

ASPECTE HISTOPATOLOGICE PRIVIND NEFROTOXICITATEA GENTAMICINEI LA ANIMALE

HISTOPATHOLOGICAL ASPECTS OF GENTAMICIN' NEPHROTOXICITY IN ANIMALS

OPEN ACCES JOURNAL

Aurelian-Sorin Pașca¹, Paula Maria Saftencu², Gheorghe Solcan²

1. Disciplina de Anatomie patologică, Diagnostic necropsic și Medicină legală; 2. Clinica medicală Universitatea de Științe Agricole și Medicină Veterinară „Ion Ionescu de la Brad” din Iași – Facultatea de Medicină Veterinară

Received: 7 December 2016

Accepted: 12 December 2016

Corresponding author:

Conf. univ. dr. Aurelian-Sorin Pașca,
Facultatea de Medicină Veterinară Iași,
Al. M. Sadoveanu nr. 8, Iași
E-mail: passorin@yahoo.com

REZUMAT

Gentamicina este un aminoglicozid utilizat pe scară largă în terapia antimicrobiană la om și animale. În ciuda efectului nefrototoxic și ototoxic major, gentamicina este utilizată la animalele de fermă și de companie în tratarea bronhopneumoniilor, enteritelor, infecțiilor oculare, endocarditelor, nefritelor, etc., ce au ca etiologie agenți patogeni bacterieni. Efectul nefrotoxic sever al gentamicinei asupra rinichilor, exprimat prin inducerea unei necroze tubulare renale acută subletală sau letală, este cunoscut și face încă obiectul cercetărilor de nefrotoxicitate. În prezent, gentamicina, ca reprezentant important al antibioticelor aminoglicozide, este utilizată și ca inductor al insuficienței renale acute la animalele de experiență, cu scopul de a studia diferite substanțe protectoare ce pot fi asociate pentru a limita efectul nefrotoxic al acesteia. Examinarea histopatologică a rinichilor proveniți de la animale de companie (câini și pisici), cărora le-a fost administrată gentamicina ca antibiotic de bază, a evidențiat deopotrivă leziuni glomerulare, tubulare dar și interstițiale, de natură circulatorie, degenerativă și inflamatorie.

CUVINTE-CHEIE: nefrotoxicitate, gentamicină, animale

ABSTRACT

Gentamicin is an aminoglycoside widely used in the antimicrobial therapy in humans and animals. Despite its nephrotoxic and ototoxic major effect, gentamicin is used in farm animals and pets in treating bronchopneumonia, enteritis, eye infections, endocarditis, nephritis, etc., that have a bacterial etiology. The severe nephrotoxic effect of gentamicin on the kidneys, expressed by inducing sublethal or lethal acute renal tubular necrosis is still subject of the nephrotoxicity investigations. Currently, gentamicin as an important representative of the aminoglycoside antibiotics, is used as an inducer of acute renal failure in experimental animals, for the purpose of studying of various protective substances that may be associated to limit the nephrotoxic effect. Histopathological examination of the kidneys from pets (dogs and cats) to which the antibiotic gentamicin was administered, highlighted glomerular, tubular and interstitial damages, circulatory, degenerative and inflammatory types.

KEYWORDS: nephrotoxicity, gentamicin, animals

Cite this article:
A.S. Pașca, Paula
Maria Saftencu,
Gh. Solcan.
Histopathological
aspects of genta-
micin' nephroto-
xicity in animals
Rom J Vet Med
Pharm. 2016;
Vol. 12(2):72-77.

INTRODUCERE

Este cunoscută nefrotoxicitatea unor aminoglicozide (neomicină, kanamicină, gentamicină, streptomycină) care - în timpul eliminării renale - determină degenerarea și necroza tubilor contorți proximali (1,2). În prezent, gentamicina este utilizată ca antibiotic exclusiv sau asociat celor betalactamice în combaterea bacteriilor Gram-negative, rezistente la antibiotice uzuale, datorită efectului bactericid foarte eficient și riscului scăzut de antibioretistență (3).

