

Cotard's syndrome resulting from acyclovir treatment in patients with impaired renal function – literature review

Występowanie zespołu Cotarda u pacjentów z niewydolnością nerek leczonych acyklowirem – przegląd literatury

Monika Nowak¹ , Agnieszka Nowak²

- 1 Faculty of Medicine, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland;
Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wrocław, Polska
- 2 4th Military Clinical Hospital with a Polyclinic, Independent Public Health Care Facility, Wrocław, Poland;
4. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej, Wrocław, Polska

ABSTRACT

Objectives. This article aims to review the literature on neurological and psychiatric complications of acyclovir

with particular emphasis on mental disorders, such as the Cotard's syndrome, in patients with renal failure who receive acyclovir. A mechanism of neuropsychiatric effects of antiviral toxicity most likely occurs when 9-carboxymethoxymethylguanine (9-CMMG), which is acyclovir's main metabolite, crosses the blood-brain barrier and inhibits mitochondrial DNA polymerase, which leads to mitochondrial toxicity and ultimately increased uremic toxicity. Due to the rarity of this phenomenon, both the pathomechanism and treatment have not been sufficiently studied.

Literature review. The literature review centres around the occurrence of neurological and psychiatric side effects, especially nihilistic disorders, in patients with renal failure taking acyclovir or its prodrug, valacyclovir. Case reports refer to the patients with no history of serious mental illnesses in the past and indicate that the 9-CMMG metabolite can be used as a marker for neuropsychiatric disorders.

Conclusions. Acyclovir is a commonly used drug which in rare cases can be neurotoxic. Neurological side effects include disorientation, confusion, impaired consciousness, dysarthria, agitation, visual and auditory hallucinations, psychosis and delusions of being dead, typical



Received: 28.12.2022
Accepted: 28.01.2023

KEYWORDS:

- delusions
- impaired renal function
- acyclovir
- valacyclovir
- Cotard's syndrome

SŁOWA KLUCZOWE:

- urojenia
- niewydolność nerek
- acyklowir
- walacyklowir
- zespół Cotarda

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Monika Nowak
Faculty of Medicine, Wrocław Medical University,
Wrocław, Poland
Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny im. Piastów
Śląskich we Wrocławiu,
ul. wybrzeże Ludwika Pasteura 1, 50–367 Wrocław, Polska
email: monika11760@gmail.com

of the Cotard's syndrome. Cotard's syndrome is a rare psychiatric condition with strong delusions of being dead. Acyclovir is metabolised and oxidised to 9-carboxymethoxymethylguanine (9-CMMG) which may cause neuropsychiatric side effects, mainly in patients with impaired renal function. In some cases, haemodialysis and reduction of the dose have been effective in the treatment.

STRESZCZENIE

Cel. Celem pracy jest przegląd piśmiennictwa na temat neurologicznych i psychiatrycznych powikłań stosowania acyklowiru, ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń psychicznych o cechach zespołu Cotarda wśród pacjentów z niewydolnością nerek przyjmujących acyklowir. Z uwagi na rzadkość występowania tego zjawiska zarówno patomechanizm, jak i leczenie nie są dostatecznie zbadane. Istnieją dowody, że większe ryzyko wystąpienia neuropsychiatrycznych działań niepożądanych acyklowiru występuje u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek z uwagi na utrudnioną eliminację toksycznego metabolitu acyklowiru – 9-karboksymetoksymetyloguaniny (9-CMMG), który zaczyna kumulować się w organizmie. Najprawdopodobniej 9-CMMG przekracza barierę krew-mózg i hamuje mitochondrialną polimerazę DNA, co ostatecznie prowadzi do magazynowania toksyn mocznicowych.

Przegląd piśmiennictwa. Dokonano przeglądu piśmiennictwa pod kątem występowania neurologicznych i psychiatrycznych działań niepożądanych, w tym zaburzeń nihilistycznych u pacjentów z niewydolnością nerek przyjmujących acyklowir lub jego proleki – walacyklowir. Opisani pacjenci w większości przypadków nie mieli wcześniej zdiagnozowanych poważnych chorób psychicznych. Omówiono także możliwość wykorzystania metabolitu 9-CMMG jako markera dla oceny neuropsychiatrycznych działań niepożądanych acyklowiru oraz metody leczenia zespołu Cotarda.

