

Zuzanna B. Dąbrowska¹, Barbara Symula², Katarzyna Jermakow³

BLOOD INFECTION OF *CAPNOCYTOPHAGA CANIMORSUS* ETIOLOGY FOLLOWING A DOG BITE: CASE REPORT AND REVIEW OF THE AVAILABLE LITERATURE

ZAKAŻENIE KRWI O ETIOLOGII *CAPNOCYTOPHAGA CANIMORSUS* PO POGRYZIENIU PRZEZ PSA – OPIS PRZYPADKU I ANALIZA DOSTĘPNEJ LITERATURY

¹Student Scientific Association of Clinical Microbiology, Wrocław Medical University
Studenckie Koło Naukowe Mikrobiologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

²Microbiological Diagnostics Laboratory, Healthcare Center in Oława, Poland
Pracownia Diagnostyki Mikrobiologicznej, Zespół Opieki Zdrowotnej w Oławie

³Department of Microbiology Wrocław Medical University, Poland
Katedra i Zakład Mikrobiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

ABSTRACT

We present the case of a 71-year-old man who developed sepsis caused by *Capnocytophaga canimorsus* as a result of being bitten by his own dog. Positive blood cultures were obtained, but due to difficulties in determining the bacterial species, the patient was treated empirically with ceftriaxone and levofloxacin. After using the recommended empirical therapy, the patient's condition improved.

Capnocytophaga canimorsus is difficult to identify, among others, due to its long growth time and specific development conditions (capnophiles). These Gram-negative bacilli cause a number of diseases in humans, ranging from infections of the skin and subcutaneous tissue, through peritonitis, to sepsis. The portal of infection with these bacteria is most often a wound caused by an animal bite. Additional risk factors that increase the risk of developing a severe infection and even death include older age, concomitant chronic diseases, and immunosuppression.

Keywords: *infection, dog bite, blood infection, Capnocytophaga canimorsus, identification difficulties*

STRESZCZENIE

Prezentujemy przypadek 71-letniego mężczyzny, u którego w wyniku pogryzienia przez własnego psa rozwinęła się sepsa o etiologii *Capnocytophaga canimorsus*. Udało się uzyskać dodatnie posiewy krwi, ale z uwagi na trudności w ustaleniu gatunku bakterii, pacjent był leczony empirycznie ceftriaksonem z lewofloksacyną. Po zastosowaniu rekomendowanej terapii empirycznej stan pacjenta uległ poprawie.

Capnocytophaga canimorsus sprawia trudności identyfikacyjne między innymi ze względu na długi czas wzrostu oraz specyficzne warunki rozwoju (kapnofile). Te Gram-ujemne pałeczki wywołują u ludzi szereg chorób, począwszy od infekcji skóry i tkanki podskórnej, przez zapalenie otrzewnej, skończywszy na sepsie. Wrotami zakażenia jest najczęściej rana, powstała w wyniku pogryzienia przez zwierzę. Dodatkowe czynniki ryzyka zwiększające ryzyko rozwinięcia ciężkiej infekcji, a nawet zgonu, są starszy wiek, współistniejące choroby przewlekłe, immunosupresja.

Słowa kluczowe: *infekcja, pogryzienie przez psa, zakażenie krwi, Capnocytophaga canimorsus, trudności identyfikacyjne*

INTRODUCTION

Bacteria of the genus *Capnocytophaga* belong to the *Flavobacteriaceae* family. These are Gram-negative, elongated, thin, spindle-shaped bacilli that require a large amount of carbon dioxide in the culture atmosphere for growth and development (capnophilic bacteria) (1). There are seven known species of *Capnocytophaga* bacteria, five of which colonize the human oral cavity, being both components of the microbiome and potential pathogens. Endogenous periodontal diseases of *Capnocytophaga* etiology have been described, especially in patients with diabetes, and in the case of immunosuppression, also disseminated infections, although these are isolated cases worldwide (1-3). The other two species of *Capnocytophaga*, *C. canimorsus* and *C. cynodegmi*, are more likely to cause infections in humans. The current name of the genus was proposed in 1989 by Brenner and comes from the Latin terms: canis – dog and morsus – bite, suggesting infection of wounds caused by the bites of these animals (1). *Capnocytophaga* bacteria physiologically occur in the oral cavity of dogs and cats, constituting the primary species of the microbiome. Due to the increasing number of reported cases of endocarditis caused by *Capnocytophaga canimorsus*, as well as difficulties with laboratory culture, part of the scientific community supports including them in the group of HACEK pathogens (4).

CASE DESCRIPTION

A 71-year-old man came to the Emergency Department after being bitten by his own dog (the dog was vaccinated against rabies). There was a small, shallow wound on the back of his left hand. Blood circulation, innervation, and limb mobility were normal. Tetanus toxoid was administered, and further vaccinations were recommended according to the schedule established by a primary care physician. Based on the history of the animal and the clinical condition of the patient, it was concluded that there is no risk of developing rabies. The patient's wound was treated, a dressing was applied, painkillers were administered, and he was discharged home with instructions for wound hygiene.

Five days after the bite, due to increasing fever and deteriorating health condition, the man was admitted to the Intensive Care Unit of the same hospital. The patient was conscious, fully communicative, without any abnormalities in the neurological examination, and reported anuria. Initial tests revealed low blood pressure (87/60 mmHg), tachycardia (140/min), and increased inflammatory markers (WBC 11.3 thousand/ μ L; CRP 165.6 mg/L; PCT 9.58 ng/mL)

WSTĘP

Bakterie z rodzaju *Capnocytophaga* należą do rodziny *Flavobacteriaceae*. Są to Gram-ujemne, wydłużone, cienkie, wrzecionowate pałeczki, które do namnażania i rozwoju wymagają dużej ilości dwutlenku węgla w atmosferze hodowli (bakterie kapnofilne) (1). Znanych jest siedem gatunków bakterii z rodzaju *Capnocytophaga*, spośród których pięć kolonizuje jamę ustną człowieka, będąc zarówno składnikiem mikrobiomu, jak i potencjalnym patogenem. Opisywane są endogenne choroby przyzębia o etiologii *Capnocytophaga*, szczególnie u pacjentów z cukrzycą, a w przypadku immunosupresji – także infekcje rozsiane, jednak są to pojedyncze przypadki na świecie (1-3). Pozostałe dwa gatunki *Capnocytophaga* – *C. canimorsus* i *C. cynodegmi* zdecydowanie częściej wywołują infekcje u ludzi. Obecna nazwa rodzajowa została zaproponowana w 1989 r. przez Brennera i pochodzi od łacińskich słów: *canis* – pies oraz *morsus* – ugryzienie, sugerując zakażenie ran po pogryzieniu przez psa (1). Bakterie *Capnocytophaga* występują fizjologicznie w jamie ustnej psów i kotów, stanowiąc podstawowe gatunki mikrobiomu. Ze względu na coraz częściej opisywane przypadki zapalenia wsierdza o etiologii *Capnocytophaga canimorsus*, a także trudności z hodowlą w warunkach laboratorium, część środowiska naukowego chciałaby włączyć je do patogenów z grupy HACEK (4).