În cercetările actuale cu privire la mecanismul nefrotoxic incomplet elucidat al gentamicinei, ca reprezentant important al antibioticelor aminoglicozide, aceasta este utilizată ca inductor al insuficienței renale acute la animalele de experiență, cu scopul de a studia diferite substanțe protectoare ce pot fi asociate pentru a limita efectul nefrotoxic (4).

Nefrotoxicitatea indusă de gentamicină este unul din cele mai importante efecte adverse, fiind observată la peste 20% din pacienți (5). În mecanismul nefrotoxic indus de administrarea gentamicinei, un rol important îl reprezintă stresul oxidativ, prin producerea de specii reactive de oxigen (radicali liberi) ce activează o serie de mediatori pro-inflamatori și pro-apoptotici, responsabili de agresiunea asupra rinichiului (6,7).

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul de față aduce în prim-plan și subliniază datele existente în literatura de specialitate cu privire la efectul toxic important al gentamicinei asupra țesutului renal.

Au fost prelevate fragmente de rinichi de la cadavre de câini (3) și pisici (2), cărora li s-a administrat gentamicină în scop terapeutic, neglijându-se aspectul nefrotoxic al acesteia. Stărilor patologice inițiale li s-a adăugat insuficiența renală acută în urma antibioterapiei, conducând la agravarea stării de sănătate a acestora și, în final, la exitus.

Pacienții au primit gentamicină, în doză necunoscută, pentru tratamentul infecțiilor tractului urinar inferior provocate de germeni sensibili la acest antibiotic în cazul pisicilor și pentru afecțiuni respiratorii rezistente la betalactamice și chinolone în cazul câinilor.

După administrarea gentamicinei, pacienții, a căror funcție renală nu a fost evaluată anterior, au început să manifeste simptome de insuficiență renală acută. După efectuarea examenelor biochimice sangvine, pacienții felini au fost diagnosticați cu insuficiență renală acută stadiul V, având valorile creatininei de 11.5 mg/dl și 14 mg/dl, iar al ureei de 280 mg/dl și 467 mg/dl. Câinii au fost diagnosticați, după administrarea gentamicinei, cu insuficiență renală acută gra-

dul IV (2 pacienți) cu creatinemia de 7.6 mg/dl, respectiv 9.3 mg/dl și gradul V cu valoarea creatininei de 13.7 mg/dl. Ureea, de asemenea, era mult peste limitele superioare, fiind corelată pozitiv cu valorile creatininei, având valori de 365 mg/dl și 390 mg/dl pentru pacienții aflați în stadiul IV și de 560 mg/dl pentru pacientul în stadiul V.

Protocolul histologic a constatat în fixarea pieselor în formaldehidă 10%, includerea la parafină, secționarea la 5 μm și colorație bicromică hematoxilina-eozină. În evaluarea leziunilor s-au examinat atât medulara, cât și corticala renală, descriindu-se leziunile principalelor componente ale nefronilor, cât și ale stromei conjunctivo-vasculare. Din punct de vedere lezional au fost remarcate fenomene degenerative, necroze, tulburări circulatorii sanguine, inflamații și fenomene regenerative (8).

REZULTATE

Examenul necropsic a evidențiat aspectul degenerativ evident al rinichilor tuturor cadavrelor examinate.

Examinarea histopatologică a rinichiului a evidențiat leziuni semnificative ale tuturor componentelor renale (glomeruli, tubi uriniferi, interstițiu).

