

Joanna Zajkowska, Monika Król, Daniel Falkowski, Norina Syed, Anna Kamińska

CAPNOCYTOPHAGA CANIMORSUS - AN UNDERESTIMATED DANGER AFTER DOG OR CAT BITE - REVIEW OF LITERATURE

CAPNOCYTOPHAGA CANIMORSUS - NIEDOCENIANE ZAGROŻENIE PO UGRYZIENIU PRZEZ PSA LUB KOTA - PRZEGLĄD PIŚMIENNICTWA

Medical University of Białystok
Department of Infectious Diseases and Neuroinfections

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji

ABSTRACT

Capnocytophaga canimorsus is a gram-negative, capnophilic rod constituting normal bacterial flora of the oral cavity of dogs and cats. It is also considered to be an etiological factor of infections in human that may lead to multiple complications, i.a. sepsis, endocarditis and meningitis. *C. canimorsus* poses a serious threat, especially to patients with asplenia, cirrhosis or alcohol abuse. In most cases, infection occurs after a dog bite. Isolation and identification of the bacteria from the biological material is difficult and often delayed because of slow growth of the bacteria on microbiological media. Gold standard for bacteriological identification of *C. canimorsus* is polymerase chain reaction method. Amoxicillin with clavulanic acid is considered the drug of choice used in prophylaxis of *C. canimorsus* infections. Based on the data available from the literature, the authors present the epidemiology, risk factors, clinical picture, diagnostic methods and treatment of the *C. canimorsus* infection.

Key words: *Capnocytophaga canimorsus*, meningitis, sepsis

STRESZCZENIE

Capnocytophaga canimorsus jest gram-ujemną, kapnofilną pałeczką wchodzącą w skład flory fizjologicznej jamy ustnej psów i kotów. Może także stanowić czynnik etiologiczny zakażeń u człowieka i prowadzić do wielu powikłań, m.in. posocznicy, zapalenia wsierdza i zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. *C. canimorsus* stanowi szczególne zagrożenie dla osób asplenicznych, z marskością wątroby oraz nadużywających alkoholu. Do zakażenia najczęściej dochodzi w wyniku pogryzienia przez psa. Bezpośrednie wykrycie bakterii w materiale biologicznym często jest opóźnione i utrudnione ze względu na powolny wzrost bakterii na podłożach mikrobiologicznych, dlatego złotym standardem w rozpoznawaniu zakażeń są badania PCR. Antybiotykiem pierwszego rzutu stosowanym w profilaktyce zakażeń *C. canimorsus* jest amoksycylina z kwasem klawulanowym. W oparciu o dane z literatury, w pracy przedstawiono epidemiologię, czynniki ryzyka, obraz kliniczny, metody diagnostyczne oraz leczenie zakażenia *C. canimorsus*.

Słowa kluczowe: *Capnocytophaga canimorsus*, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, posocznica

INTRODUCTION

Capnocytophaga canimorsus is a gram-negative, commensal bacterium present in dogs' and cats' saliva. It is also a potentially dangerous pathogen that may cause various infections in humans (1). It was first described by *Bobo and Newton* in 1976 after isolation of the bacterium from blood and cerebrospinal fluid of a man who developed septicemia and meningitis after

WPROWADZENIE

Capnocytophaga canimorsus jest Gram-ujemną, komensalną bakterią, występującą w ślinie psów i kotów, a także niebezpiecznym patogenem mogącym wywoływać ciężkie zakażenia u ludzi (1). Bakteria została opisana po raz pierwszy w 1976 roku przez *Bobo i Newtona* po wyizolowaniu jej z krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego mężczyzny, u którego w wy-

being bitten by the dog (2). Previously *C. canimorsus* was called DF-2 (dysgonic fermenter-2) because of slow and relatively poor growth on media and ability of fermentation (3). Name *C. canimorsus* (latin: *canis*-dog, *morsus*- bite) was proposed in 1989 by *Brenner et al.* due to association of infection occurrence caused by this pathogen in people with dog bites (3). *C. canimorsus* infection may lead to multiple complications, i.a. cellulitis, septicemia, meningitis and endocarditis (4,5).

