

Capnocytophaga canimorsus

– ważny, a mało znany patogen

BEATA TOKARZ-DEPTUŁA, JOANNA ŚLIWA-DOMINIĄK*, MICHAŁ KUBIŚ***,
MATEUSZ ADAMIAK, RYSZARD PISARSKI**, WIESŁAW DEPTUŁA*

Katedra Immunologii, *Katedra Mikrobiologii Wydziału Biologii USz, ul. Felczaka 3c, 71-412 Szczecin

**Instytut Żywnienia Zwierząt i Bromatologii Wydziału Biologii i Hodowli Zwierząt UP, ul. Akademicka 13, 20-950 Lublin

***Student Wydziału Biologii USz

Tokarz-Deptuła B., Śliwa-Dominiak J., Kubiś M., Adamiak M., Pisarski R., Deptuła W.
Capnocytophaga canimorsus: An important but little-known pathogen

Summary

The paper presents the characteristics of the gram-negative *Capnocytophaga* (*C.*) *canimorsus* rod, which mainly occurs in the oral cavity and belongs to the genus *Capnocytophaga*. Among members of the genus *Capnocytophaga* there are five species isolated from the human oral cavity: *C. gingivalis*, *C. ochracea*, *C. sputigena*, *C. granulosa* and *C. haemolytica*, as well as two species isolated from dogs and cats: *C. canimorsus* and *C. cynodegmi*. Human infections with *C. canimorsus* occur usually as a result of bites (54% of cases) and scratches (8.5%) by dogs and cats, although this bacterium is also found in sheep, cattle and rabbits. A small number of *C. canimorsus* infections in humans is due to insufficient diagnostics, because the infection is often mild and does not lead to serious clinical conditions, so that it is often not reported. The diagnosis of a *C. canimorsus* infection is usually made on the basis of a bacterial culture of blood or other body fluids, Gram stain blood smears or by using methods based on molecular examination. The first choice in a *C. canimorsus* infection is systemic antibiotic treatment, which in several countries is recommended for all persons after a dog bite. Prophylactically all healthy pets should be tested for *C. canimorsus*.

Keywords: *Capnocytophaga canimorsus*, dog, cat, oral cavity, human

Na świecie każdego roku miliony ludzi zostaje pogryzionych przez zwierzęta. W Stanach Zjednoczonych Ameryki co najmniej połowa obywateli zostaje ugryziona raz w życiu (14). Aż 90% ugryzień jest spowodowanych przez psy i koty, większość z nich skutkuje niewielkimi ranami, stąd poszkodowani nie szukają pomocy medycznej. Wśród pogryzień są jednak także skaleczenia skomplikowane, prowadzące nawet do zakażeń ogólnoustrojowych. W USA roczny wskaźnik umieralności z tego powodu wynosi 6,7 na 10⁸ osób, chociaż zakłada się, że przyczyną zejść nie zawsze jest infekcja na tle *Capnocytophaga canimorsus* – tj. bakterii będącej główną mikroflorą jamy ustnej u tych zwierząt (14, 16). Według aktualnej systematyki (3), drobnoustrój ten należy do typu *Bacteroidetes*, klasy *Flavobacteria*, rzędu *Flavobacteriales*, rodziny *Flavobacteriaceae*, rodzaju *Capnocytophaga* (*C.*) *sp.*, do którego zaliczanych jest pięć gatunków izolowanych z jamy ustnej ludzi. Są to: *C. gingivalis*, *C. ochracea*, *C. sputigena*, *C. granulosa* i *C. haemolytica* oraz dwa gatunki izolowane od psów i kotów – *C. canimorsus* (łac. *canis* = pies i łac. *morsus* = ugryzienie) i *C. cynodegmi* (2, 14). U 8% kotów i psów z grupy 50 badanych wykaza-