La examenul histologic al rinichilor proveniți de la câinii și pisicile necropsiate s-au observat modificări glomerulare moderate ce au constat în destinderea și supraîncărcarea cu hematii a capilarelor glomerulare. Activarea și proliferarea celulelor endoteliale și mezangiale oferă un aspect de expansiune mezangilă și pluricelularitate, încadrând leziunea ca o glomerulită hiperplazică (proliferativă). În spațiul de filtrare al glomerulilor s-au identificat hematii extravazate și proteine cu aspect filamentos, evidențiind alterarea filtrării glomerulare (fig. 1).

Leziunile predominante, dar și cele mai severe au fost remarcate la nivelul tubilor uriniferi, mai ales în segmentul proximal, constând în degenerarea nefrocitelor, dar și necroza severă a epitelului tubilor uriniferi.

Degenerarea nefrocitelor îmbracă aspectul unei intoxicații acute, brutale, caracterizată morfologic prin tumefiere celulară, citoplasmă neomogenă, apariția unui spațiu intracelular clar (vacuolizare), nucleii hiperhidratați, hipocromi. Toate aceste modificări morfologice denotă o alterare severă a integrității membranelor celulare.

Predomină însă necroza epitelială a porțiunii proximale a tubilor uriniferi. În tubii grav afectați de necroză se disting depozite de natură proteică și lipidică, resturi (detritus) celulare și corpi apoptotici (apoptoza celulară). Unele nefrocite