EPIDEMIOLOGY

Dogs, as well as cats can be carriers of this bacterium, but according to all of the available data *C. canimorsus* is found to be more prevalent among dogs (6). In 1989, *Westwell and al.* published results of their research in which swabs from oral cavity of 180 dogs and 249 cats were obtained. Using the method of isolation and identification of the bacteria on selective media, *C. canimorsus* (DF-2) was detected in oral flora of 24% of the dogs and 17% of the cats (7). In 2010, *Suzuki et al.* examined samples from oral cavity of 325 dogs and 115 cats using PCR method. In their research, *C. canimorsus* was found in 240 (74%) dogs and 66 (57%) cats (8). So far, over 480 cases of *C. canimorsus* infections in humans have been described. However, available data may not reflect the real incidence of *C. canimorsus* infections because of difficulties with isolation and identification of the bacterium (6,9). In immunocompetent people *C. canimorsus* rarely leads to systemic infections. Higher incidence has been observed among men than women (M/F ratio=3,75:1) (10). Mortality due to severe *C. canimorsus* infections is approximately 30% (9,11).

MICROBIOLOGY

C. canimorsus belong to the *Flavobacteriaceae* family (1,12). The bacteria are described as thin, gram-negative, capnophilic, glucose-fermenting rods. They do not have flagella and are characterized by gliding motility. They do not form spores, their length is 2.5-5.7µm and they are pleomorphic (13). An environment of 5-10% CO₂ and temperature of 37°C constitute the optimal conditions for the bacterial growth. *Capnocytophaga* spp. are fastidious bacteria, which show slow growth on media with 5% sheep blood and chocolate agar. They need to be incubated in these conditions for at least 5 days. They do not grow on MacConkey medium (6,14). Seven species belong to the *Capnocytophaga* genus: *C. ochracea*, *C. gingivalis*, *C. haemolytica*, *C. sputi-*

niku pogryzienia przez psa wystąpiła bakteriemia, a następnie zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (2). Uprzednio nazywana była DF-2 (*ang.* dysgonic fermenter-2) ze względu na słaby, powolny wzrost na podłożach i zdolność do fermentacji (3). Nazwa *C. canimorsus* (z łac. *canis* - pies, *morsus* - ugryzienie) została zaproponowana w 1989 r. przez *Brennera* i wsp. ze względu na związek występowania zakażenia tą bakterią u ludzi z pogryzieniami przez psy (3). Zakażenie *C. canimorsus* może prowadzić do wielu powikłań m.in. do infekcji skóry i tkanki podskórnej, a wskutek bakteriemii do zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i zapalenia wsierdza (4, 5).

EPIDEMIOLOGIA

Nosicielami tej bakterii mogą być zarówno psy, jak i koty, lecz we wszystkich dostępnych badaniach odsetek występowania *C. canimorsus* jest wyższy u psów (6). W 1989 r. *Westwell* i wsp. opublikowali wyniki badań, w których pobrano materiał z jamy ustnej 180 psów i 249 kotów. Wykorzystując metodę izolacji i identyfikacji bakterii, *C. canimorsus* (DF-2) wykryto w jamie ustnej 24% psów i 17% kotów (7). W 2010 r. stosując metodę PCR, *Suzuki* i wsp. przebadali próbki pobrane z jamy ustnej 325 psów i 115 kotów. Badania te wykazały obecność *C. canimorsus* u 240 (74%) psów i 66 (57%) kotów (8). Dotychczas opisano ponad 480 przypadków zakażenia *C. canimorsus* u ludzi. Dostępne dane mogą jednak nie odzwierciedlać prawdziwej częstości występowania zakażeń *C. canimorsus* ze względu na trudności w izolacji i identyfikacji tej bakterii (6, 9). U osób immunokompetentnych bakteria ta rzadko prowadzi do uogólnionych infekcji. Dotychczas odnotowano większą częstość infekcji *C. canimorsus* wśród mężczyzn niż u kobiet (M:K=3,75:1) (10). Śmiertelność w wyniku ciężkich zakażeń *C. canimorsus* wynosi około 30% (9, 11).

MIKROBIOLOGIA

Bakterie z rodzaju *Capnocytophaga* należą do rodziny *Flavobacteriaceae* (1,12). Są to cienkie, gram-ujemne, kapnofilne pałeczki fermentujące glukozę. Nie posiadają wici i charakteryzują się ruchem ślizgowym. Nie wytwarzają spor, ich długość wynosi 2.5-5.7 µm i wykazują pleomorfizm (13). Środowisko wysyczone do 5-10% CO₂ oraz temperatura 37°C stanowią optymalne warunki do wzrostu bakterii. *Capnocytophaga* spp. są bakteriami wymagającymi, wykazującymi powolny wzrost na pożywkach z dodatkiem 5% krwi owczej i agarze czekoladowym. Potrzebują inkubacji w tych warunkach przez co najmniej 5 dni. Nie rosną na podłożu MacConkeya (6,14). Wśród rodzaju *Capnocytophaga* wyróżniamy 7 gatunków bakterii: *C.*

gena, *C. granulosa*, *C. canimorsus*, *C. cynodegmi*. The first five species are found in human oral cavity. They are catalase- and oxidase-negative. Most commonly, they are known as pathogens associated with periodontal disease. *C. canimorsus* and *C. cynodegmi* constitute the normal microbial flora of dogs' and cats' oral cavity. Sucrose and raffinose fermentation tests are negative in *C. canimorsus*, however it is positive in 89% of *C. cynodegmi* (12). *C. canimorsus* requires large amounts of exogenous iron for growth (6).