OPIS PRZYPADKU

Do Szpitalnego Oddziału Ratunkowego zgłosił się 71-letni mężczyzna pogryziony przez własnego psa (pies szczepiony p/wścieklicznie). Na grzbiecie ręki lewej widoczna była niewielka, płytka rana. Ukrwienie, unerwienie i ruchomość kończyny pozostawały prawidłowe. Podano anatoksynę tężcową i zalecono dalsze szczepienia zgodne ze schematem u lekarza POZ. Na podstawie wywiadu odnośnie zwierzęcia oraz stanu klinicznego pacjenta oceniono, iż ryzyko rozwoju wściekliczyny nie występuje. Na SOR opracowano ranę, założono opatrunek, podano leki p/bólowe i wypisano pacjenta do domu z zaleceniem higieny rany.

Po 5 dniach od pogryzienia, z powodu narastającej gorączki i pogarszającego się stanu zdrowia, mężczyzna trafił na Oddział Intensywnej Terapii tego samego szpitala. Pacjent był przytomny, w pełnym kontakcie, bez odchyleń w badaniu neurologicznym, zgłaszał anurię. W badaniach przy przyjęciu stwierdzono: obniżone ciśnienie (87/60 mmHg), tachykardię (140/min), podwyższone parametry zapalne (WBC 11,3 tys/uł; CRP 165,6 mg/L; PCT 9,58 ng/mL) (Ryc. 1 i 2). Pacjent był odwodniony, z wielochorobowością (niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, hiperlipi-

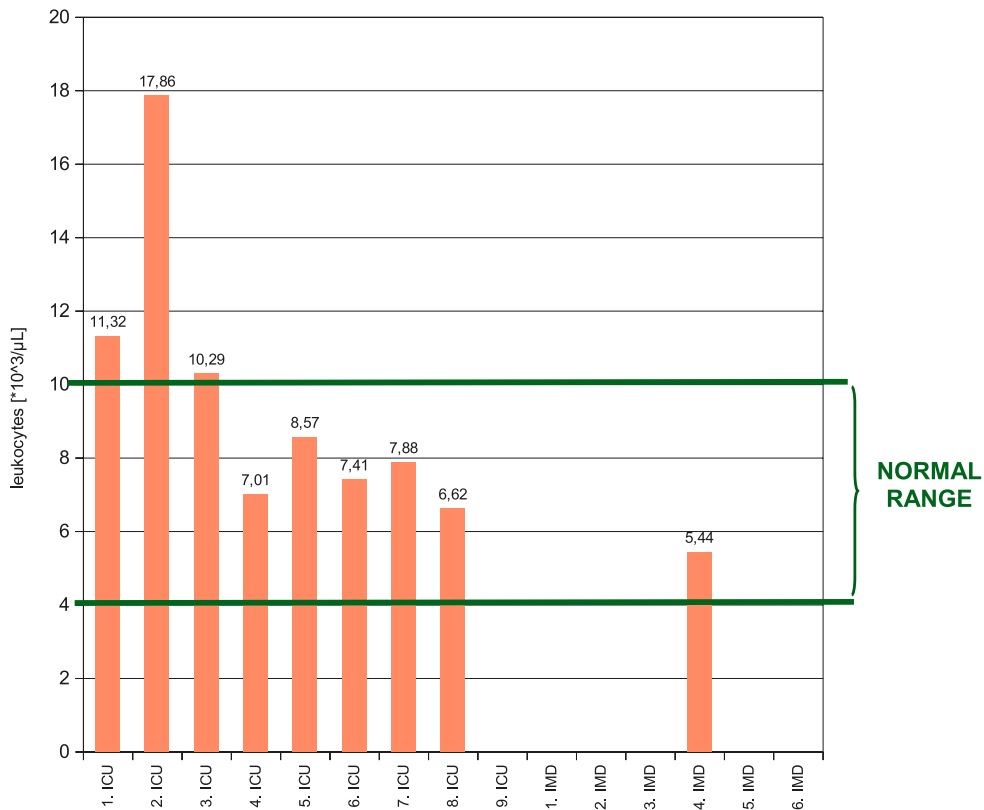


Figure 1. Distribution of leukocytes over subsequent days during the patient’s hospital stay in the Anesthesiology and Intensive Care Unit (ICU) and in the Internal Medicine Department (IMD)

Rycina 1. Rozkład leukocytów w kolejnych dniach pobytu pacjenta w szpitalu na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii oraz na Oddziale Chorób Wewnętrznych