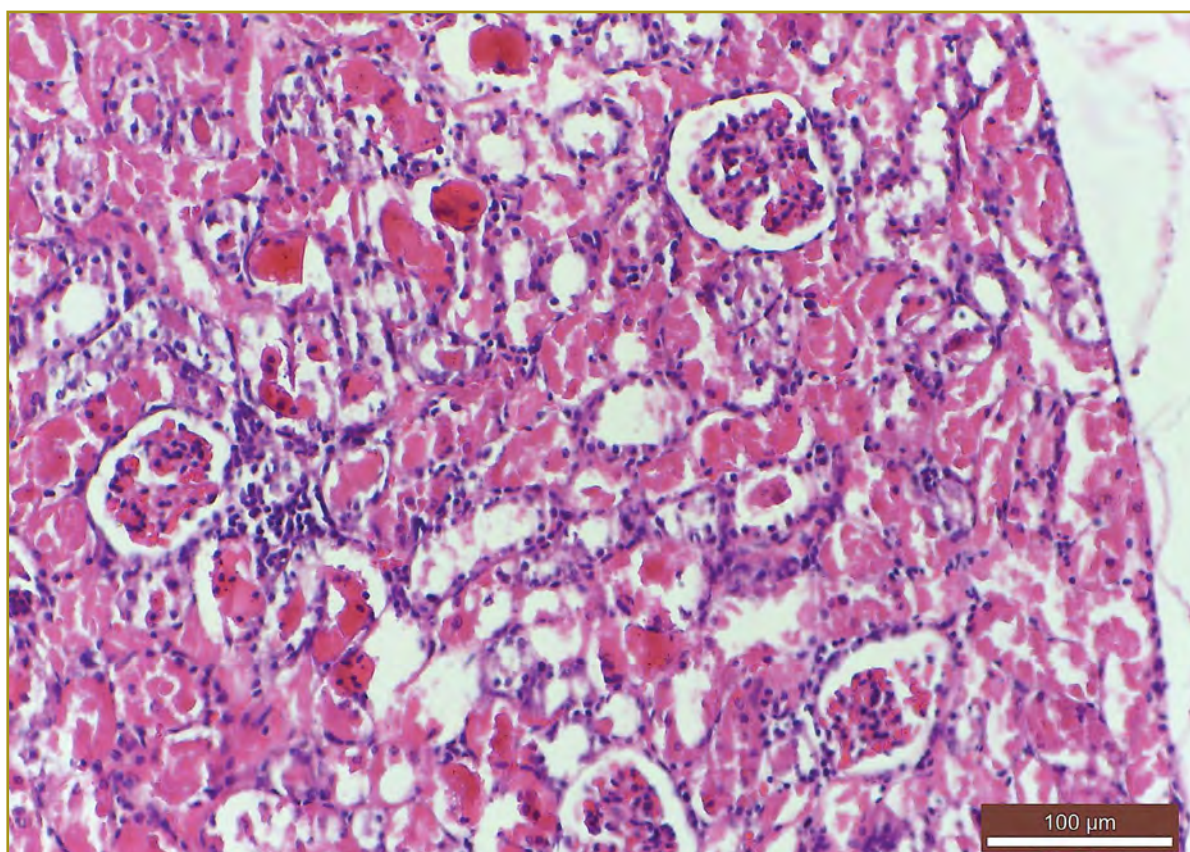


Figura 1. Corticală renală - câine. Congestia capilarelor glomerulare. Proliferarea celulelor mezangiale Degenerarea și necroza nefrocitelor din porțiunea proximală a tubilor uriniferi. Inflamație lifohisticitară interstițială. Col. HE