INFECTION IN HUMANS

C. canimorsus infection most commonly are associated with dog or cat bites (54% of cases), scratches (8,5% of cases) or close contact, e.g. animals licking pre-existing wounds (27% of cases). In about 10% of described cases the source of infection remained unknown (6). In immunocompetent people, infections usually are asymptomatic because of low virulence of the bacteria. Patients with asplenia are at especially high risk of infection (15). Pet owners and people who have occupational association with animals, e.g. veterinarians, animal shelter workers and dog breeders are at high risk of exposure to *C. canimorsus*. Symptomatic infections occur usually in patients with immunosuppression. Higher risk of the infection occurrence is observed among patients with cirrhosis, alcohol abuse and using corticosteroids (1,14,15). Elderly and people over 50 years old are more vulnerable to infection (1,10). Neutropenia, chronic pneumonia, hematopoietic system neoplasms also predispose to infection. Alcohol abuse, asplenia, hemochromatosis, beta-talasemia major and cigarette smoking leads to increased acquisition of iron, which also provides an favourable environment for *C. canimorsus* growth (6). Less frequently mentioned in the literature predisposing conditions to *C. canimorsus* infection include i.a. sickle cell anemia, Hodgkin's lymphoma, hairy cell leukemia, Waldenström macroglobulinemia, chronic obstructive pulmonary disease and renal insufficiency (13). *C. canimorsus* is a catalase-positive bacterium. Due to ability to break down the hydrogen peroxide it can survive in phagocytes. It is also resistant to bactericidal effect of the complement (9,16). It was revealed that only a subset of *C. canimorsus* is dangerous for humans (17). Endotoxin (LPS-lipopolysaccharide) and sialidase are the virulent factors of *C. canimorsus*. Bacteria possess an enzyme complex located on the external membrane which is responsible for acquiring aminosugars, that are necessary for metabolism, from glycoproteins on the surface of animals' cells or, after

ochracea, *C. gingivalis*, *C. haemolytica*, *C. sputigena*, *C. granulosa*, *C. canimorsus*, *C. cynodegmi*. Pierwsze 5 gatunków może zasiedlać jamę ustną człowieka. W testach katalazowych i oksydazowych dają one wynik ujemny. Bakterie te głównie kojarzone są z chorobami przyzębia. *C. canimorsus* oraz *C. cynodegmi* stanowią fizjologiczną florę jamy ustnej psów i kotów (5). *C. canimorsus* i *C. cynodegmi* są katalazo-dodatnie i oksydazo-dodatnie. Test fermentacji sacharozy i rafinozy jest ujemny dla *C. canimorsus*, a w 89% przypadków *C. cynodegmi* dodatni (12). *C. canimorsus* wymagają dużej ilości egzogenego żelaza do wzrostu (6).

ZAKAŻENIE U LUDZI

Zakażenia *C. canimorsus* najczęściej mają związek z ugryzieniami przez psy lub koty (54% przypadków), podrapaniami (8,5% przypadków) lub bliskim kontaktem, np. polizaniem rany przez zwierzę (27% przypadków). W około 10% opisanych przypadków nie znaleziono uchwytne źródła infekcji (6). U osób immunokompetentnych zakażenia przebiegają zwykle bezobjawowo z powodu niskiej wirulencji bakterii. Szczególnie wysokie ryzyko infekcji występuje u pacjentów asplenicznych (15). Najbardziej narażone na zakażenie *C. canimorsus* są osoby mające kontakt ze zwierzętami w swoim gospodarstwie domowym, a także związane zawodowo ze zwierzętami, np. lekarze weterynarii, pracownicy schronisk, hodowcy psów. Zakażenia objawowe występują przeważnie u pacjentów z obniżoną odpornością. Wzrost ryzyka zachorowania obserwuje się u pacjentów z marskością wątroby, nadużywających alkoholu i stosujących kortykosteroidy (1,14, 15). Na infekcje bardziej podatne są osoby starsze, oraz w wieku powyżej 50 lat (1,10). Neutropenia, przewlekłe zapalenie płuc, nowotwory układu hematopoetycznego również predysponują do zakażenia. Jednak aż do 40% infekcji *C. canimorsus* występuje u uprzednio zdrowych osób (10). Nadużywanie alkoholu, asplenia, hemochromatoza, beta-talasemia major i palenie papierosów prowadzi do większego wchłaniania żelaza, co również stwarza sprzyjające warunki do wzrostu *C. canimorsus* (6). Do rzadziej wymienianych w literaturze schorzeń predysponujących do zakażenia *C. canimorsus* należą m.in. anemia sierpowata, chłoniak Hodgkina, białaczka włochatokomórkowa, makroglobulinemia Waldenströma, POCHP, niewydolność nerek (13). *C. canimorsus* jest bakterią katalazo-dodatnią. Dzięki zdolności rozkładu nadtlenu wodoru może przetrwać w fagocytach. Jest także oporna na bakteriobójcze działanie dopełniacza (9,16). Wykazano, że jedynie pewna subpopulacja *C. canimorsus* jest patogenna dla człowieka (17). Czynniki wirulencji *C. canimorsus* jest endotoksyna (LPS-lipopolisacharyd) i sialidaza. Bakteria posiada

