po drugie, obserwacyjny, jednośrodkowy projekt badania uniemożliwia ustalenie związku przyczynowego między reaktywacją CMV a utrzymywaniem się SARS-CoV-2. Po trzecie, monitorowanie laboratoryjne opierało się na rutynowej praktyce klinicznej, a nie na z góry określonym protokole, co mogło spowodować niejednorodność w zakresie terminów i rodzajów wykonywanych badań diagnostycznych. Wreszcie, nie możemy wykluczyć innych niezmiierzonych czynników (np. predyspozycji genetycznych gospodarza, interakcji między lekami lub dodatkowych niewykrytych patogenów), które mogły mieć wpływ na przebieg kliniczny. Ograniczenia te podkreślają potrzebę przeprowadzenia większych, prospektywnych, najlepiej wielośrodkowych badań w celu potwierdzenia naszych obserwacji.

Oświadczenie dotyczące etyki. Uczestnicy badania wyrazili zgodę na udział w badaniu, a także na publikację danych.

Finansowanie. Artykuł nie otrzymał żadnego finansowania.

PIŚMIENNICTWO

1. Blennow O, Vesterbacka J, Tovatt T, Nowak P. Successful Combination Treatment for Persistent Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. Clin Infect Dis. 2023;76: 1864–1865. doi:10.1093/CID/CIAD085

2. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*. 2018 Jun;102(6):900-931. doi: 10.1097/TP.0000000000002191
3. Styczyński J. ABC of viral infections in hematology: focus on herpesviruses. *Acta Haematol Pol*. 2019;50: 159–166. doi:10.2478/AHP-2019-0026
4. Karami S, Roshandel E, Ghaffari Nazari H, Hajifathali A, Tavakoli F, Parkhideh S. In-depth summary over cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *VirusDisease* 2021 32:3. 2021;32: 422–434. doi:10.1007/S13337-021-00728-W
5. Stern L, Withers B, Avdic S, Gottlieb D, Abendroth A, Blyth E, et al. Human cytomegalovirus latency and reactivation in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Front Microbiol*. 2019;10: 463226. doi:10.3389/FMICB.2019.01186/BIBTEX
6. Blyth E, Withers B, Clancy L, Gottlieb D. CMV-specific immune reconstitution following allogeneic stem cell transplantation. *Virulence*. 2016;7: 967–980. doi:10.1080/21505594.2016.1221022
7. Dziedzic M, Sadowska-Krawczenko I, Styczynski J. Risk Factors for Cytomegalovirus Infection After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Malignancies: Proposal for Classification. *Anticancer Res*. 2017;37: 6551. Available from: <http://ar.iiarjournals.org/content/37/12/6551.abstract>
8. Niedźwiedzka-Rystwej P, Majchrzak A, Aksak-Wąs B, Serwin K, Czajkowski Z, Grywalska E, et al. Programmed Cell Death-1/Programmed Cell Death-1 Ligand as Prognostic Markers of Coronavirus Disease 2019 Severity. *Cells*. 2022;11. doi:10.3390/CELLS11121978
9. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382: 727–733. doi:10.1056/NEJMOA2001017
10. Peluso MJ, Deveau TM, Munter SE, Ryder D, Buck A, Beck-Engeser G, et al. Chronic viral coinfections differentially affect the likelihood of developing long COVID. *J Clin Invest*. 2023;133. doi:10.1172/JCI163669
11. Salazar F, Bignell E, Brown GD, Cook PC, Warris A. Pathogenesis of Respiratory Viral and Fungal Coinfections. *Clin Microbiol Rev*. 2022;35. doi:10.1128/CMR.00094-21

12. Aghbash PS, Eslami N, Shirvaliloo M, Baghi HB. Viral coinfections in COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93: 5310–5322. doi:10.1002/JMV.27102
13. Aksak-Waş BJ, Chober D, Serwin K, Scheibe K, Niścigorska-Olsen J, Niedźwiedź A, et al. Remdesivir Reduces Mortality in Hemato-Oncology Patients with COVID-19. *J Inflamm Res*. 2022;15: 4907–4920. doi:10.2147/JIR.S378347
14. Gatechompol S, Avihingsanon A, Putharoen O, Ruxrungtham K, Kuritzkes DR. COVID-19 and HIV infection co-pandemics and their impact: a review of the literature. *AIDS Res Ther*. 2021;18. doi:10.1186/S12981-021-00335-1
15. Shields AM, Burns SO, Savic S, Richter AG, Anantharachagan A, Arumugakani G, et al. COVID-19 in patients with primary and secondary immunodeficiency: The United Kingdom experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147: 870-875.e1. doi:10.1016/J.JACI.2020.12.620
16. SeyedAlinaghi SA, Karimi A, Barzegary A, Mojdeganlou H, Vahedi F, Mirghaderi SP, et al. COVID-19 mortality in patients with immunodeficiency and its predictors: a systematic review. *Eur J Med Res*. 2022;27. doi:10.1186/S40001-022-00824-7
17. Peluso MJ, Deveau TM, Munter SE, Ryder D, Buck A, Beck-Engeser G, et al. Chronic viral coinfections differentially affect the likelihood of developing long COVID. *J Clin Invest*. 2023;133. doi:10.1172/JCI163669
18. Bernal KDE, Whitehurst CB. Incidence of Epstein-Barr virus reactivation is elevated in COVID-19 patients. *Virus Res*. 2023;334: 199157
doi:10.1016/J.VIRUSRES.2023.199157
19. Aghbash PS, Eslami N, Shirvaliloo M, Baghi HB. Viral coinfections in COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93: 5310–5322. doi:10.1002/JMV.27102
20. Naendrup JH, Garcia Borrega J, Eichenauer DA, Shimabukuro-Vornhagen A, Kochanek M, Böll B. Reactivation of EBV and CMV in Severe COVID-19-Epiphenomena or Trigger of Hyperinflammation in Need of Treatment? A Large Case Series of Critically ill Patients. *J Intensive Care Med*. 2022;37: 1152–1158.
doi:10.1177/08850666211053990
21. Booth A, Reed AB, Ponzo S, Yassae A, Aral M, Plans D, et al. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0247461

Received: 11.08.2025

Accepted for publication: 03.10.2025

Otrzymano: 11.08.2025 r.

Zaakceptowano do druku: 03.10.2025 r.

Address for correspondence:

Adres do korespondencji:

Bogusz Aksak-Wąs

Department of Infectious, Tropical Diseases and Immune Deficiency,

Pomeranian Medical University in Szczecin

email: bogusz.aw@gmail.com