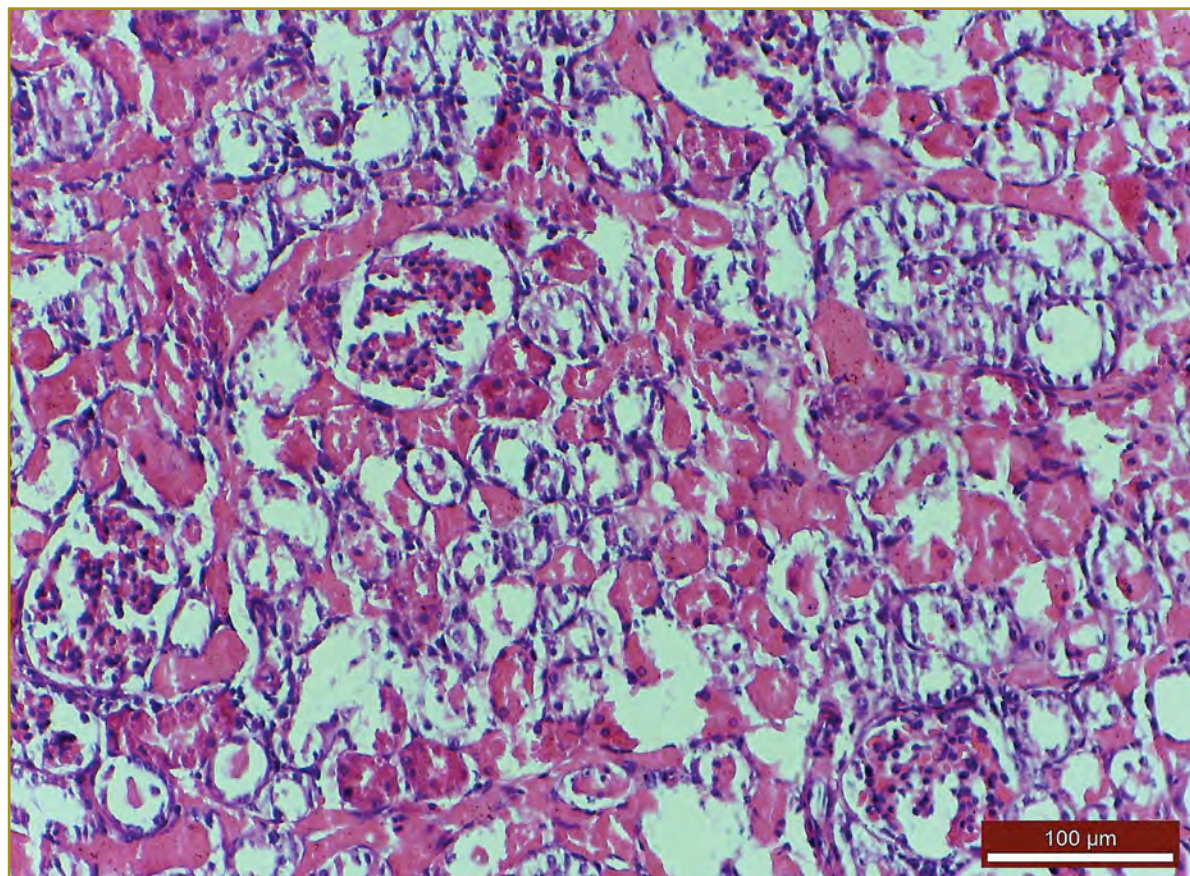


Figura 2. Corticală renală - piscică. Degenerarea și necroza nefrocitelor din porțiunea proximală a tubilor uriniferi. Col. HE

încă aderente laminei bazale sunt vacuolizate, hiperhidratate, cu filamente proteice intracitoplasmice, cu nuclee hiper cromatice, dispuși central (fig. 2). S-au evidențiat, de asemenea, și nefrocite apoptotice cu citoplasma contractată și cu nucleul condensat și hiper cromatic.

Pe toată lungimea tubilor uriniferi, atât în segmentul proximal, cât și în cel distal, se observă cilindri hialini sub forma unor mlaaje sticloase, oxifile în lumenele tubulare, ce conțin în masa lor nuclee ai nefrocitelor dezintegrate (fig. 3).

În interstițiul renal s-a remarcat o reacție limfohistiocitară de intensitate moderată cu rol reparator.

În tubii uriniferi se observă deopotrivă cilindri hialini (rezultat al proteinuriei masive cu origine glomerulară), cât și nefrocite devitalizate, lipsite de nuclee și dezintegrate (resturi citoplasmice). Un număr foarte mare de tubi colectori prezintă în lumen cilindri hialini și lipide (fig.4).

DISCUȚII

Nefrotoxicitatea aminoglicozidelor, și - în particular - a gentamicinei, se manifestă clinic la câteva zile de administrare, prin insuficiență

renală acută. O cantitate relativ mică de gentamicină (aprox. 5%) trece filtrul glomerular și se leagă electrostatic de fosfolipidele din membranele nefrocitelor tubilor proximali, inhibând în această manieră mobilitatea și activitatea bistratului lipid membranar (8). Așadar, gentamicina acționează asupra nefrocitului prin perturbarea funcției membranare, alterarea stratului fosfolipidic membranar, perturbarea echipamentului enzimatic membranar și lizozomal (blocarea fosfolipazelor și svingomielinazelor). Aceste modificări descrise în literatura de specialitate justifică fenomenul degenerativ sever și necroza epitelului tubular (9,10, 11).

Filtrarea glomerulară scade semnificativ, apare proteinuria, pierderea K, Mg, și Ca prin urină. Cilindrii hialini intraluminali sunt rezultatul incapacității nefrocitelor alterate de a face față proteinuriei severe. Aceste disfuncții celulare reprezintă punctul de plecare al necrozei epiteliale tubulare toxice acute.

Leziunile histologice remarcate la nivel renal, în urma administrării gentamicinei, sunt semnificative și afectează atât componentele nefronului, cât și componenta stromală. Au fost observate glomerulite proliferative, degenerări și necroze tubulare, cât și reacție