Wnioski. Acyklowir to powszechnie stosowany lek, który w rzadkich przypadkach może cechować się neurotoksycznością. Dotychczas opisanymi neurologicznymi działaniami niepożądanymi tego leku są: dezorientacja, splątanie, zaburzenia świadomości, dyzartria, pobudzenie, halucynacje wzrokowo-słuchowe, psychozy, a także urojenia o byciu martwym, które można opisać jako zespół Cotarda. Za wystąpienie nihilistycznych urojeń będących objawami tego zespołu u pacjentów z niewydolnością nerek przyjmujących acyklowir najprawdopodobniej odpowiada jeden z metabolitów leku – 9-karboksymetoksymetyloguanina. Wiedza w zakresie leczenia zaburzeń, z uwagi na rzadkość ich występowania, jest ograniczona, jednakże hemodializa i zmniejszenie dawki leku były skuteczne w niektórych przypadkach.

Introduction

Cotard's syndrome (CS) is described as a disorder characterised by nihilistic delusions. Patients may be convinced that they have died, never existed, are immortal, or lack certain internal organs (Dieguez, 2018). Due to the rarity of the syndrome (less than 200 cases reported to date), it is not included in either the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) or the International Statistical Classification of Diseases and Health Problems (ICD-10).

Cotard's syndrome can accompany a variety of psychiatric disorders, including bipolar disorder, involuntional depression, catatonia, Capgras syndrome, postpartum depression, and psychotic disorders (Enoch and Trethowan, 1991; Chiu, 1995; Consoli *et al.*, 2007; Debruyne *et al.*, 2009; Moschopoulos, 2016). Patients with Cotard's syndrome tend to isolate themselves from their surroundings and show tendencies towards self-harm, starvation, and suicide attempts.

Acyclovir and its prodrug, valacyclovir, with much greater bioavailability and better pharmacological properties (Salomon and Szepietowski, 2012), are drugs commonly used to treat diseases caused by certain viruses. Acyclovir, a synthetic analogue of a purine nucleotide

with an acyclic side chain, is phosphorylated in infected cells. The drug's mechanism of action is to inhibit the replication of herpes simplex virus types 1 and 2 (HSV), chickenpox and herpes zoster (VZV), Epstein-Barr virus (EBV), and cytomegalovirus (CMV) through the incorporation of active acyclovir triphosphate into the replicating viral DNA chain and inhibition of deoxyguanosine triphosphate incorporation into viral DNA. The drug shows a varying ability to inhibit the replication of respective herpes viruses: highest for HSV-1 and slightly lower for HSV-2 and VZV (Figlerowicz, 2003).

Acyclovir binds to plasma proteins at 15–30% and penetrates into organs and breast milk. Its concentration in the cerebrospinal fluid is 30–50% of the blood concentration (Wei *et al.*, 2021; Rafailidis *et al.*, 2010; Figlerowicz, 2003).

Acyclovir and valacyclovir are considered safe and non-toxic (Lindén and Helldén, 2013). However, 1% of patients taking acyclovir may experience neuropsychiatric side effects (Lindén and Helldén, 2013). Higher risk is seen in people with diagnosed renal disease, especially end-stage renal disease (ESRD), and in transplant patients, although the data is scarce (Marks *et al.*, 2020). Brandariz-Nuñez *et al.* analysed 119 cases of acyclovir- and valacyclovir-associated neurotoxicity; in

83.3% of cases, the adverse effects were in patients with documented renal impairment, 57.1% of whom had the end-stage renal disease (Brandariz-Nuñez *et al.*, 2021). Neurological symptoms may appear within 24 hours of acyclovir administration (Asahi *et al.*, 2009). It is most likely that the neurotoxicity of the drug is due to the impaired elimination of one of the metabolites of acyclovir, i.e., 9-carboxymethoxymethylguanine (9-CMMG), which begins to accumulate in the body. 9-CMMG crosses the blood-brain barrier and inhibits mitochondrial DNA polymerase, ultimately leading to uraemic toxin accumulation (Berry and Venkatesan, 2014). Symptoms may include, but are not limited to, disorientation, confusion, impaired consciousness, dysarthria, agitation, visual and auditory hallucinations, psychosis, and delusions of being dead, which can be described as the Cotard's syndrome (Lindén and Helldén, 2013; Brandariz-Nuñez *et al.*, 2021).

Objective

This paper aims to review the literature on neurological and psychiatric complications of acyclovir. Symptoms such as hallucinations, convulsions, encephalopathy, coma, or psychotic symptoms are usually transient and occur mainly in patients with renal impairment. In some of these patients, nihilistic delusions typical of the Cotard's syndrome were observed. The article describes the probable cause of the disorder and therapeutic options, under-researched due to the rarity of the disorder.