no obecność *Capnocytophaga* (*C.*) (2, 14). Drobnoustrój ten wyhodowano z 26% wymazów pobranych z jamy ustnej psów i 18% pobranych od kotów (autor nie podał liczby zwierząt poddanych badaniu) (4, 14). W badaniach laboratoryjnych wymazów pobranych z jamy ustnej psów wykazano, że aż u 41% psów rejestrowany jest *C. canimorsus* (autor nie podał liczby zwierząt poddanych badaniu) (14). Obecność *C. canimorsus* stwierdzono również aż w 25-30% próbek pobranych z jamy ustnej owiec i bydła, choć autor, tak jak w przypadku badań u psów, nie podał liczby zwierząt poddanych badaniu (35). Udokumentowano też (14, 21), że infekcje ran u ludzi powodowane przez *C. canimorsus* są związane aż w 54% przypadków z ugryzieniami przez psy i koty, w 8,5% przypadków z zadrapaniami przez te zwierzęta lub z bliskim kontaktem z nimi, a w 27% przypadków z lizaniem ran u człowieka przez te zwierzęta. Istotne jest, że zakażenie występujące u ludzi w wielu przypadkach ma przebieg łagodny i często zbliżone jest do klinicznych objawów grypy (14, 30). Stosunkowo mała liczba danych na temat drobnoustroju wynika z faktu małej liczby badań, które go dotyczą, gdyż zakażenia te są trudne do stwierdzenia, ponieważ

w diagnostyce nie stosuje się powszechnie metod biologii molekularnej (14). Przyjmuje się także (14), że tego rodzaju infekcje u ludzi nie są nowe, są bowiem wynikiem m.in. tysiącletniej „więzi” między człowiekiem a psem. Pierwszy przypadek zakażenia ludzi przez *C. canimorsus* zarejestrowano w 1976 r. u osoby z objawami zapalenia opon mózgowych i posocznicy, i określono je jako zakażenie wywołane przez nieokreślone bakterie Gram-ujemne (5, 14). Dzięki poznaniu cech fenotypowych i genotypowych drobnoustroju zakwalifikowano go do bakterii z rodzaju *Capnocytophaga* (*C.*) – bardzo prawdopodobnie *C. canimorsus* (5, 14, 23), a nazwę nadano w 1989 r. (6). W 1977 r. zarejestrowano już 17 przypadków infekcji ludzi, które były spowodowane ugryzieniem przez psy (5, 7, 14, 23). Obecnie zakażenia takie notuje się prawie na całym świecie, w tym w USA, Kanadzie, Australii, Afryce, a także w krajach Europy (14, 23).

Charakterystyka *C. canimorsus*

C. canimorsus jest pałeczką Gram-ujemną, wielkości 1-4 μm , fakultatywnie beztlenową, a także, co ważne, kapnofilną (capnophilic – czyli zarazek „kochający” dwutlenek węgla) (1, 14). Bakteria ma wrzecionowaty lub nitkowaty kształt i jest blisko spokrewniona z *Fusobacterium sp.* i *Bacteroides sp.* (1, 14). Zawartość par zasad G + C w DNA *C. canimorsus*, wynosi 35% (6, 14). Drobnoustrój jest trudny w hodowli ze względu na szczególne wymagania dotyczące składników odżywczych, gdyż do wzrostu wymaga dużych ilości żelaza (6, 14). Na podłożu z krwią (5% krwi owcy w agarze Columbia) rośnie powoli, podobnie jak na agarze czekoladowym z tym, że zawsze w obecności 10% stężenia CO_2 (8, 33). Hodowla na podłożu musi być prowadzona przez co najmniej 5 dni w temperaturze 37°C, choć kolonie mogą nie być widoczne nawet w 7. dniu po posiewie (8, 33). Wykazano, że bakterie te lepiej rosną na agarowych płytkach z krwią konia niż z krwią owcy (14, 30), a ich wzrost jest bardzo dynamiczny, jeżeli w bezpośrednim kontakcie znajdują się komórki ssaków, w tym komórki fagocytyczne, np. granulocyty (13, 14, 24). Kolonie są wielkości końcówki szpilki i w późniejszym czasie stają się większe, wypukłe, gładkie i niehemolityczne, choć posiadają charakterystyczną błyszczącą, rozgałęziającą się krawędź (1, 14). Mają zdolność do ruchu ślizgowego (poślizgu) (1, 14). Przyjmują barwę od różowej do żółtej, choć częściej są koloru żółtego (12, 14). W testach biochemicznych dają wynik dodatni na: katalazę, oksydazę, ONPG (O-nitrofenylo- β -D-galaktozyd), dihydrolazę argininy oraz ujemny na: ureazę, azotany, indol, DNAzę, żelatynę, lizynę i ornitynę (6). Bakterie rodzaju *Capnocytophaga sp.* mogą wykorzystywać różne węglowodany, m.in.: glukozę, dekstran, glikogen, inulinę lub skrobię, jako fermentujące substraty i źródło energii do swych przemian (11, 14). Są odporne na proces fagocytozy makrofagów oraz wykazują zdolność blokowania funkcji tych komórek wobec innych bakterii (14, 26).