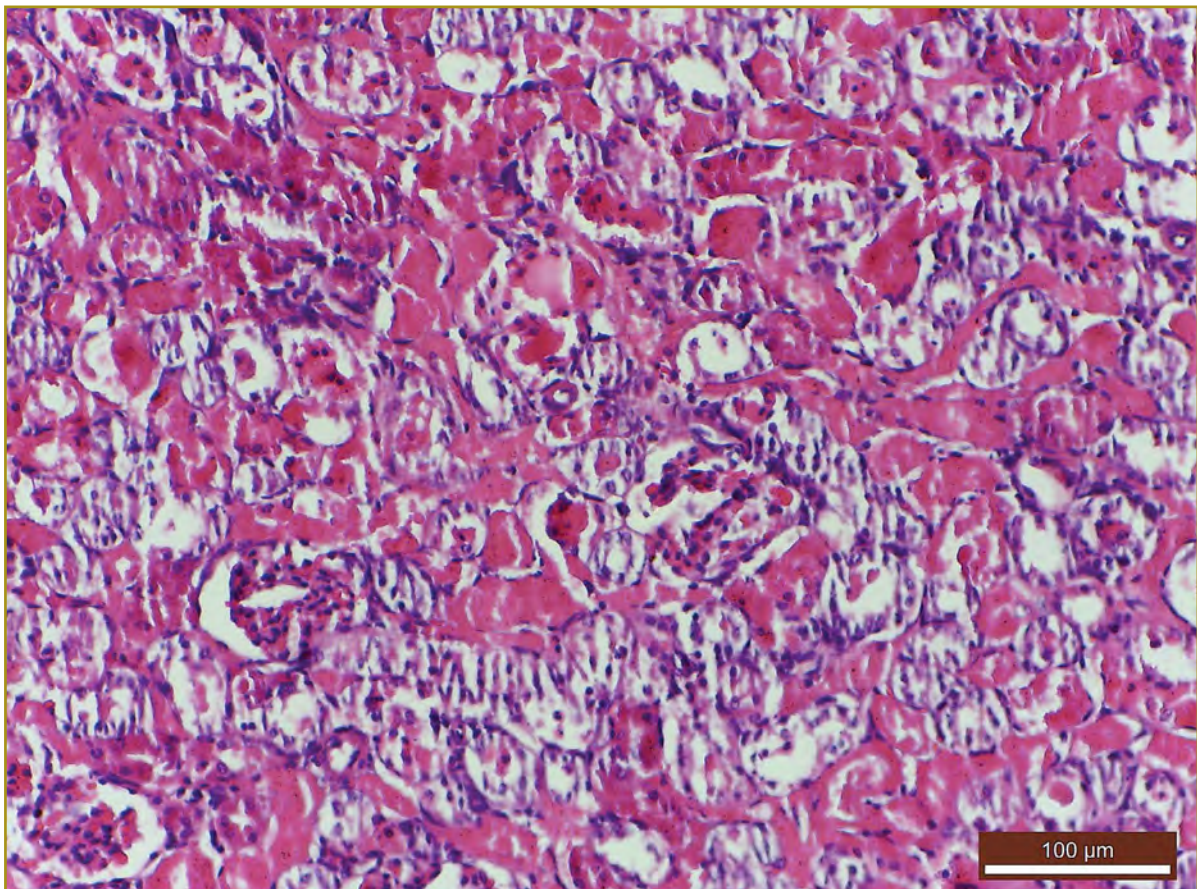


Figura 3. Corticală renală - câine. Degenerarea și necroza nefrocitelor din porțiunea proximală a tubilor uriniferi Col. HE