invasion, human cells. This virulent factor has a significant impact on the likelihood of complications in patients with alcoholic liver disease in case of *C. canimorsus* infection.

Sialidase, enzyme produced by *C. canimorsus* is responsible for blockage of macrophages' bactericidal abilities and also inhibiting the release of nitric oxide by macrophages stimulated by LPS. It was shown that in 60% of the bacteria during invasion of the organism the enzyme inhibits the phagocytosis and only in 6,5% of the bacteria it inhibits the nitric oxide release (12). Another way that *C. canimorsus* can avoid the immune response is lack of interaction of bacteria with TLR-4 receptor of the invaded organism (1). Down-regulation of the receptors, which could have elicited the immune response in the presence of the pathogen, has also been reported (6). Sialidase complex allows for interaction with phagocytes only if the bacterium remains in direct contact with these cells (12).

SYMPTOMS OF *C. CANIMORSUS* INFECTION

C. canimorsus infection has a wide range of clinical symptoms. Patients, who present to the doctor within 8-12 hours after bite can have only local skin reaction, without signs of infection. During the incubation period (1-7 days) the patients may feel fatigue, abdominal pain and shortness of breath (15). Cellulitis caused by *C. canimorsus* characterizes with redness, pain in the site of the bite, purulent leakage from the wound, which may be accompanied by lymphangitis and focal lymphadenopathy (1,6). Rapid and severe course of infection may occur in patients with immunodeficiencies. In these cases the infection can present as sepsis, meningitis, osteomyelitis, peritonitis, endocarditis, pneumonia or septic arthritis (6,18). Symptoms accompanying meningitis caused by *C. canimorsus* are similar to symptoms in other types of meningitis. They include positive meningeal signs (nuchal rigidity, Kernig's sign, Brudzinski's sign), photophobia and mental confusion (10). One of the differences is a less frequently reported presence of fever in patients with *C. canimorsus* meningitis (32% of patients). Hearing loss in the course of *C. canimorsus* meningitis has also been reported (19). Despite the fact that *C. canimorsus* meningitis occurs more frequently in immunocompromised people, in nearly 37% of the reported cases it occurred in the immunocompetent patients. Mortality rate in meningitis caused by *C. canimorsus* is about 5% (20). Another condition that may be caused by *C. canimorsus*, which occurs usually in patients with a pre-existing myocardial

na błonie zewnętrznej kompleks enzymatyczny odpowiedzialny za pozyskiwanie aminocukrów niezbędnych do metabolizmu z glikoprotein na powierzchni komórek organizmu zwierzęcia, bądź, po inwazji, człowieka. Ten czynnik wirulencji ma istotny wpływ na wzrost prawdopodobieństwa powikłań u pacjentów z chorobą alkoholową wątroby w przypadku ich zakażenia *C. canimorsus* (1, 16).

Sialidaza, enzym wytwarzany przez *C. canimorsus*, odpowiedzialna jest za blokowanie bakteriobójczych właściwości makrofagów, a także hamowanie uwalniania tlenu azotu przez pobudzone LPS makrofagi. Wykazano, że jedynie u 60% bakterii podczas inwazji organizmu enzym ten rzeczywiście blokuje fagocytozę, a tylko u 6,5% blokuje uwalnianie tlenu azotu (12). Kolejnym sposobem unikania odpowiedzi immunologicznej przez *C. canimorsus* jest brak reakcji bakterii z receptorami TLR-4 atakowanego organizmu (1). Stwierdzono, że dochodzi do zmniejszenia liczby receptorów, które mogłyby wywołać reakcję obronną w obecności patogenu (6). Kompleks sialidazy pozwala na oddziaływanie z fagocytami jedynie, gdy bakteria pozostaje w bezpośrednim kontakcie z tymi komórkami (12).