Zakażenia *C. canimorsus* zwierząt i ludzi

Na podstawie badań psów i kotów stwierdzono, że tylko 10-15% spowodowanych przez nich ran jest zakażonych *C. canimorsus* (14, 19). Ten stosunkowo mały procent zakażeń psów i kotów *C. canimorsus* utożsamia się z brakiem zgłoszeń i rejestracją przypadków tych infekcji u zwierząt, gdyż rany psów i kotów nawet ze względu na gęstą sierść, bywają niezauważalne. Zakażenie tym zarazkiem jest charakterystyczne nie tylko dla psów i kotów, ale także może dotyczyć królików, u których infekcja prowadzi m.in. do rozległych skrzepów wewnątrznaczyniowych, martwicy skóry i narządów wewnętrznych, głównie nerek oraz nadnerczy, małopłytkowości, niedociśnienia tętniczego, skazy krwotocznej i zaburzeń funkcji nerek (14, 28, 31). W przypadku zakażenia człowieka *C. canimorsus* okres inkubacji od momentu zranienia do wystąpienia pierwszych objawów wynosi 5-7 dni (14, 22). U pacjentów zgłaszających się w ciągu 8-12 godzin po ugryzieniu przez psa miejsca ukąszenia wykazują z reguły jedynie lokalne zmiany. Dopiero w późniejszym czasie rejestruje się widoczne zmiany w postaci ostrego bólu w miejscu ugryzienia, miejscowego zapalenia tkanek, powiększenia węzłów chłonnych i w niektórych przypadkach nacieku ropnego oraz posocznicy (14, 28). W przypadku wystąpienia posocznicy notuje się m.in.: gorączkę (pojawiała się u 78% pacjentów), dreszcze (46%), bóle mięśniowe (31%), głowy (18%) i brzucha (26%), wymioty (31%), biegunkę (26%), złe samopoczucie (26%), a także duszność i dezorientację (23%) (14, 30). U osób z osłabionym układem odpornościowym stwierdzono, że w trakcie zakażenia dochodzi do: zapalenia opon mózgowych, otrzewnej, wsierdzia, płuc, zapalenia stawów, płamicy piorunującej (zespół zaburzeń powodujących krwawienia w tkankach z małych naczyń krwionośnych), wstrząsu i obszernych niewydolności narządowych, w tym zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC), który w 30% przypadków kończy się śmiercią (21, 23, 32). Stwierdzono, że u osób po zabiegu splenektomii występuje nawet 60-krotnie większe ryzyko zgonu spowodowanego posocznicą wywołaną przez *C. canimorsus* (14, 34). Pacjenci dotknięci chorobą wątroby na skutek nadużywania alkoholu (24% przypadków) oraz stosujący kortyzon (3% przypadków), a także z hematologicznymi chorobami nowotworowymi i przewlekłymi schorzeniami płuc, są bardziej podatni na ostry przebieg zakażenia *C. canimorsus* (10, 14, 21). Szczególnie narażeni na zakażenie *C. canimorsus* są hodowcy i właściciele zwierząt domowych oraz lekarze weterynarii. Ci ostatni głównie dlatego, że w czasie ich pracy dochodzi aż w 92% przypadków do ugryzień przez psa i w 81% przez kota, a w 72% do podrapania, głównie przez koty (14, 20). Jak wynika z badań (9, 30, 32), tylko niewielki odsetek poszkodowanych osób zgłasza ten fakt służbom medycznym, a większość infekcji dotyczy osób powyżej 40. roku życia, przy czym stosunek zakażonych mężczyzn do kobiet wynosi 3 : 1.