Methods

The analysis covers the papers found in the PubMed database. The search was conducted using the following keywords: “acyclovir AND neurological complications” (504 records), “acyclovir AND psychiatric complications” (35 records), “acyclovir neurotoxicity” (125 records), “Cotard's syndrome” (192 records). Ultimately, 20 works were selected. The selection criterion was that the patients described in the research paper presented with symptoms of the Cotard's syndrome or other neurological or psychiatric symptoms (other side effects were not taken into account). Other criteria included the year of publication and the size of the study group. Publications not available in English were excluded.

Literature review

Berrios *et al.* studied 100 cases of the Cotard's syndrome reported between 1880 and 1995 (Berrios and Luque, 1995). It was concluded that the mean age of onset was 52 years, although delusions also occurred in children

and adolescents; no influence of gender on symptom prevalence was shown. Conversely, a work by Enoch *et al.* suggests a higher prevalence of the Cotard's syndrome in women (Enoch and Trethowan, 1991).

Patients with renal impairment (taking acyclovir) who developed symptoms typical of the Cotard's syndrome did not, in most cases, have a previously diagnosed serious mental illness. Lindén *et al.* described seven cases of patients with renal impairment who developed nihilistic delusions after treatment with acyclovir (Lindén and Helldén, 2013). They also demonstrated that measuring 9-CMMG levels can be used to assess the risk of neuropsychiatric complications of acyclovir use.

Kassam *et al.* described the case of a 55-year-old female patient with bilateral renal cell carcinoma who had a history of panic attacks. She was admitted to the hospital for a sudden change in her mental state. The patient laughed, danced, and said she had died and was in heaven. She had no awareness of time or place but suffered no visual hallucinations. The family claimed that they had never observed such a behaviour in the patient before. Prior to hospitalisation, the patient was treated with valacyclovir (1000 mg three times a day) for herpes zoster. Given the patient's cancer, the dose should be up to 500 mg/d. Haemodialysis was performed immediately and four-hour dialysis was performed daily for the next 3 days. After treatment, the nihilistic delusions completely disappeared (Kassam and Cunningham, 2018).

Helldén *et al.* described two cases of the Cotard's syndrome, which occurred as a side effect of acyclovir or valacyclovir. The first patient, a 35-year-old woman, was chronically treated with prednisolone (5 mg daily) and cyclosporine (50 mg daily) after a failed kidney transplant and received haemodialysis. Due to herpes zoster, the patient started taking valacyclovir (1 g daily). On the third day of taking the drug (total dose of 3 g), the patient began to experience severe anxiety. Her body seemed “alien” to her, and she felt cut off from the world around her and had visual and auditory hallucinations. When she came to the dialysis ward the next morning, she could barely walk, was crying, and seemed terrified. After an hour of dialysis, she said that she had been convinced she was dead but started to doubt it. After three hours, she was able to have a short conversation but was still tired. After dialysis, she talked about how frightening her premonition of being dead was.

It was recommended that valacyclovir be discontinued. The following day, the patient no longer showed any neuropsychiatric symptoms. Serum 9-CMMG levels were determined. Helldén *et al.* assume that a concentration of 9-CMMG below 20 µmol/l does not cause neurological side effects (Helldén *et al.*, 2007). The patient's concentration was 90.2 µmol/l before dialysis and dropped to 21.1 µmol/l during dialysis; both values were considered high.

The second patient, a 36-year-old man after bone marrow transplantation, was taking cyclosporine (400 mg

daily) and prednisolone (25 mg daily). He started treatment with valacyclovir at a 500 mg dose twice a day for herpetic stomatitis. On the sixth day of treatment, he was admitted to the hospital for diarrhoea and severe dehydration. The concentration of creatinine in plasma was 419 $\mu\text{mol/l}$ (one month earlier, it was 127 $\mu\text{mol/l}$; reference range: 53–115 $\mu\text{mol/l}$). In the following days, due to the patient's confusion and the resulting suspicion of herpesviral encephalitis, treatment was changed to acyclovir administered intravenously at a dose of 500 mg per day. On the ninth day of hospitalisation, the patient experienced anxiety, fear, and slurred speech; he shouted, asked if he had died, and believed that everyone around him was dangerous. Acyclovir was discontinued and his mental status and renal function returned to baseline values on the twelfth day. On the eighth day of hospitalisation, acyclovir and 9-CMMG concentrations in the cerebrospinal fluid were 27.5 $\mu\text{mol/l}$ and 3.2 $\mu\text{mol/l}$, respectively. Sixteen hours after the last drug dose on the ninth day, a blood sample had 39 $\mu\text{mol/l}$ of acyclovir and 29 $\mu\text{mol/l}$ of CMMG (Helldén *et al.* 2007).