OBJAWY ZAKAŻENIA *C. CANIMORSUS*

Zakażenie *C. canimorsus* ma szerokie spektrum objawów klinicznych. Pacjenci, którzy zgłosili się do lekarza w ciągu 8-12 godzin od ugryzienia mogą mieć jedynie miejscowe zmiany skórne bez objawów stanu zapalnego. W okresie wylegania (1-7 dni) chorzy mogą odczuwać zmęczenie, bóle brzucha, może wystąpić spłycenie oddechu (15). Zapalenie skóry wywołane przez *C. canimorsus* charakteryzuje się zaczerwienieniem, bólem w okolicy ugryzienia, często obecny jest ropny wyciek z rany, może temu towarzyszyć zapalenie naczyń limfatycznych oraz miejscowa limfadenopatia (1, 6). Gwałtowny, ciężki przebieg infekcji może wystąpić u osób z zaburzeniami odporności. Wówczas infekcja może przybrać postać sepsy, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenia kości i szpiku, zapalenia otrzewnej, zapalenia wsierdza, zapalenia płuc lub septycznego zapalenia stawów (6, 18). Objawy towarzyszące zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR) wywołanemu przez *C. canimorsus* są bardzo zbliżone do tych, które występują w bakteryjnych zapaleniach tego typu o innej etiologii. Obejmują one dodatnie objawy oponowe (sztywność karku, objaw Kerniga i Brudzieskiego), fotofobię i splątanie (10). Jedną z różnic jest rzadsze występowanie gorączki u pacjentów z ZOMR wywołanym przez *C. canimorsus* (32% pacjentów). Opisanano również przypadki utraty słuchu w przebiegu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych spowodowanych przez *C. canimorsus* (19). Pomimo, że ZOMR o etiologii *C. canimorsus* występuje częściej u pacjentów z immunosupre-

damage is infectious endocarditis (15). In some cases it can be complicated by paravalvular abscess, fistula, myocardial infarction or myocarditis (1).

The most common cause of death among patients with *C. canimorsus* infection is a septic shock, mortality reaches up to 60% in these cases. Patients over 50 years are more vulnerable to develop septic shock (15). *C. canimorsus* may also cause cholecystitis or be an etiologic agent of paravertebral abscesses (21,22). One of the rare complications of *C. canimorsus* infection is Sweet's syndrome- acute neutrophilic dermatosis with accompanying fever. Skin rash in Sweet's syndrome most frequently is localized on back, neck, extremities and chest (23). Few cases of Waterhouse-Friderichsen's syndrome in the course of *C. canimorsus* sepsis has also been described (6).

DIAGNOSTICS

C. canimorsus shows a slow growth on microbiological media. Cultures are performed on 5% sheep blood or chocolate agar media and incubated for at least 5 days in a temperature of 37°C in environment of 5-10% CO₂. Because of difficult growth in most cases, diagnostic process based on direct detection of *C. canimorsus* in a biological material is usually delayed. Most frequently blood or other body fluids, e.g. cerebrospinal fluid are obtained from a patient as a material for bacterial identification. Less often tissues from the site of the bite are collected. In a blood sample, after centrifugation a buffy coat is obtained, which is examined by Gram stain. Under the microscope multiple gram-negative, extracellular, fusiform rods and several intracellular copies of the same pathogen in almost all of the visible neutrophils (6). This picture in addition to information obtained during medical history may indicate *C. canimorsus* infection (15). Methods of choice and gold standard in detecting *C. canimorsus* infection in humans are molecular tests based on PCR and sequencing (6). Detection of characteristic sequence of the gene coding for 16S rRNA of small ribosomal subunit plays the primary role in this method (13).

szą, to w 37% opisywanych przypadków dotyczyło osób immunokompetentnych. Śmiertelność w ZOMR wywołanych przez *C. canimorsus* wynosi około 5% (20).

Następstwem infekcji *C. canimorsus*, występującym zazwyczaj u pacjentów z wcześniejszymi uszkodzeniami mięśnia sercowego, może być także infekcyjne zapalenie wsierdzia (15). Bywa ono powikłane ropniem okołozastawkowym, przetoką, zawałem lub zapaleniem mięśnia sercowego (1). Najczęstszą przyczyną śmierci u osób z zakażeniem *C. canimorsus* jest wstrząs septyczny, śmiertelność sięga wówczas 60%. Wstrząs septyczny rozwija się najczęściej u pacjentów po 50r.ż. (15).