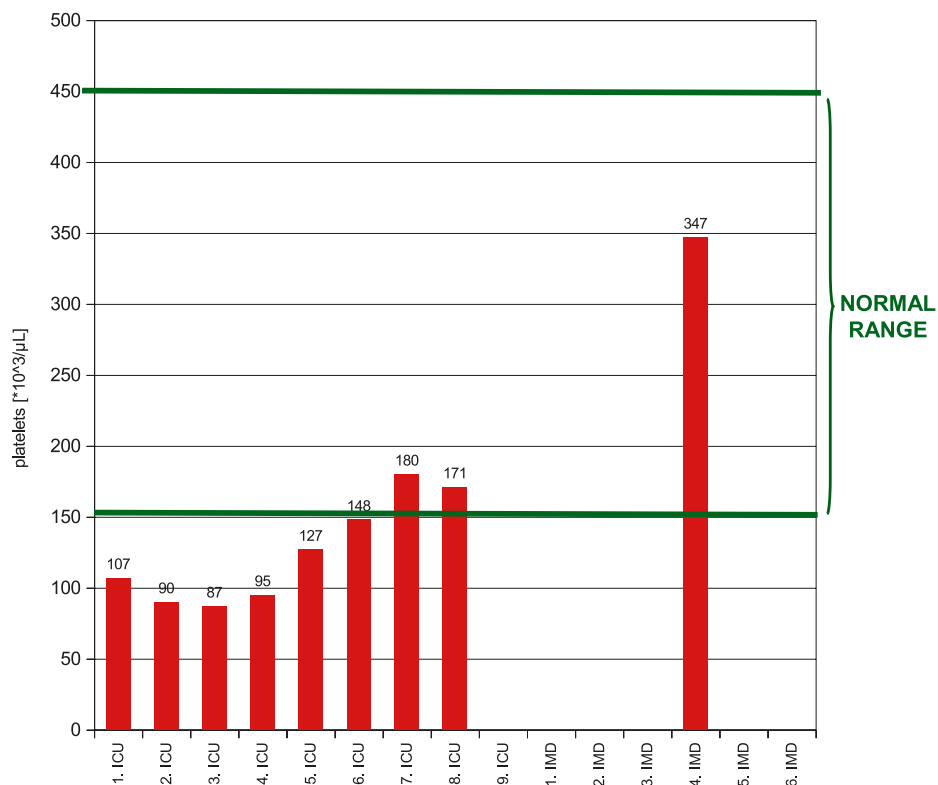


Figure 2. Distribution of Platelets Over Subsequent Days During the Patient’s Hospital Stay in the Anesthesiology and Intensive Care Unit and in the Internal Medicine Department

Rycina 2. Rozkład płytek krwi w kolejnych dniach pobytu pacjenta w szpitalu na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii oraz na Oddziale Chorób Wewnętrznych

(Fig.1 and Fig. 2). The patient was dehydrated and had numerous comorbidities (heart failure, hypertension, hyperlipidemia, ischemic stroke with paralysis, abdominal aortic aneurysm, liver cyst, left kidney stones). Blood and urine samples were collected for culture from various venous sites.

In the following days, the patient's condition deteriorated despite empirical antimicrobial treatment (ceftriaxone 1 g every 12 hours i.v.) (5). Due to worsening respiratory parameters (COVID-19 negative), levofloxacin (750 mg every 24 hours i.v.) was added on the third day of hospitalization. The patient developed circulatory failure but continued spontaneous diuresis. Blood cultures were positive (anaerobic bottle), but identification of the species using classical methods was not successful, as biochemical identification tests suggested Gram-negative cocci (*Neisseria* spp. or *Moraxella* spp.). Meanwhile, microscopic examination of blood samples and Gram-stained cultures revealed thin Gram-negative rods, not cocci. Identification using MALDI-TOF mass spectrometry (Bruker) was decided and on the 11th day of hospitalization, *Capnocytophaga canimorsus* bacilli were identified in all positive blood culture bottles.

Of note, until the bacterial species in the patient's blood was identified, vascular infection was not associated with the bite wound, primarily because the wound showed no signs of infection. In the following days, the inflammation parameters stabilized (Fig. 1 and Fig. 2), therefore intravenous treatment was continued (ceftriaxone + levofloxacin). After 16 days of hospitalization, the patient was discharged home in good general condition.

CHARACTERISTICS OF THE GENUS *CAPNOCYTOPHAGA*

Capnocytophaga bacteria are slow-growing, Gram-negative bacilli that have the ability to survive inside phagocytes, mainly macrophages. This is due to their capacity to produce catalase and oxidase, as well as synthesis of sialidase, which inhibits the bactericidal effect of macrophages (1,4). Interestingly, species that colonize the oral cavity of dogs and cats, such as *C. canimorsus* and *C. cynodegmi*, have the ability to produce catalase and oxidase, while other *Capnocytophaga* species inhabiting the human oral cavity do not produce these enzymes (1). *Capnocytophaga* rods evade the immune response by "hiding" in phagocytes, which either causes no inflammatory response or a weak response (4). The microorganism's adaptation to parasitism is a complex of outer membrane enzymes that enables the uptake of amino sugars from glycoproteins of human cells. This mechanism may result in an increased number of

demia, po udarze niedokrwiennym mózgu z niedowładem, tętniakiem aorty brzusznej, torbielą wątroby, kamcią nerki lewej). Zdecydowano o pobraniu krwi na posiew z różnych naczyń żylnych oraz moczu.

W kolejnych dniach stan pacjenta pogarszał się, pomimo włączenia empirycznego leczenia przeciwdrobnoustrojowego (ceftriakson 1 g co 12 godzin i.v.) (5). Z powodu pogorszenia parametrów oddechowych (test w kierunku COVID-19 ujemny), w 3 dobie hospitalizacji dołączono lewofloksacynę (750 mg co 24 godz. i.v.). Pacjent stał się niewydolny krążeniowo, lecz obecna była diureza własna. Uzyskano dodatnie posiewy krwi (butelka beztlenowa), jednak nie udało się ustalić gatunku bakterii metodami klasycznymi, ponieważ testy identyfikacji biochemicznej wskazywały na Gram-ujemne ziarenkowce *Neisseria* spp. lub *Moraxella* spp. Tymczasem, w preparatach mikroskopowych z próbki krwi oraz z hodowli barwionych metodą Grama, zaobserwowano cienkie Gram-ujemne pałeczki, a nie ziarenkowce. Zdecydowano o zastosowaniu identyfikacji metodą spektrometrii masowej MALDI-TOF (firma Bruker), dzięki której, w 11 dobie hospitalizacji, zidentyfikowano pałeczki *Capnocytophaga canimorsus* ze wszystkich dodatknych butelek z krwią pacjenta.

Warto podkreślić, że aż do dnia ustalenia gatunku bakterii wyhodowanej z krwi pacjenta, nie łączono zakażenia łożyska naczyniowego z raną po pogryzieniu, głównie dlatego, że rana nie wykazywała cech zakażenia. W kolejnych dniach parametry zapalne stabilizowały się (Ryc. 1 i 2), dlatego kontynuowano terapię dożylną (ceftriakson + lewofloksacyna). Po 16 dniach hospitalizacji pacjent w stanie ogólnym dobrym został wypisany do domu.