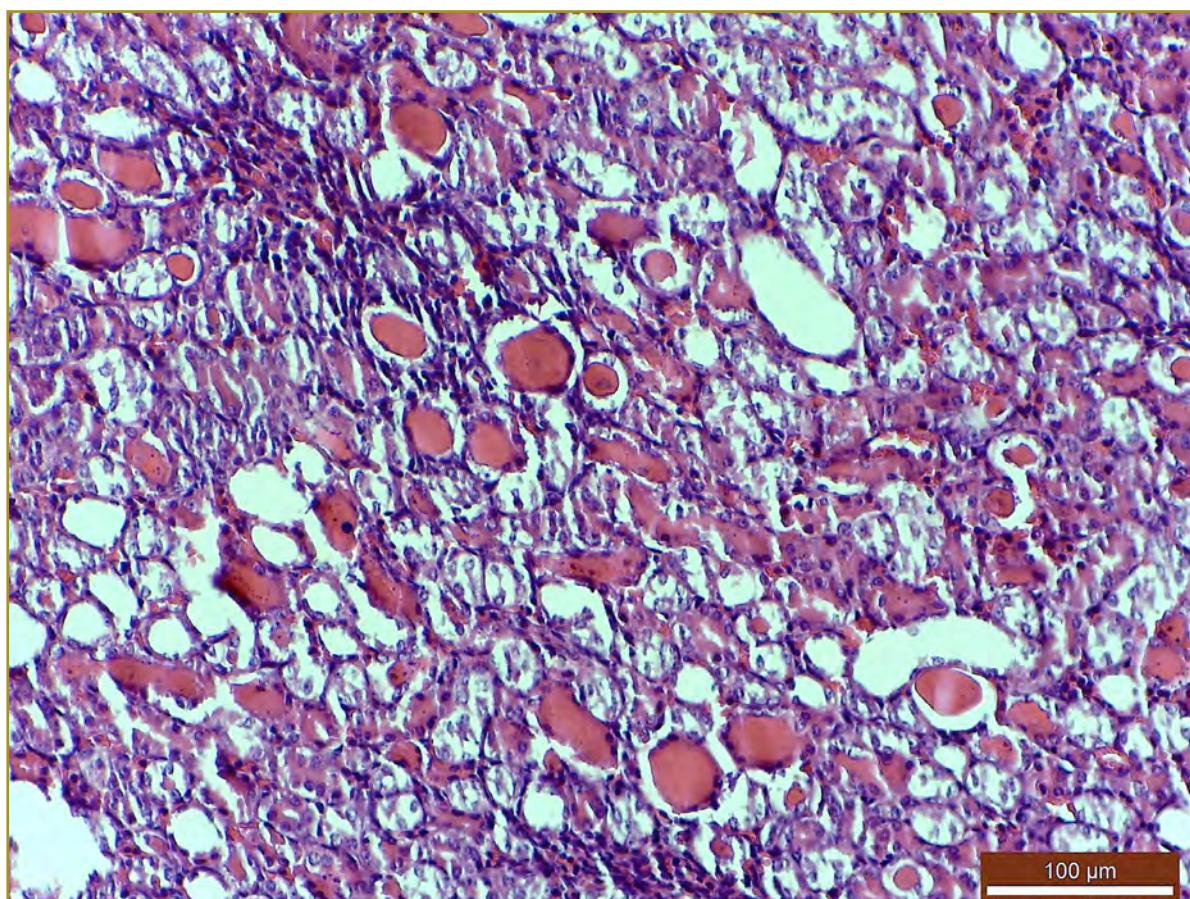


Figura 4. Medulară renală - câine. Proteinurie- cilindri hialini în porțiunea distală a tubilor uriniferi. Col. HE

inflamatorie limfohistiocitară stromală cu rol reparator.

CONCLUZII

Antibioterapia cu gentamicină constituie un risc major, ce poate fi asumat în urma unei analize riguroase a funcției renale a pacien-

tului, ținând cont de nefrotoxicitatea acesteia. Administrarea prealabilă a unui anti-oxidant poate reduce considerabil efectul nefrototoxic. Pe parcursul administrării gentamicinei se recomandă monitorizarea și evaluarea permanentă a parametrilor renali, în vederea anticipării și evitării instalării insuficienței renale acute.