C. canimorsus może również wywoływać zapalenie pęcherzyka żółciowego, lub być czynnikiem etiologicznym ropni okołokręgosłupowych (21,22). Jednym z rzadkich powikłań zakażenia *C. canimorsus* jest zespół Sweeta- ostre neutrofilowe zapalenie skóry z towarzyszącą gorączką. Wysypka w zespole Sweeta lokalizuje się najczęściej na plecach, szyi, kończynach i klatce piersiowej (23). Opisano również kilka przypadków zespołu Waterhouse'a-Friderichsena w przebiegu posocznicy spowodowanej *C. canimorsus* (6).

DIAGNOSTYKA

C. canimorsus wykazuje powolny wzrost na podłożach mikrobiologicznych. Posiewy wykonuje się na agarze czekoladowym lub na pożywce z dodatkiem 5% krwi owczej. Hodowle inkubowane są przez okres co najmniej 5 dni w temperaturze 37 °C w środowisku wysyconym od 5% do 10% CO₂ (1). Po tym czasie jednak, nie zawsze udaje się otrzymać kolonie. Ze względu na trudną hodowlę w większości przypadków, diagnostyka oparta na bezpośrednim wykryciu *C. canimorsus* w materiale jest zazwyczaj opóźniona. Najczęściej materiałem do badań na obecność patogenu jest krew lub w inne płyny ustrojowe np. płyn mózgowo-rdzeniowy. Dużo rzadziej pobierane są od chorego tkanki z miejsca ugryzienia przez zwierzę. Z próbki krwi obwodowej, po odwirowaniu, otrzymuje się kożuszek leukocyтары, którego rozmaz jest barwiony metodą Grama. W obrazie mikroskopowym obserwuje się wiele Gram ujemnych, zewnątrzkomórkowych, wrzecionowatych pałeczek oraz obecność kilku kopii tych samych patogenów wewnątrz niemal wszystkich widocznych w polu widzenia neutrofilów (6). Taki obraz krwi w połączeniu z informacjami z historii choroby pacjenta może wskazywać na *C. canimorsus* jako czynnik etiologiczny (15). Metodami z wyboru i złotym standardem przy rozpoznawaniu zakażeń *C. canimorsus* u ludzi są badania molekularne oparte na metodzie PCR i sekwencjonowaniu (6). Główną rolę odgrywa tu wykrycie charakterystycznej sekwencji genu kodującego 16S rRNA małej podjednostki rybosomu (13).

TREATMENT

Antibiotic prophylaxis after dog or cat bite in order to prevent the infection is recommended in immunocompromised patients, asplenia, advanced liver disease, edema in the site of the bite, moderate or severe wounds (especially on face and hands) and injuries involving periosteum and articular capsule (1,24). Furthermore, implementing rabies and tetanus prophylaxis should be considered (18). Infections caused by dogs' or cats' bites usually are of mixed etiology, which is the reason why the antibiotic should cover aerobic, anaerobic and facultatively anaerobic bacteria (15,20). It has been established that *Capnocytophaga* spp. are sensitive to penicillins, III generation cephalosporins, carbapenems, clindamycin, doxycycline and chloramphenicol. Most of the strains is also sensitive to macrolides, rifampin and fluorochinolones, however they are considered as resistant to aztreonam, trimethoprim, fosfomicin and aminoglycosides (1,11,15). Amoxicillin with clavulanic acid is the antibiotic which in its antibacterial spectrum includes both aerobic and anaerobic bacteria that are often isolated from bite wounds (24). Alternatively, II generation or III generation cephalosporins with additional anti-anaerobic antibiotic (clindamycin or metronidazole) may be administered. Carbapenems, moxifloxacin or doxycycline may also be used (11,15,24). Dosage, method and route of administration and duration of treatment should be adjusted to the type and extent of infection. Duration of antibiotic therapy in *Capnocytophaga* spp. infections is not clearly defined because of lack of randomized clinical studies. However, based on knowledge about the treatment of other similar infections the following duration of antibiotic administration is recommended:

- meningitis 14-21 days or longer
- infective endocarditis 4-6 weeks
- infection with bone or joint involvement at least 6-8 weeks (1).

SUMMARY

- *C. canimorsus* is considered to be low virulent in healthy people, however in case of occurrence of risk factors, such as: asplenia, long history of alcohol abuse, cirrhosis, immunosuppressive therapy, the infection can have severe consequences.
- *C. canimorsus* should be taken into account as an etiologic factor that may cause sepsis, especially in patients with asplenia.
- In patients in whom shortly after a dog or cat bite symptoms of meningitis occurred, *C. canimorsus* infection should be considered.