CHARAKTERYSTYKA RODZAJU *CAPNOCYTOPHAGA*

Bakterie *Capnocytophaga* to wolnorosnące pałeczki Gram-ujemne, które wykazują umiejętność przetrwania wewnątrz fagocytów, głównie makrofagów. Jest to spowodowane zdolnością do wytwarzania katalazy i oksydazy oraz syntezy sialidazy, hamującej bakteriobójcze działanie makrofagów (1,4). Co ciekawe, zdolność wytwarzania katalazy i oksydazy mają gatunki kolonizujące jamę ustną psów i kotów *C. canimorsus*, *C. cynodegmi*, podczas gdy pozostałe gatunki *Capnocytophaga*, zasiedlające jamę ustną człowieka, nie wytwarzają tych enzymów (1). Pałeczki *Capnocytophaga* unikają odpowiedzi immunologicznej „ukrywając się” wewnątrz fagocytów, przez co odpowiedź zapalna nie jest wzbudzana lub jest ona słabo wyrażona (4). Pewnym przystosowaniem drobnoustroju do pasożytnictwa jest kompleks enzymów błony zewnętrznej, który umożliwia pobór aminocukrów z glikoprotein komórek człowieka. Taki mechanizm może skutkować

complications in some patients, e.g. in patients with alcoholic liver disease (1). *Capnocytophaga* rods do not have high nutritional requirements, but their slow growth in laboratory conditions makes their identification difficult (4,6). Optimal growth conditions for *Capnocytophaga* are provided by agar enriched with 5% sheep blood or Casman (chocolate) agar and an atmosphere of 5-10% CO₂ (1,4).

PATHOGENICITY

The most commonly reported infections associated with *Capnocytophaga* are skin and soft tissue infections, as well as cellulitis following animal bites. Occasionally, these infections have further consequences such as peritonitis, cholecystitis, osteomyelitis, and sepsis. Endocarditis with perivalvular abscess, myocarditis, meningitis, paraspinal abscesses, and septic arthritis are also observed. Rare complications of *Capnocytophaga* infections include Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis with fever and rash) and Waterhouse-Friderichsen syndrome in the course of sepsis (1,4).

EPIDEMIOLOGY AND RISK FACTORS

Dogs, and less frequently cats, are carriers of the pleomorphic rods *Capnocytophaga canimorsus* and *C. cynodegmi*. Therefore, a common point of entry for human infection is an animal bite wound and contamination of the wound with saliva. However, for generalized infection to occur, additional risk factors must occur, the most important of which is immunosuppression (1).

Serious generalized *Capnocytophaga canimorsus* infections precede dog/cat bites in 33%-56% of cases (2,4). According to de Boer's study, 89% of individuals had some form of contact with animals before infection (3). Interestingly, men are more susceptible (the male to female ratio is 3.75:1), and the average age is 58 years (3). Risk factors for disseminated infections include comorbidities such as chronic liver disease, asplenia, COPD, renal failure, alcoholism, chronic pneumonia, hematologic malignancies, Hodgkin's lymphoma, hairy cell leukemia, Waldenström's macroglobulinemia, and Echinococcus granulosus infection, which impairs the host's immune response and leads to immunosuppression (1,3,4,6,7).

Additional risk factors for bite wound infection include the extent and depth of tissue damage and the wound's location (hand, foot, face, and genitals) (6). Cases of endocarditis are found in men in 78% of cases, and the average age is 53 years (4). Predisposing factors to *Capnocytophaga* endocarditis include aortic stenosis, atrial myxoma, implanted pacemaker,

wzrostem powikłań u niektórych pacjentów, np. z chorobą alkoholową wątroby (1). Pałeczki *Capnocytophaga* nie mają wysokich wymagań odżywczych, ale ich wzrost w warunkach laboratoryjnych jest powolny, co utrudnia ich identyfikację (4,6). Optymalne warunki wzrostu *Capnocytophaga* zapewnia agar wzbogacony 5% krwią baranią lub agar Casmana (czekoladowy) oraz atmosfera 5-10% CO₂ (1,4).

CHOROBOTWÓRCZOŚĆ

Najczęściej opisywane przypadki zakażeń, w których udowodniono udział *Capnocytophaga*, to infekcje skóry i tkanki podskórnej oraz zapalenie tkanki łącznej po pogryzieniach przez zwierzęta. Czasami obserwowano dalsze konsekwencje tych infekcji w postaci zapalenia otrzewnej, zapalenia pęcherzyka żółciowego, kości, szpiku oraz bakteriemii i sepsy. Obserwowano także: zapalenie wsierdzia z ropniem okołozastawkowym, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, ropnie okołokręgosłupowe czy septyczne zapalenie stawów. Do rzadkich powikłań zakażeń *Capnocytophaga* zaliczamy zespół Sweeta (tj. ostre neutrofilowe zapalenie skóry z gorączką i wysypką) oraz zespół Waterhouse'a-Friderichsena w przebiegu sepsy (1,4).

EPIDEMIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA

Nosicielami pleomorficznych pałeczek *Capnocytophaga canimorsus* i *C. cynodegmi* są psy, rzadziej koty, dlatego wrotami zakażenia człowieka jest najczęściej rana powstała w wyniku pogryzienia przez zwierzę i zaślinienie rany. Jednak aby doszło do uogólnionej infekcji muszą istnieć dodatkowe czynniki ryzyka, z których najistotniejsza jest immunosupresja (1).

Poważne infekcje uogólnione o etiologii *Capnocytophaga canimorsus* są poprzedzone pogryzieniem przez psa/kota w 33%-56% przypadków (2,4). Wg. badań de Boer, 89% osób miało jakikolwiek kontakt ze zwierzęciem przed zakażeniem (3). Co ciekawe, bardziej podatni są mężczyźni (stosunek M:K wynosi 3,75:1) oraz osoby ze średnią wieku wynoszącą 58 lat (3). Do czynników ryzyka infekcji uogólnionych zalicza się współistniejące choroby jak: przewlekłe choroby wątroby, asplenia, POChP, niewydolność nerek, alkoholizm, przewlekłe zapalenie płuc, nowotwory układu hematopoetycznego, chłoniak Hodgkina, białaczka włochatokomórkowa, makroglobulinemia Waldenströma, czy też zarażenie *Echinococcus granulosus*, który powoduje upośledzenie odpowiedzi immunologicznej gospodarza i prowadzi do immunosupresji (1,3,4,6,7). Dodatkowym czynnikiem ryzyka wystąpienia infekcji rany po pogryzieniu jest rozległość i głębokość uszkodzenia tkanek

and audible murmurs (4). According to Zajkowska, as many as 40% of *Capnocytophaga canimorsus* infections occur in previously healthy individuals (1).