Haemodialysis and dose reduction of acyclovir in patients with documented renal impairment appear to be effective in preventing the neurotoxic side effects of the drug. However, cases of neurotoxicity occurring despite dose reduction have been reported. In such cases,

discontinuation of the drug is advisable (Brandariz-Nuñez *et al.*, 2021; Helldén *et al.*, 2007). Haemodialysis gave immediate improvement (Asahi *et al.*, 2009; Kageyama and Hashizumi, 2016).

Conclusions

Acyclovir is a commonly used drug. It is considered safe, but in rare cases can lead to neurological and psychiatric side effects. To date, the following symptoms were reported: disorientation, confusion, impaired consciousness, dysarthria, agitation, encephalopathy, visual and auditory hallucinations, psychosis, and delusions of being dead, typical of the Cotard's syndrome (Lindén and Helldén, 2013; Brandariz-Nuñez *et al.*, 2021, Marks *et al.*, 2020). The neurological and psychiatric adverse effects of acyclovir use described to date, including the incidence of the Cotard's syndrome symptoms, are presented in more detail in Table 1. The side effects are most likely due to the accumulation of the neurotoxic metabolite of acyclovir, 9-CMMG, which crosses the blood-brain barrier and inhibits mitochondrial DNA polymerase. In these patients, the reduction of the acyclovir dose should be considered. Haemodialysis appears to be effective and produce rapid improvement. ■

Table 1. Clinical manifestations of acyclovir and valacyclovir neurotoxicity, including cases where symptoms of the Cotard's syndrome occurred

Neurological and psychiatric symptoms	Sex and age of the patient	Drug	Daily dose	References
Disorientation, visual hallucinations, fear of impending death	Male, 72 years old	Valacyclovir	3000 mg/day	Asahi <i>et al.</i> , 2009
Disorientation, impaired consciousness, visual hallucinations	Female, 75 years old	Acyclovir	1000 mg/day	Berrios and Luque, 1995
Anxiety, fear, visual and auditory hallucinations, conviction of being dead (the Cotard's syndrome)	Female, 35 years old	Valacyclovir	1000 mg/day	Helldén <i>et al.</i> , 2007
Disorientation, anxiety, fear, slurred speech, nihilistic delusions (the Cotard's syndrome)	Male, 36 years old	Valacyclovir (later changed to acyclovir)	1000 mg/day (500 mg/day)	Helldén <i>et al.</i> , 2007
Disorientation, agitation, delusions of being dead (the Cotard's syndrome)	Female, 55 years old	Valacyclovir	3000 mg/day	Kassam and Cunningham, 2018
Confusion, disorientation, visual hallucinations	Male, 83 years old	Acyclovir	No data available, according to manufacturer's recommendations	Sadjadi <i>et al.</i> , 2018
Encephalopathy, confusion, disorientation, hallucinations	Male, 75 years old	Acyclovir	10 mg/kg three times a day	Marks <i>et al.</i> , 2020

Wstęp

Zespół Cotarda (*Cotard syndrome* – CS) jest przedstawiany jako zaburzenie objawiające się występowaniem urojeń nihilistycznych. Pacjenci mogą być przekonani, że

umarli, nigdy nie istnieli, są nieśmiertelni lub nie posiadają niektórych narządów wewnętrznych (Dieguez, 2018). Z uwagi na rzadkość występowania omawianego zespołu (dotychczas opisano mniej niż 200 przypadków) nie uwzględniają go ani Diagnostic and Statistical Manual

of Mental Disorders (DSM-5), ani Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10).

Niemniej jednak zespół Cotarda może towarzyszyć różnym zaburzeniom psychiatrycznym, między innymi: chorobie afektywnej dwubiegunowej, depresji inwolucyjnej, katatonii, zespołowi Capgrasa, depresji poporodowej czy zespołom psychotycznym (Enoch i Trethowan, 1991; Chiu, 1995; Consoli *et al.*, 2007; Debruyne *et al.*, 2009; Moschopoulos, 2016). Pacjenci z zespołem Cotarda zwykle izolują się od otoczenia, wykazują też skłonności do samookaleczania, głodzenia się oraz prób samobójczych.