LECZENIE

Profilaktyczne podanie antybiotyków po ugryzieniu przez psa lub kota w celu zapobiegnięcia zakażeniu jest wskazana u pacjentów z zaburzeniami odporności, asplenią, zaawansowaną chorobą wątroby, obrzękiem w obrębie zranienia, umiarkowanymi bądź ciężkimi ranami (szczególnie twarzy i dłoni) i obrażeniami, które mogą zajmować okostną lub torebkę stawową (1,24). Ponadto należy rozważyć wdrożenie profilaktyki przeciwko wściekliznie i tężcowi (18). Zakażenia spowodowane ugryzieniami psów lub kotów mają z reguły mieszaną etiologię, dlatego antybiotyk powinien posiadać swoim spektrum przeciwbakteryjnym zarówno bakterie tlenowe, beztlenowe, jak i fakultatywnie beztlenowe (15, 20). Ustalono, że *Capnocytophaga* spp. są wrażliwe na penicyliny, cefalosporyny III generacji, karbapenemy, klindamycynę, doksycyklinę i chloramfenikol. Większość szczepów jest również wrażliwa na makrolidy, rifampinę i fluorochinolony, uważa się natomiast za odporne na aztreonam, trimetoprim, fosfomicynę i aminoglikozydy (1,11, 15). Amoksylicyna z kwasem klawulanowym jest antybiotykiem, który w swoim spektrum przeciwbakteryjnym zawiera zarówno bakterie tlenowe jak i beztlenowe, często izolowane z ran kłasnanych (24). Alternatywnie, można zastosować: cefalosporyny II generacji bądź III generacji z dodatkowym antybiotykiem przeciwko beztlenowcom (klindamycyna lub metronidazol). Można również zastosować karbapenemy, moksyflokscynę lub doksycyklinę (11, 15, 24). Dawkę, sposób podawania antybiotyku i czas trwania leczenia należy dostosować do rodzaju i rozległości zakażenia. Czas trwania antybiotykoterapii w leczeniu zakażeń *Capnocytophaga* spp. nie jest ściśle określony z powodu braku randomizowanych badań klinicznych. Jednak w oparciu o wiedzę na temat leczenia podobnych infekcji zaleca się podawanie antybiotyków:

- w zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych 14-21 dni lub dłużej,
- w infekcyjnym zapaleniu wsierdza 4-6 tygodni,
- w zapaleniu obejmującym kości/stawy długość leczenia wynosi przynajmniej 6-8 tygodni (1).

PODSUMOWANIE

- *C. canimorsus* jest uważana za mało wirulentną u zdrowych ludzi, jednak w przypadku występowania u pacjentów czynników ryzyka: asplenia, wieloletnie nadużywanie alkoholu, marskość wątroby, przyjmowanie leków immunosupresyjnych, zakażenie może mieć poważne konsekwencje.
- *C. canimorsus* należy brać pod uwagę jako czynnik, który może wywołać sepsę, zwłaszcza u pacjentów z asplenią.
- U pacjentów, u których w niedługim odstępie czasu od pogryzienia przez psa lub kota wystąpiły objawy zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych,

- Appropriate, promptly administered antibiotic therapy significantly decreases the risk of complications associated with *C. canimorsus* infection. It is particularly important in patients with coexisting risk factors.
- Local *C. canimorsus* infections after dog or cat bite probably are quite prevalent, however they may be underdiagnosed because of administration of effective empiric antibiotic therapy.