SYMPTOMS OF INFECTION AND FATALITY

The symptoms of infection are not specific – skin lesions may be minor or extensive, with fever, fatigue, abdominal pain, and shortness of breath (Table 1). Purulent discharge from the wound, inflammation of the lymphatic vessels, and local enlargement of the lymph nodes may appear around the bite site (1). In meningitis, the patient presents with positive meningeal symptoms, photophobia, and confusion, similar to most cases of meningitis. However, if fever is caused by *C. canimorsus*, fever is less frequently observed (1,3). Meningitis of this etiology should always be considered when meningeal symptoms occur in association with a dog or cat bite. It is worth noting that symptoms in the case of *Capnocytophaga canimorsus* infection appear gradually, after a few days or even up to three weeks after the bite (1,3,4,6,8-15).

Similar cases of infections after dog bites reported in the literature are presented in the table for comparison (6,8-15). In all cases, the etiological factor was *Capnocytophaga canimorsus*, and the wound did not have to be extensive (in one case, infection was suspected after being licked by the animal). The antibiotic therapy used led to recovery in the vast majority of cases (Table 1).

The mortality rate for severe *Capnocytophaga* infections is 30%, but increases to 60% for septic shock. This may be due to the slow growth of the bacteria in laboratory conditions, which makes diagnosis difficult (1-3,6,8-15). In extreme cases, a positive blood culture can only be obtained post-mortem (4,12). The underestimation of the actual number of serious infections caused by *Capnocytophaga* may result from the sensitivity of the bacteria to some antibiotics used in empirical therapy, difficulties in identifying species of rare microorganisms using available identification systems, and the cessation of further blood sample collection for culture when initial samples turn out to be negative (2-4,7).

DIAGNOSTIC CHALLENGES

The diagnostic materials from which *Capnocytophaga* bacilli are most often isolated is venous blood collected for culture, cerebrospinal fluid, or possibly a swab from the tissues surrounding the wound after an animal bite (1,6,8-15). The slow growth of the microorganism (5-7 days) means that despite the use of an atmosphere enriched with 5-10% CO₂ and blood-rich media, these small colonies

oraz umiejscowienie rany (ręka, stopa, twarz i narządy płciowe) (6). Przypadki *endocarditis* opisywano głównie u mężczyzn – 78% przypadków, ze średnią wiekiem wynoszącą 53 lata (4). Zapaleniu wsierdza o etiologii *Capnocytophaga* sprzyjają: stenoza aortalna, śluzak przedsionka, wszczepiony rozrusznik i słyszalne szmery (4). Według Zajkowskiej, do 40% zakażeń *Capnocytophaga canimorsus* występuje u uprzednio zdrowych osób (1).

OBJAWY ZAKAŻENIA I ŚMIERTELNOŚĆ

Objawy zakażenia nie są charakterystyczne – zmiany skórne mogą być zarówno niewielkie jak i rozległe, pojawia się gorączka, zmęczenie, ból brzucha, spłylenie oddechu (Tab.1). W okolicy ugryzienia może pojawić się ropny wyciek z rany, zapalenie naczyń limfatycznych, miejscowa limfadenopatia (1). W przypadku zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych pacjent wykazuje dodatkowo objawy oponowe, fotofobię, zdezorientowanie, jak w przebiegu większości ZOMR, jednak jeśli przyczyną jest *C. canimorsus*, rzadziej obserwowana jest gorączka (1,3). ZOMR o tym podłożu należy rozważyć zawsze, gdy objawy oponowe występują razem z pogryzieniem przez psa lub kota. Warto podkreślić, że objawy w przypadku zakażenia *Capnocytophaga canimorsus*, pojawiają się stopniowo, po kilku dniach lub nawet po 3 tygodniach po pogryzieniu (1,3,4,6,8-15).

Podobne przypadki zakażeń po pogryzieniu przez psa opisywane w literaturze, przedstawiono w tabeli dla porównania (6,8-15). We wszystkich, czynnikiem etiologicznym był szczep *Capnocytophaga canimorsus*, zranienie nie musiało być rozległe (w jednym przypadku podejrzewano zakażenie po polizaniu przez zwierzę), a zastosowana antybiotykoterapia, skutkowała w przeważającej większości wyleczeniem pacjenta (Tab.1).

Śmiertelność w przypadku ciężkich zakażeń o etiologii *Capnocytophaga* wynosi 30%, ale jeśli wystąpi wstrząs septyczny – wzrasta do 60%. Przyczyną tego może być powolny wzrost bakterii w warunkach laboratorium, co utrudnia postawienie diagnozy (1-3,6,8-15). W skrajnych przypadkach dodatni posiew krwi można uzyskać dopiero post mortem (4,12). Niedoszacowanie rzeczywistej liczby ciężkich zakażeń wywołanych przez *Capnocytophaga* może być spowodowane wrażliwością bakterii na niektóre antybiotyki stosowane w terapii empirycznej, trudnościami w ustaleniu gatunku rzadko występujących drobnoustrojów przy pomocy dostępnych systemów identyfikacyjnych oraz rezygnacją z pobierania kolejnych próbek krwi na posiew w przypadku, gdy pierwsze próbki okazały się ujemne (2-4,7).

Table 1. Comparison of clinical cases of *Capnocytophaga canimorsus* infections from the literature (Patients 1-9) with the described case (Patient 10) (6, 8-15)
 Tabela.1. Porównanie przypadków klinicznych zakażeń o etiologii *Capnocytophaga canimorsus* pochodzących z literatury (Pacjenci 1-9) z opisywanym przypadkiem (Pacjent 10) (6,8-15)