Acyklowir oraz jego prolek wykazujący znacznie większą biodostępność oraz cechujący się lepszymi własnościami farmakologicznymi – walacyklowir (Salomon i Szepietowski, 2012) – są lekami powszechnie stosowanymi w leczeniu chorób wywołanych przez niektóre wirusy. Acyklowir, będący syntetycznym analogiem nukleotydu purynowego z acyklicznym łańcuchem bocznym, ulega fosforylacji w zakażonych komórkach. Mechanizm działania leku polega na hamowaniu replikacji wirusów opryszczki typu 1 i 2 (HSV), wirusa ospy wietrznej i półpaśca (VZV), wirusa Epsteina i Barr (EBV) oraz wirusa cytomegalii (CMV) poprzez wbudowanie się czynnego trifosforanu acyklowiru do replikującego się łańcucha wirusowego DNA oraz hamowaniu inkorporacji trifosforanu deoksyguanozyny do wirusowego DNA. Lek wykazuje różną zdolność do hamowania replikacji poszczególnych wirusów *Herpes*: najwyższą dla HSV-1, a nieco niższą dla HSV-2 i VZV (Figlerowicz, 2003).

Acyklowir wiąże się z białkami osocza w 15–30%, przenika do narządów i pokarmu kobiecego. Stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosi 30–50% stężenia we krwi (Wei *et al.*, 2021, Rafailidis *et al.*, 2010, Figlerowicz, 2003).

Acyklowir i walacyklowir są lekami uznawanymi za bezpieczne i nietoksyczne (Lindén i Helldén, 2013). Niemniej jednak u 1% pacjentów przyjmujących acyklowir mogą wystąpić neuropsychiatryczne działania niepożądane (Lindén i Helldén, 2013). Wyższe ryzyko występuje u osób ze stwierdzoną chorobą nerek, zwłaszcza schyłkową niewydolnością nerek (End Stage Renal Disease – ESRD), i u pacjentów po przeszczepach, chociaż dane są ograniczone (Marks *et al.*, 2020). Brandariz-Nuñez *et al.* przeanalizowali 119 przypadków neurotoksyczności związanej z acyklowirem i walacyklowirem; w 83,3% przypadków działania niepożądane dotyczyły pacjentów z udokumentowanymi zaburzeniami czynności nerek, w tym 57,1% z nich miało schyłkową niewydolność nerek (Brandariz-Nuñez *et al.*, 2021). Objawy neurologiczne mogą pojawić się w ciągu 24 godzin od podania acyklowiru (Asahi *et al.*, 2009). Najprawdopodobniej neurotoksyczność leku jest spowodowana utrudnioną eliminacją jednego z metabolitów acyklowiru: 9- karboksymetoksymetyloguaniny (9-CMMG), który zaczyna kumulować się w organizmie. 9-CMMG przekracza barierę krew-mózg

i hamuje mitochondrialną polimerazę DNA, co ostatecznie prowadzi do magazynowania toksyn mocznicowych (Berry i Venkatesan, 2014). Objawy mogą obejmować m.in.: dezorientację, splątanie, zaburzenia świadomości, dyzartrię, pobudzenie, halucynacje wzrokowo-słuchowe, psychozy, a także urojenia o byciu martwym, które można opisać jako zespół Cotarda (Lindén i Helldén, 2013; Brandariz-Nuñez *et al.*, 2021).

Cel

Celem pracy jest przegląd piśmiennictwa na temat neurologicznych i psychiatrycznych powikłań po acyklowirze. Objawy takie jak: omamy, drgawki, encefalopatia, śpiączka czy objawy psychotyczne są zwykle przemijające i występują głównie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U części z tych pacjentów zaobserwowano urojenia nihilistyczne charakterystyczne dla zespołu Cotarda. Artykuł opisuje prawdopodobną przyczynę wystąpienia zaburzeń, a także możliwości terapeutyczne, które jednak ze względu na rzadkość występowania zaburzeń są niedostatecznie zbadane.

Metody

Dokonano analizy prac znajdujących się w bazie PubMed. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przy użyciu słów kluczowych: „acyclovir AND neurological complications” (504 rekordy), „acyclovir AND psychiatric complications” (35 rekordów), „acyclovir neurotoxicity” (125 rekordów), „Cotard syndrome” (192 rekordy). Ostatecznie wybrano 20 prac. W wyborze publikacji istotne było, by pacjenci opisani w danej pracy naukowej prezentowali objawy zespołu Cotarda lub inne objawy neurologiczne albo psychiatryczne (pozostałe działania niepożądane nie były brane pod uwagę). Kryterium wyboru publikacji był również rok jej opublikowania oraz liczba osób tworząca daną grupę badaną. Wykluczono publikacje niedostępne w języku angielskim.