REFERENCES

1. Popiel KY, Vinh DC. 'Bobo-Newton syndrome': An unwanted gift from man's best friend. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2013 Winter;24(4):209-14
2. Bobo RA, Newton EJ. A previously undescribed Gram-negative bacillus causing septicemia and meningitis. *Am J Clin Pathol* 1976; 65: 564-69.
3. Brenner D, Hollis D, Fanning R. *Capnocytophaga canimorsus* sp. Nov. (formerly CDC group DF-2), a cause of septicemia following dog bite, and *C. cynodegmi* sp. Nov., a cause of localized wound infection following dog bite. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 231-35.
4. Pers C, Gahrn-Hansen B, Frederiksen W. *Capnocytophaga canimorsus* septicemia in Denmark, 1982-1995: review of 39 cases. *Clin Infect Dis* 1996 Jul;23(1):71-5. Review.
5. Velculescu V, Velji AM. *Capnocytophaga canimorsus* infection A continuing challenge for clinicians and microbiologists. *Microbial Ecology In Health & Disease* 1998; 10(3-4): 155-157
6. Gaastra W, Lipman LJ. *Capnocytophaga canimorsus*. *Vet Microbiol* 2010 Jan 27;140(3-4):339-46
7. Westwell AJ, Kerr K, Spencer MB, Hutchinson DN. DF-2 infection. *BMJ* 1989 Jan 14;298(6666):116-7.
8. Suzuki M, Kimura M, Imaoka K, Yamada A. Prevalence of *Capnocytophaga canimorsus* and *Capnocytophaga cynodegmi* in dogs and cats determined by using a newly established species-specific PCR. *Vet Microbiol* 2010 Jul 29;144(1-2):172-6.
9. Butler T. *Capnocytophaga canimorsus*: an emerging cause of sepsis, meningitis, and post-splenectomy infection after dog bites. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015 Jul;34(7):1271-80.
10. Le Moal G, Landron C, Grollier G, Robert R, Burucoa C. Meningitis due to *Capnocytophaga canimorsus* after receipt of a dog bite: case report and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2003 Feb 1;36(3):e42-6.
11. Jolivet-Gougeon A, Sixou JL, Tamanai-Shacoori Z, Bonnaure-Mallet M. Antimicrobial treatment of *Capnocytophaga* infections. *Int J Antimicrob Agents* 2007 Apr;29(4):367-73.
12. Mally M, Paroz C, Shin H, Meyer S, Soussoula LV, Schmiediger U, Saillen-Paroz C, Cornelis GR. Prevalence of *Capnocytophaga canimorsus* in dogs and occurrence of potential virulence factors. *Microbes Infect* 2009 Apr;11(4):509-14.
13. Dilegge SK, Edgcomb VP, Leadbetter ER. Presence of the oral bacterium *Capnocytophaga canimorsus* in the tooth plaque of canines. *Vet Microbiol* 2011 May 5;149(3-4):437-45.
14. Dudley MH, Czarnecki LA, Wells MA. Fatal capnocytophaga infection associated with splenectomy. *J Forensic Sci* 2006 May;51(3):664-6
15. Oehler RL, Velez AP, Mizrachi M, Lamarche J, Gompf S. Bite-related and septic syndromes caused by cats and dogs. *Lancet Infect Dis* 2009 Jul;9(7):439-47
16. Mally M, Shin H, Paroz C, Landmann R, Cornelis GR. *Capnocytophaga canimorsus*: a human pathogen feeding at the surface of epithelial cells and phagocytes. *PLoS Pathog* 2008 Sep 26;4(9):e1000164.
17. Renzi F, Dol M, Raymackers A, Manfredi P, Cornelis GR. Only a subset of *C. canimorsus* strains is dangerous for humans. *Emerg Microbes Infect* 2015 Aug;4(8):e48.
18. Griego RD, Rosen T, Orengo IF, Wolf JE. Dog, cat, and human bites: a review. *J Am Acad Dermatol* 1995 Dec;33(6):1019-29.
19. Monrad RN, Hansen DS. Three cases of *Capnocytophaga canimorsus* meningitis seen at a regional hospital in one year. *Scand J Infect Dis* 2012 Apr;44(4):320-4.
20. Gottwein J, Zbinden R, Maibach RC, Herren T. Etiologic diagnosis of *Capnocytophaga canimorsus* meningitis by broad-range PCR. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006 Feb;25(2):132-4.
21. Joswig H, Gers B, Dollenmaier G, Heilbronner R, Strahm C. A case of *Capnocytophaga canimorsus* sacral abscess in an immunocompetent patient. *Infection* 2015 Apr;43(2):217-21
22. Nishioka H, Kozuki T, Kamei H. *Capnocytophaga canimorsus* bacteremia presenting with acute cholecystitis after a dog bite. *J Infect Chemother* 2015 Mar;21(3):215-7
23. Bang B, Zachariae C. *Capnocytophaga canimorsus* sepsis causing Sweet's syndrome. *Acta Derm Venereol* 2001 Jan-Feb;81(1):73-4.
24. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, Hirschmann JV, Kaplan SL, Montoya JG, Wade JC, Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014 Jul 15;59(2):e10-52.

Received: 15.02.2015

Accepted for publication: 18.05.2016

Otrzymano: 15.02.2016 r.

Zaakceptowano do druku: 18.05.2016 r.

Address for correspondence:

Adres do korespondencji:

Monika Król
 Department of Infectious Diseases and Neuroinfections
 Medical University of Białystok
 14 Żurawia Street, 15-540 Białystok, Poland
 Tel.: +48 85 7409514, Fax 85 7409515
 E-mail: mkrol94@gmail.com