	Patient 1 (8)	Patient 2 (9)	Patient 3 (10)	Patient 4 (11)	Patient 5 (12)	Patient 6 (13)	Patient 7 (14)	Patient 8 (15)	Patient 9 (6)	Patient 10
gender/age (in years)	F / 63	M / 41	M / 59	M / 49	F / 80	F / 62	F / 70	M / 43	M / 43	M / 71
event	dog bite, hand	dog bite, left arm	dog bite, right hand	unclear contact with a dog	dog bite, finger of the right hand	dog bite, hand	licked by a dog, no bite	dog bite	dog bite	dog bite, left hand
symptoms	2 days before the first symptoms fever (39.9°C), chills, tachypnoe	2 days before the first symptoms fever (38.4°C), colicky pain in the upper abdomen, headache, dizziness, nausea	3 weeks before the first symptoms fever, pain and swelling in the right knee, cough, sore throat, headache, mucosal congestion, nasal discharge, numerous skin lesions, rash	a few days before the onset of the illness fever (38.9°C), sharp pain in the upper abdomen, diarrhea, vomiting, petechial swelling, bleeding from the mucous membranes of the mouth, numerous flea bites on the body	3 days before hospital admission fever (39.0°C), abdominal pain, progressive drowsiness, cyanosis and purpura on the chest and lower limbs, progressive mental changes	5 days before the first symptoms diarrhea, vomiting, abdominal pain, disorientation, petechiae on the face and trunk	no data fever (39.0°C), chills, slurred speech, altered consciousness (7 points on GCS), headache and fatigue, diarrhea	no data vomiting, tachycardia, diminished sensation and strength in the lower limbs, fulminant purpura	2 days before the first symptoms fever (38.6°C), abdominal pain, nausea, vomiting, fluid in the abdominal cavity, advanced dental caries	5 days before hospital admission fever (39.0°C), tachycardia, tachypnoe, anuria
material / identification method	Positive blood culture, Species identification: MALDI Biotyper	Positive blood culture	Positive blood culture, Negative joint fluid culture	Positive blood culture	Positive blood culture (two days after death)	Positive blood culture, Gene sequencing from blood sample: <i>Capnocytophaga</i> , Species identification: MALDI-TOF	Positive blood culture, Species identification using molecular methods	Positive blood culture	Positive blood culture, Bacterial identification using classical methods, ineffective, Species identification: MALDI-TOF	Positive blood culture, Bacterial identification using classical methods, ineffective, Species identification: MALDI-TOF
treatment	empirical: LVX,(susp. pneumonia), MEM; targeted therapy: SAM + CRO	empirical: CXM + MTR + rabies vaccine + tetanus vaccine + rabies immunoglobulin targeted therapy: TZP then AMC + KLR + CIP	empirical: VAN, then TZP targeted therapy: CRO 6 weeks, then DOX p.o. 6 months	empirical: CTX + MTR targeted therapy: VAN + MEM	empirical: TZP targeted therapy: TZP	empirical: TZP + GM, then LKM, DOX, MEM 14 days	empirical: CXM + MTR targeted therapy: TZP	empirical: AMC + CC (suspected necrotizing fasciitis), then: MEM + CC + AK	empirical: IPM + VAN targeted therapy: IPM later, CC was added (due to dental caries)	empirical: CRO + LVX
patient condition	recovered, but requires hemodialysis (end-stage renal failure)	recovered, no complications	recovered, no complications	death on the 15th day of hospitalization (multisystem organ failure)	death	recovered, no complications	recovered, no complications	recovered	recovered	recovered, no complications

Legend for abbreviations in the table (alphabetically): AK - amikacin, AMC - amoxicillin/clavulanic acid, CC - clindamycin, CIP - ciprofloxacin, CRO - ceftriaxone, CTX - cefotaxime, CXM - cefuroxime, DOX - doxycycline, GCS - Glasgow Coma Scale, GM - gentamicin, IPM - imipenem, KLR - clarithromycin, LKM - linezolid, LVX - levofloxacin, MEM - meropenem, MTR - metronidazole, SAM - ampicillin/sulbactam, TZP - piperacillin/tazobactam, VAN - vancomycin

may be mistakenly missed, especially when other microorganisms also grow in the cultures.

Another diagnostic challenge is species identification. Classic identification tests based on the biochemical activity of the microorganism often make it difficult to differentiate *Capnocytophaga* species and even to correctly determine the genus. These bacteria are often incorrectly identified in biochemical tests as belonging to the genus *Moraxella* spp. or *Neisseria* spp., which contradicts the appearance of colonies on agar and cell morphology in microscopic preparations. To distinguish *C. canimorsus* from *C. cynodegmi*, a sucrose and raffinose fermentation test is necessary, and is positive for *C. cynodegmi* and negative for *C. canimorsus*. In turn, *C. canimorsus* shows a positive arginine dihydrolase test and negative urease, nitrate, and indole test (1,4).

A good method for identifying rare microorganisms is MALDI-TOF mass spectrometry, which, despite the high cost of the equipment, is increasingly available in microbiology laboratories. The MALDI-TOF method is based on the spectrometric analysis of the molecular weight of microbial surface proteins using a laser and requires only a positive culture and a small amount of live bacteria.

TREATMENT

It should be noted that routine prophylactic use of antibiotics after animal or human bites is not recommended unless the source of infection is identified, because the use of antibiotics does not prevent wound infection (5,7).

Polish guidelines recommend antibiotic therapy for the treatment of infected wounds after bite, and the selected treatment regimen depends on the severity of the wound infection (5):

- Oral therapy:
 - Amoxicillin/clavulanic acid 875/125 mg every 12 hours
 - or Doxycycline 100 mg every 12 hours
 - or Cefuroxime 500 mg every 12 hours + Metronidazole 500 mg every 8-12 hours
 - or Moxifloxacin 400 mg every 24 hours
- Intravenous therapy:
 - Piperacillin/tazobactam 4.5 g every 6 hours
 - or Meropenem 1 g every 8 hours or Imipenem 1 g every 6 hours
 - or Moxifloxacin 400 mg every 24 hours
 - or Levofloxacin 750 mg every 24 hours + Metronidazole 500 mg every 8 hours
 - or Ciprofloxacin 400 mg every 12 hours + Metronidazole 500 mg every 8 hours
 - or Cefuroxime 1.5 g every 8 hours + Metronidazole 500 mg every 8 hours

PROBLEMY DIAGNOSTYCZNE

Materiałem diagnostycznym, z którego najczęściej izolowane są pałeczki *Capnocytophaga* to krew żylna pobrana na posiew, płyn mózgowo-rdzeniowy, ewentualnie wymaz z tkanek okolicy zranienia przez zwierzę (1,6,8-15). Wolny wzrost drobnoustroju (5-7 dni) powoduje, że pomimo zastosowania atmosfery wysyczonej 5-10% CO₂ oraz podłoża bogatych w krew, można te drobne kolonie omyłkowo przegapić, szczególnie gdy w posiewach rosną jeszcze inne drobnoustroje.