Przegląd piśmiennictwa

Berrios *et al.* przeprowadzili analizę 100 przypadków zespołu Cotarda, które zostały opisane w latach 1880–1995 (Berrios i Luque, 1995). Wyciągnięto wnioski, że średni wiek zachorowania wynosił 52 lata, chociaż urojenia występowały także u dzieci i młodzieży; nie wykazano wpływu płci na częstość występowania objawów. Z kolei praca Enoch *et al.* sugeruje częstsze występowania zespołu Cotarda u kobiet (Enoch i Trethowan, 1991).

Pacjenci z niewydolnością nerek przyjmujący acyklowir, u których wystąpiły objawy dające się opisać jako zespół Cotarda, w większości przypadków nie mieli

wcześniej zdiagnozowanych poważnych chorób psychicznych. Lindén *et al.* opisali siedem przypadków pacjentów z niewydolnością nerek, u których po leczeniu acyklowirem wystąpiły urojenia nihilistyczne (Lindén i Helldén, 2013). Udowodnili także, że badanie stężenia 9-CMMG może być użyte do oceny ryzyka wystąpienia neuropsychiatrycznych powikłań stosowania acyklowiru.

Kassam *et al.* opisali natomiast przypadek 55-letniej pacjentki z obustronnym rakiem nerkowokomórkowym, która miewała w przeszłości ataki paniki. Została przyjęta do szpitala z powodu nagłej zmiany stanu psychicznego. Pacjentka śmiała się, tańczyła i mówiła, że umarła i znalazła się w niebie. Nie była zorientowana co do czasu i miejsca, ale nie miała halucynacji wzrokowych. Rodzina twierdziła, że nigdy wcześniej nie obserwowała takiego zachowania u pacjentki. Przed hospitalizacją pacjentka była leczona walacyklowirem (1000 mg 3 razy dziennie) z powodu półpaśca. Zważywszy na nowotwór pacjentki, dawka powinna wynosić do 500 mg/d. Wykonano natychmiastową hemodializę, a przez następne 3 dni wykonywano codziennie 4-godzinne dializy. Po leczeniu urojenia nihilistyczne całkowicie zniknęły (Kassam i Cunningham, 2018).

Helldén *et al.* opisali dwa przypadki zespołu Cotarda, który wystąpił jako działanie niepożądane acyklowiru lub walacyklowiru. Pierwszą pacjentką była 35-letnia kobieta, u której po nieudanych przeszczepie nerki przewlekłe stosowano prednizon (5 mg dziennie) i cyklosporynę (50 mg dziennie), była też hemodializowana. Pacjentka z powodu półpaśca zaczęła przyjmować walacyklowir (1 g dziennie). W 3. dniu przyjmowania leku (łącznie dawka 3 g) pacjentka zaczęła odczuwać silny niepokój, jej ciało wydawało się jej obce, czuła się odcięta od otaczającego świata oraz miała halucynacje wzrokowo-słuchowe. Kiedy następnego dnia rano przyszła na oddział dializ, ledwo mogła chodzić, płakała i wydawała się przerażona. Po godzinie dializy wyjaśniła, że była przekonana, że nie żyje, ale już zaczęła w to wątpić. Po trzech godzinach pacjentka mogła przeprowadzić krótką rozmowę, ale nadal była zmęczona. Po dializie opowiedziała o tym, jak przerażające było jej przeczucie, że nie żyje. Zalecono odstawienie walacyklowiru. Następnego dnia pacjentka nie wykazywała już żadnych objawów neuropsychiatrycznych. U pacjentki wykonano także oznaczenie stężenia 9-CMMG w surowicy. Za stężenie 9-CMMG, które nie powoduje neurologicznych działań niepożądanych, Helldén *et al.* uznali stężenie poniżej 20 $\mu\text{mol/l}$. W tym przypadku stężenie przed dializą wynosiło 90,2 $\mu\text{mol/l}$, a podczas dializy spadło do 21,1 $\mu\text{mol/l}$, obie wartości zostały uznane za wysokie (Helldén *et al.*, 2007).