Diagnostyka, terapia i profilaktyka zakażeń *C. canimorsus*

Rozpoznanie zakażenia *C. canimorsus* u ludzi i zwierząt opiera się głównie na wykonaniu posiewu z krwi i innych płynów ustrojowych, jak np. płynu mózgowo-rdzeniowego, a także posiewu z rany po ugryzieniu (14, 18). W celu wykazania obecności *C. canimorsus* należy z krwi obwodowej zebrać kożuszek tworzący się na granicy między leukocytami a osoczem, następnie wykonać rozmaz z krwi i przeprowadzić barwienie metodą Grama. W obrazie obserwuje się wiele pozakomórkowych Gram-ujemnych pałeczek i kilka wewnątrzkomórkowych kopii tych samych pałeczek, występujących w prawie wszystkich neutrofilach widocznych w obrazie krwi (14, 27). Obraz taki rejestruje się także w przypadku posocznicy u ludzi na tle zakażenia *C. canimorsus* oraz w przypadku splenektomii (14, 17, 28). Metodami z wyboru przy rozpoznawaniu zakażeń *C. canimorsus* u ludzi i zwierząt są też metody oparte na badaniach molekularnych, w tym różne odmiany testów PCR oraz sekwencjonowanie (8, 16, 18, 29). Panna pogląd (6), że mała liczba zakażeń *C. canimorsus* u ludzi notowanych od 1976 r. wynika z niedostatecznej diagnostyki. Infekcja często nie jest zgłaszana, gdyż zakażenie ma łagodny przebieg i nie prowadzi do poważnych stanów klinicznych (6, 14). Często również okres inkubacji po zakażeniu wynosi kilka tygodni, a brak objawów klinicznych powoduje, że przypadki ugryzienia człowieka przez psa lub kota nie są poddawane żadnym obserwacjom. Dopiero przypadki o bardzo ciężkim przebiegu lub gdy leczenie antybiotykami nie przynosi zamierzonych skutków, są poddawane diagnostyce, w tym metodami molekularnymi (14). Antybiotykiem z wyboru stosowanym przy zakażeniu *C. canimorsus* u ludzi i zwierząt jest penicylina G (14, 25). Wykazano, że *C. canimorsus* jest wrażliwy także na: cylastyne, klindamycynę, chloramfenikol, cefalosporyny III generacji, fluorochinolony, erytromycynę, doksycyklinę i metronidazole (9, 14). Rutynowa profilaktyka amoksycyliną z kwasem klawulanowym jest obowiązkowa u pacjentów z obniżoną odpornością oraz w przypadku, gdy w ciągu 8 godzin stan pacjenta pogorszył się (14, 15). Mimo że podawanie antybiotyków zdrowym osobom jest kontrowersyjne, pacjenci po zabiegu usunięcia śledziony i po ugryzieniu przez psa lub w przypadku kontaktu otwartej rany u pacjenta ze śliną psa lub kota, powinni zawsze profilaktycznie przyjmować te leki (14). W niektórych krajach antybiotykoterapia jest zalecana wszystkim osobom po ugryzieniu przez psa (14). W ramach postępowania profilaktycznego wydaje się natomiast niezbędne badanie zdrowych zwierząt domowych w kierunku występowania *C. canimorsus* (14).

Piśmiennictwo

- Andersen H. K., Pedersen M.: Infective endocarditis with involvement of the tricuspid valve due to *Capnocytophaga canimorsus*. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1992, 11, 831-832.
- Bailie W. E., Stowe E. C., Schmitt A. M.: Aerobic bacterial flora of oral and nasal fluids of canines with reference to bacteria associated with bites. J. Clin. Microbiol. 1978, 7, 223-231.