Kolejnym problemem diagnostycznym jest identyfikacja do gatunku. Przy użyciu klasycznych testów identyfikacyjnych opartych na aktywności biochemicznej drobnoustroju, częste są trudności w różnicowaniu gatunków *Capnocytophaga*, a nawet w prawidłowym ustaleniu rodzaju. Najczęściej bakterie te w testach biochemicznych są mylone z rodzajem *Moraxella* spp. lub *Neisseria* spp., co jest sprzeczne z wyglądem kolonii na agarze i wyglądem komórek w preparatach mikroskopowych. Z kolei, aby odróżnić od siebie *C. canimorsus* i *C. cynodegmi*, należy wykonać test fermentacji sacharozy i rafinozy, który jest dodatni dla *C. cynodegmi*, natomiast ujemny dla *C. canimorsus*. Z kolei *C. canimorsus* wykazuje dodatni wynik testu dla dihydrolazy argininy i ujemny wynik testu dla ureazy, azotanów oraz indolu (1,4).

Dobłą metodą w identyfikacji rzadkich drobnoustrojów jest metoda spektrometrii mas MALDI-TOF, coraz bardziej dostępna w laboratoriach mikrobiologicznych, pomimo wysokiej ceny urządzenia. Metoda MALDI-TOF oparta jest na badaniu spektrometrycznym masy cząsteczkowej białek powierzchniowych drobnoustroju przy pomocy lasera i wymaga jedynie dodatniego posiewu i niewielkiej ilości żywych bakterii.

LECZENIE

Należy podkreślić, że rutynowe stosowanie profilaktyczne antybiotyku po pogryzieniach przez zwierzę czy człowieka nie jest zalecane, jeśli nie zostało zidentyfikowane źródło infekcji, ponieważ stosowanie antybiotyku nie chroni przed zakażeniem rany (5,7)

Polskie rekomendacje zalecają stosowanie antybiotykoterapii w leczeniu zakażonych ran po pogryzieniach i wskazują na zastosowanie wybranego schematu leczniczego, w zależności od ciężkości zakażenia tej rany (5):

- w terapii doustnej:
 - amoksycylina/kwas klawulanowy 875/125 mg co 12 godz.
 - lub doksycyklina 100 mg co 12 godz.
 - lub cefuroksym 500 mg co 12 godz. + metronidazol 500 mg co 8-12 godz.
 - lub moksifloksacylna 400 mg co 24 godz.;

- or Ceftriaxone 1 g every 12 hours + Metronidazole 500 mg every 8 hours
- or Cefotaxime 1-2 g every 6-8 hours + Metronidazole 500 mg every 8 hours

For immunocompromised individuals, a dog or cat bite may have serious consequences, such as significant swelling at the site of injury, disruption of proper tissue oxygenation, infection of muscles, fascia, periosteum, and joint capsules, leading to bacteremia and sepsis. In such cases, a broad-spectrum antibiotic is recommended. The choice of antibiotic for empiric treatment of sepsis depends on identifying the most likely source of the severe infection (5). If sepsis/septic shock results from a necrotizing infection of skin and soft tissue, intravenous treatment should include:

- Vancomycin 15-20 mg/kg every 8-12 hours
- or Linezolid 600 mg every 12 hours + Piperacillin/tazobactam 4.5 g every 6 hours
- or Meropenem 1 g every 8 hours or Imipenem 1 g every 6-8 hours

Capnocytophaga spp. bacteria are sensitive to penicillins, third-generation cephalosporins, carbapenems, doxycycline, and clindamycin. Most strains are also sensitive to macrolides and fluoroquinolones. Penicillins are often the drug of choice (1,2,5). It is worth noting that *Capnocytophaga canimorsus*, which colonizes animals, does not have the ability to produce β -lactamases, unlike other *Capnocytophaga* species (4). These bacteria are naturally resistant to aztreonam, trimethoprim (co-trimoxazole), fosfomicin, and aminoglycosides. Based on treatment regimens for similar serious infections of different etiology, antibiotics are recommended for 21 days for meningitis, 4-6 weeks for endocarditis, and 6-8 weeks for bone or joint infections.

SUMMARY

1. Even small, superficial wounds caused by animal bites can lead to serious infections, especially in immunosuppressed patients due to age or chronic diseases.
2. The main reasons for delays in the identification of this species are the slow growth of *Capnocytophaga canimorsus* in laboratory conditions and its biochemical activity similar to other bacteria.
3. Accurate identification of bacterial species enables effective therapy, facilitates identification of the source of bloodstream infections, and significantly reduces the risk of complications following infections with rare bacteria, such as *Capnocytophaga canimorsus*.

– w terapii dożylniej:

- piperacylina/tazobaktam 4,5 g co 6 godz.
- lub meropenem 1 g co 8 godz. lub imipenem 1g co 6 godz.
- lub moksifloksacyna 400 mg co 24 godz.
- lub lewofloksacyna 750 mg co 24 godz. + metronidazol 500 mg co 8 godz.
- lub ciprofloksacyna 400 mg co 12 godz. + metronidazol 500 mg co 8 godz.
- lub cefuroksym 1,5 g co 8 godz. + metronidazol 500 mg co 8 godz.
- lub ceftriakson 1 g co 12 godz. + metronidazol 500 mg co 8 godz.
- lub cefotaksym 1-2 g co 6-8 godz. + metronidazol 500 mg co 8 godz.

Dla osób z zaburzeniami odporności pogryzienie przez psa lub kota może mieć poważne konsekwencje, w postaci dużego obrzęku w miejscu zranienia utrudniającego prawidłowe natlenienie tkanek, zakażenia obejmującego mięśnie, powięź, okostną, torebkę stawową, prowadząc do rozwoju bakteriemii i sepsy. Wtedy zaleca się podanie antybiotyku o szerokim spektrum działania. Wybór antybiotyku do terapii empirycznej sepsy zależy od ustalenia, co jest najbardziej prawdopodobnym punktem wyjścia tej ciężkiej infekcji (5). Jeśli sepsa/wstrząs septyczny jest konsekwencją zakażenia skóry i tkanki podskórnej i przebiega z wytworzeniem martwicy, w terapii dożylniej zastosowanie ma:

- wankomycyna 15-20 mg/kg co 8-12 godz.
- lub linezolid 600 mg co 12 godz. + piperacylina/tazobaktam 4,5 g co 6 godz.
- lub meropenem 1 g co 8 godz. lub imipenem 1g co 6-8 godz.