Bibliografie

1. Edson RS, Terrell CL. The aminoglycosides. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 519-528.
2. Solcan Gh., Beșchea Chiriac I. S. - Toxicologie veterinară - manual practic. Ed. Tehnopress, Iași, 2005.
3. Mingeot-Leclerq MP, Tulkens PM. Aminoglycosides nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemoter* 1999; 43: 1003-1012.
4. Mingeot-Leclerq MP, Tulkens PM. Aminoglycosides nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemoter* 1999; 43: 1003-1012.
5. Pramila Padmini M., Vijay Kumar J. A Histopathological Study on Gentamycin Induced Nephrotoxicity in Experimental Albino Rats *Journal of Dental and Medical Sciences*, 20121 (1): 14-17.
6. Selby NM, Shaw S, Woodier N, Fluck RJ, Kolhe NV. Gentamicin-associated acute kidney injury. *QJM* 2009; 102: 873-880.
7. Martinez-Salgado C, Eleno N, Tavares P, et al. Involvement of reactive oxygen species on gentamicin-induced mesangial cell activation. *Kidney Int* 2002; 62: 1682-1692.
8. Crissman JW, Goodamnn DG, Hildebrandt PK, et al. Best practices guideline: toxicologic histopathology. *Toxicol Pathol* 2004; 32: 126-131.
9. Alarifi S, Al-Doaiss A, Alkahtani S, et al. Blood chemical changes and renal histological alterations induced by gentamicin in rats. *Saudi J Biol Sci* 2012; 19: 103-110.
10. Quiros Y, Vicente-Vicente L, Morales AI, Lopez-Novoa JM, Lopez Hernandez FJ. An integrative overview on the mechanisms underlying the renal tubular cytotoxicity of gentamicin. *Toxicol Sci* 2011; 119: 245-256.
11. Teslariu O., Pașca S., Mititelu-Tarțău L., C.E. Schiriac, C. Gașeș, P.M. Saftencu, M. Nechifor - The Protective Effects Of Zinc In Experimental Gentamicin Induced Acute Renal Failure In Rats, *Journal Of Physiology And Pharmacology*, 2016, 67, 5, 2016: 751-757.

CV



Conf. Dr. Aurelian-Sorin PAȘCA

**TITULAR AL DISCIPLINELOR: "ANATOMIE PATOLOGICĂ"
ȘI "PATOLOGIE CELULARĂ ȘI ONCOLOGIE COMPARATĂ"
ȘEF AL LABORATORULUI DE ANATOMIE PATOLOGICĂ**

USAMV Ion Ionescu de la Brad Iași
 Aleea Mihail Sadoveanu nr. 8, Iași-700489, Romania;
 telefon: 0040 232 407333, fax: 0040 232 219113;
 Email: passorin@yahoo.com, spasca@uaiasi.ro

COMPETENȚE:

- Histologie
- Histopatologie/Imunohistochimie
- Microscopie electronică
- Diagnostic necropsic
- Medicină legală
- Experimentare animală

DOMENII DE CERCETARE:

- Patologie renală la câine
- Patologia animalelor sălbatice
- Biocompatibilitate tisulară
- Medicină experimentală
- Oncologie
- Patologie celulară

FORMARE PROFESIONALĂ

- Doctor în Științe Medicale, specializarea Morfologie normală și patologică (2009); studii doctorale la USAMV "Ion Ionescu de la Brad" Iași, 2002-2009;
- Doctor medic veterinar (2000) - USAMV "Ion Ionescu de la Brad" Iași (1994-2000)
- Diploma de Bacalaureat (1994) - Colegiul Național "Gh. M. Murgoci" Brăila, secția Matematică-Fizică (1990-1994)

MEMBRU AL ASOCIAȚIILOR ȘTIINȚIFICE/PROFESIONALE

- Societatea Europeană de Patologie Veterinară (ESVP)
- Colegiul Medicilor Veterinari din România (CMVR)
- Asociația Generală a Medicilor Veterinari din România (AGMVR)
- Asociația Română pentru Patologia Animalelor Sălbatice (ARPAS)
- Asociația Absolvenților Facultății de Medicină Veterinară din Iași (AAFMI) - secretar
- Societatea Română de Istorie a Medicinii Veterinare (SRMIV) - secretar filiala Iași
- Comisia Județeană de Deontologie și Litigii - CMV-Ro Iași (2012-2020)
- Consiliul Județean al CMV-Ro (2016-2020)