Drugim pacjentem był 36-letni mężczyzna po transplantacji szpiku kostnego, który przyjmował cyklosporynę (400 mg dziennie) i prednizon (25 mg dziennie). Pacjent rozpoczął leczenie walacyklowirem

w dawce 500 mg dwa razy dziennie z powodu opryszczkowego zapalenia jamy ustnej. W szóstym dniu leczenia został przyjęty do szpitala z powodu biegunki i znacznego odwodnienia. Stężenie kreatyniny w osoczu wynosiło 419 $\mu\text{mol/l}$ (miesiąc wcześniej było to 127 $\mu\text{mol/l}$; zakres referencyjny: 53–115 $\mu\text{mol/l}$). W kolejnych dniach z uwagi na zdezorientowanie pacjenta i wynikające z tego podejrzenie opryszczkowego zapalenia mózgu zmieniono leczenie na acyklowir podawany dożylnie w dawce 500 mg dziennie. Dziewiątego dnia hospitalizacji wystąpił niepokój, lęk oraz niewyraźna mowa; pacjent krzychał i pytał, czy umarł, uważał też, że wszyscy wokół niego są niebezpieczni. Odstawiono acyklowir i ostatecznie jego stan psychiczny i czynność nerek powróciły do wartości wyjściowych w dniu 12. W ósmym dniu hospitalizacji stężenia acyklowiru i 9-CMMG w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiły odpowiednio: 27,5 $\mu\text{mol/l}$ i 3,2 $\mu\text{mol/l}$. Natomiast próbka krwi 16 godzin po ostatniej dawce leku w dniu dziewiątym zawierała 39 $\mu\text{mol/l}$ acyklowiru i 29 $\mu\text{mol/l}$ CMMG (Helldén *et al.* 2007).

Hemodializa oraz zmniejszenie dawki acyklowiru u pacjentów z udokumentowaną niewydolnością nerek wydają się skuteczne w zapobieganiu neurotoksycznym działaniom niepożądanym leku. Opisano jednak przypadki neurotoksyczności występującej pomimo redukcji dawki. Wówczas wskazane jest odstawienie leku (Brandariz-Nuñez *et al.*, 2021, Helldén *et al.* 2007). Hemodializa dawała natychmiastową poprawę (Asahi *et al.*, 2009; Kageyama i Hashizumi, 2016).

Wnioski

Acyklowir jest lekiem powszechnie stosowanym i uważanym za bezpieczny, jednak może on w rzadkich przypadkach powodować wystąpienie neurologicznych i psychiatrycznych działań niepożądanych. Dotychczas opisano: dezorientację, splątanie, zaburzenia świadomości, dyzartrię, pobudzenie, encefalopatię, halucynacje wzrokowo-słuchowe, psychozy, a także urojenia o byciu martwym, które można opisać jako zespół Cotarda (Lindén i Helldén, 2013; Brandariz-Nuñez *et al.*, 2021, Marks *et al.*, 2020). Bardziej szczegółowo przedstawiono opisane do tej pory neurologiczne i psychiatryczne powikłania stosowania acyklowiru z uwzględnieniem przypadków wystąpienia objawów zespołu Cotarda w tabeli 1). Wystąpienie tych powikłań jest najprawdopodobniej spowodowane kumulowaniem się w organizmie neurotoksycznego metabolitu acyklowiru – 9-CMMG, który przekracza barierę krew-mózg i hamuje mitochondrialną polimerazę DNA. Należy rozważyć zmniejszenie dawki acyklowiru u tych pacjentów. Hemodializa wydaje się skutecznym leczeniem, dającym szybką poprawę. ■

Tabela 1. Neurologiczne działania niepożądane acyklowiru z uwzględnieniem przypadków, w których wystąpiły objawy zespołu Cotarda

Objawy neurologiczne i psychiatryczne	Płeć i wiek pacjenta	Lek	Dawka dzienna	Piśmiennictwo
Dezorientacja, halucynacje wzrokowe, strach przed zbliżającą się śmiercią	mężczyzna, 72 lata	walacyklowir	3000 mg/dzień	Asahi <i>et al.</i> , 2009
Dezorientacja, zaburzenia świadomości, halucynacje wzrokowe	kobieta, 75 lat	acyklowir	1000 mg/dzień	Berrios i Luque, 1995
Niepokój, lęk, halucynacje wzrokowo-słuchowe, przekonanie o byciu martwym (zespół Cotarda)	kobieta, 35 lat	walacyklowir	1000 mg/dzień	Helldén <i>et al.</i> , 2007
Dezorientacja, niepokój, lęk, niewyraźna mowa, urojenia nihilistyczne (zespół Cotarda)	mężczyzna, 36 lat	walacyklowir (później zmieniony na acyklowir)	1000 mg/dzień (500 mg/dzień)	Helldén <i>et al.</i> , 2007
Dezorientacja, pobudzenie, urojenia o byciu martwym (zespół Cotarda)	kobieta, 55 lat	walacyklowir	3000 mg/dzień	Kassam i Cunningham, 2018
Splątanie, dezorientacja, halucynacje wzrokowe	mężczyzna, 83 lata	acyklowir	brak danych, według zaleceń producenta	Sadjadi <i>et al.</i> , 2018
Encefalopatia, splątanie, dezorientacja, halucynacje	mężczyzna, 75 lat	acyklowir	10 mg/kg 3 razy dziennie	Marks <i>et al.</i> , 2020