Bakterie *Capnocytophaga* spp. wykazują wrażliwość na penicyliny, cefalosporyny III generacji, karbapenemy, doksycyklinę i klindamycynę. Większość szczepów jest wrażliwa również na makrolidy i fluorochinolony. Najczęściej lekiem z wyboru są penicyliny (1,2,5). Co istotne, *Capnocytophaga canimorsus* kolonizująca zwierzęta, nie ma zdolności do produkcji β -laktamaz, tak jak się to zdarza w przypadku innych gatunków *Capnocytophaga* (4). Bakterie te są naturalnie odporne na aztreonam, trimetoprim (ko-trimoksazol), fosfomicynę i aminoglikozydy. Opierając się na schematach leczenia podobnych ciężkich infekcji o innej etiologii, zaleca się stosowanie antybiotyku 21 dni w przypadku zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, 4-6 tygodni w przypadku zapalenia wsierdza, 6-8 tygodni w zakażeniu obejmującym kości lub stawy.

PODSUMOWANIE

1. Nawet niewielkie, powierzchowne rany spowodowane pogryzieniem przez zwierzęta,

REFERENCES

- Zajkowska J, Król M, Falkowski D, Syed N, Kamińska A. *Capnocytophaga canimorsus* - an underestimated danger after dog or cat bite - review of literature. *Przegl Epidemiol* 2016;70(2):289-295.
- Graves D T, Corrêa J D, Silva T A. The Oral Microbiota Is Modified by Systemic Diseases. *J of Dent Res* 2019;98(2):148-156.
- de Boer MG, Lambregts PC, van Dam AP, van 't Wout JW. Meningitis caused by *Capnocytophaga canimorsus*: When to expect the unexpected. *Clin Neurol Neurosurg.* 2007;109:393-398.
- Sandoe J A T *Capnocytophaga canimorsus* endocarditis. *J Med Microbiol* 2004;53:245-248.
- Żukowska A, Hryniewicz W, Ozorowski T, i in. Wybrane zakażenia skóry i tkanek miękkich - Rany związane z ugryzieniami. W: Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu – 2020. Pod redakcją Żukowska A, Hryniewicz W; Warszawa, Narodowy Instytut Leków, 2020; 47-49.
- Dobosz P, Martyna D, Stefaniuk E, Szczypa K, Hryniewicz W. *Capnocytophaga canimorsus* opis przypadku ciężkiej sepsy w wyniku pogryzienia przez psa. *Pol Merkur Lekarski* 2015;39(232):219-222.
- Matulionytė R, Lisauskienė I, Kėkštās G, Ambrozaitis A. Two Dog-Related Infections Leading to Death: Overwhelming *Capnocytophaga canimorsus* Sepsis in a Patient With Cystic Echinococcosis. *Medicina* 2012;48(2):11.
- Sardo S, Pes C, Corona A, Laconi G, Crociani C, Caddori P, et al. The Great pretender: the first case of septic shock due to *Capnocytophaga canimorsus* in Sardinia. A Case report and review of the literature. *J Public Health Res* 2022;11(4):1–9.
- Ahmad S, Yousaf A, Inayat F, Anjum S. *Capnocytophaga canimorsus*-associated sepsis presenting as acute abdomen: do we need to think outside the box? *BMJ Case Rep* 2019;12:e228167. doi:10.1136/bcr-2018- 228167.
- Jordan C S, Minter U, Yarbrough K, Mengden SJ. Urticarial exanthem associated with *Capnocytophaga canimorsus* bacteremia after a dog bite. *JAAD Case Rep* 2016;2(2):98–101.
- Langguth P, Leissner L, Zick G, Fischer A, Stuhlmann-Laiesz C, Salehi Ravesh M, et al. Why Asplenic Patients Should Not Take Care of the Neighbour's Dog? A Fatal Course of *Capnocytophaga canimorsus* Sepsis. *Case Rep Infect Dis* 2018;doi.org/10.1155/2018/3870640
- mogą być przyczyną poważnych infekcji, szczególnie u pacjentów w immunosupresji związanej z wiekiem czy współistniejącymi chorobami przewlekłymi.
- Powolny wzrost pałeczek *Capnocytophaga canimorsus* w warunkach laboratorium oraz aktywność biochemiczna zbliżona do innych bakterii, są głównymi przyczynami opóźnień w identyfikacji tego gatunku.
- Właściwe rozpoznanie gatunku bakterii umożliwia wdrożenie skutecznej terapii, ułatwia ustalenie źródła zakażenia krwi i znacznie zmniejsza ryzyko powikłań po zakażeniu rzadkimi bakteriami jak *Capnocytophaga canimorsus*.
- Mantovani E, Busani S, Biagioni E, Venturelli C, Serio L, Girardis M. Purpura Fulminans and Septic Shock due to *Capnocytophaga Canimorsus* after Dog Bite: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Crit Care* 2018; doi:10.1155/2018/7090268
- Bialasiewicz S, Duarte TPS, Nguyen S H, Sukumaran V, Stewart A, Appleton S et al. Rapid diagnosis of *Capnocytophaga canimorsus* septic shock in an immunocompetent individual using real-time Nanopore sequencing: a case report. *BMC Infect Dis* 2019;24;19(1):660.
- Wilson P J, Kafetz K, Fink D. Lick of death: *Capnocytophaga canimorsus* is an important cause of sepsis in the elderly. *BMJ Case Rep* 2016; doi:10.1136/bcr-2016-215450.
- Killington K, Lee N, Asher R, Farrant O, Stone N. Purpura fulminans secondary to *Capnocytophaga canimorsus* bacteraemia following a dog bite: A case report and review of literature. *Access Microbiol* 2023;doi:10.1099/acmi.0.000505.v3.

Received: 28.04.2024

Accepted for publication: 29.07.2024

Otrzymano: 28.04.2024 r.

Zaakceptowano do publikacji: 29.07.2024 r.

Address for correspondence:

Adres do korespondencji:

Zuzanna Beata Dąbrowska

Studenckie Koło Naukowe Mikrobiologii Klinicznej
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
we Wrocławiu

email: zuzanna.dabrowska@student.umw.edu.pl