Authors declare no conflict of interest and financial support. / Autorzy deklarują brak konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

References / Piśmiennictwo

- Asahi T, Tsutsui M, Wakasugi M *et al.* Valacyclovir neurotoxicity: clinical experience and review of the literature. *Eur J Neurol* 2009; 16: 457–60.
- Berrios GE, Luque R. Cotard's syndrome: analysis of 100 cases. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 91: 185–88.
- Berry L, Venkatesan P. Acyclovir-induced neurotoxicity: utility of CSF and serum CMMG levels in diagnosis. *J Clin Virol* 2014; 61: 608–10.
- Brandariz-Nuñez D, Correas-Sanahuja M, Maya-Gallego S, Martín Herranz I. Neurotoxicity associated with acyclovir and valacyclovir: A systematic review of cases. *J Clin Pharm Ther* 2021; 46: 918–26.
- Chiu HFK. Cotard's syndrome in psychogeriatric patients in Hong Kong. *Gen Hosp Psychiatry* 1995; 17: 54–5.
- Consoli A, Soultanian C, Tanguy ML *et al.* Cotard's syndrome in adolescents and young adults is associated with an increased risk of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007; 9: 665–68.
- Debruyne H, Portzky M, Van den Eynde F, Audenaert K. Cotard's syndrome: a review. *Curr Psychiatry Rep* 2009; 11: 197–202.
- Dieguez S. Cotard syndrome. *Front Neurol Neurosci* 2018; 42: 23–34.
- Enoch D, Trethowan W. Cotard's syndrome. In: *Uncommon Psychiatric Syndromes*, edn 3. Oxford: Butterworth & Heinemann 1991: 162–83.
- Figlerowicz M. Acyklowir w terapii przeciwvirusowej. *Advances in Dermatology and Allergology / Postępy Dermatologii i Alergologii* 2003; 20: 178–82.
- Helldén A, Odar-Cederlöf I, Larsson K, Fehrman-Ekholm I, Lindén T. Death delusion. *BMJ* 2007; 335(7633): 1305.
- Kageyama R, Hashizumi H. Neurotoxicity induced by the recommended acyclovir dosing in a dialysis patient: a case letter. *J Dermatol* 2016; 43: 339–340.
- Kassam AS, Cunningham EA. Cotard Syndrome Resulting From Valacyclovir Toxicity. *Prim Care Companion CNS Disord* 2018.
- Lindén T, Helldén A. Cotard's syndrome as an adverse effect of acyclovir treatment in renal failure. *Journal of the Neurological Sciences* 2013; 333: e650.
- Marks D, De La Paz A, Walston BJ. Acyclovir-induced neurotoxicity in an immunocompromised patient. *SAGE Open Med Case Rep* 2020.
- Moschopoulos NP, Kaprinis S, Nimatoudis J. Cotard's syndrome: Case report and a brief review of literature. *Psychiatriki* 2016; 27: 296–302.
- Rafailidis PI, Mavros MN, Kapaskelis A, Falagas ME. Antiviral treatment for severe EBV infections in apparently immunocompetent patients. *J Clin Virol* 2010; 49: 151–57.
- Sadjadi SA, Regmi S, Chau T. Acyclovir neurotoxicity in a peritoneal dialysis patient: report of a case and review of the pharmacokinetics of acyclovir. *Am J Case Rep* 2018; 19: 1459–62.
- Salomon J, Szepietowski J. Valacyclovir in the treatment of herpes simplex and herpes zoster infections. *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny* 2012; 99: 707–15.
- Wei YP, Yao LY, Wu YY, Liu X, Peng LH, Tian YL *et al.* Critical review of synthesis, toxicology and detection of acyclovir. *Molecules* 2021; 26: 6566.