- Bergey D. H., Harrison F. C., Breed R. S., Hammer B. W., Hunton F. M.: Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. Springer, New York 2011.
- Blanche P., Bloch E., Sicard D.: *Capnocytophaga canimorsus* in the oral flora of dogs and cats. J. Infect. 1998, 36, 134-135.
- Bobo R. A., Newton E. J.: A previously undescribed Gram-negative bacillus causing septicemia and meningitis. Am. J. Clin. Pathol. 1976, 65, 564-569.
- Brenner D. J., Hollis D. G., Fanning G. R., Weaver R. E.: *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, 231-235.
- Butler T., Weaver R. E., Ramani T. K. V., Uyeda C. T., Bobo R. A., Ruy J. S., Kohler R. B.: Unidentified gram-negative rod infection. Ann. Intern. Med. 1977, 86, 1-5.
- Ciantar M., Spratt D. A., Newman H. N., Wilson M.: Assessment of five culture media for the growth and isolation of *Capnocytophaga* spp. Clin. Microbiol. Infect. 2001, 7, 158-160.
- Deshmukh P. M., Camp C. J., Rose F. B., Narayanan S.: *Capnocytophaga canimorsus* sepsis with purpura fulminans and symmetrical gangrene following a dog bite in a shelter employee. Am. J. Med. Sci. 2004, 327, 369-372.
- Dire D. J., Hogan D. E., Riggs M. W.: A prospective evaluation of risk factors for infections from dog wounds. Acad. Emerg. Med. 1994, 1, 258-266.
- Fischer L. J., Weyant R. S., White E. H., Quinn F. D.: Intracellular multiplication and toxic destruction of cultured macrophages by *Capnocytophaga canimorsus*. Infect. Immun. 1995, 63, 3484-3490.
- Forlenza S. W.: *Capnocytophaga*: an update. Clin. Microbiol. Newslett. 1991, 13, 89-91.
- Frieling J. T. M., Mulder J. A., Hendriks T., Curfs J. H. A. J., van der Linden C. J., Sauerwein R. W.: Differential induction of pro- and anti-inflammatory cytokines in whole blood by bacteria: effects of antibiotic treatment. Antimicrob. Agents Chemother. 1997, 41, 1439-1443.
- Gaastera W., Lipman L. J. A.: *Capnocytophaga canimorsus*. Vet. Microbiol. 2008, 140, 16-40.
- Goldstein E. F. C.: Bites, [w:] Mandell G. L., Bennett J. E., Dolin R.: Principles of Infectious Diseases. Churchill Livingstone, New York 2005.
- Griego R. D., Rosen T., Orenco I. F., Wolf J. E.: Dog, cat and human bites: a review. J. Am. Acad. Dermatol. 1995, 33, 1019-1029.
- Hicklin H., Verghese A., Alvarez S.: Dysgonic fermentor 2 septicemia. Rev. Infect. Dis. 1987, 9, 884-890.
- Janda M. J., Graves M. H., Lindquist D., Probert W. S.: Diagnosing *Capnocytophaga canimorsus* infections. Emerging Infect. Dis. 2006, 12, 340-342.
- Kolata R. J., Kraut N. H., Johnston D. E.: Patterns of trauma in urban dogs and cats: a study of 1000 cases. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1974, 164, 499-502.
- Landercasper J., Coghill T. H., Strutt P. J., Landercasper B. O.: Trauma and the veterinarian. J. Trauma. 1988, 28, 1255-1258.
- Lion C., Escande F., Burdin J.: *Capnocytophaga canimorsus* infections in human: Review of the literature and cases report. Eur. J. Epidemiol. 1996, 12, 521-533.
- LeMoal 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, 36, 42-46.
- Macrea M. M., McNamee M., Martin T. J.: Acute onset of fever, chills and lethargy in a 36-year-old woman. Chest. 2008, 133, 1505-1507.
- Mally M., Shin H., Paroz C., Landmann R., Cornelis G. R.: *Capnocytophaga canimorsus*: A human pathogen feeding at the surface of epithelial cells and phagocytes. PLoS Pathogens 2008, 4, 515 1-11.
- Meybeck A., Aoum N., Granados D., Pease S., Yeni P.: Meningitis due to *Capnocytophaga canimorsus*: contribution of 16S RNA ribosomal sequencing for species identification. Scand. J. Infect. Dis. 2006, 38, 375-399.
- Meyer S., Shin H., Cornelis G. R.: *Capnocytophaga canimorsus* resists phagocytosis by macrophages and blocks the ability of macrophages to kill other bacteria. Immunobiol. 2008, 213, 805-814.
- Mirza I., Wolk J., Toth L., Rostenburg P., Kranwinkel R., Sieber S. C.: Waterhouse-Friderichsen syndrome secondary to *Capnocytophaga canimorsus* septicemia and demonstration of bacteria by peripheral blood smear. Arch. Pathol. Lab. Med. 2000, 124, 859-863.
- Newton L.: An unusual case of septicemia. N. Z. J. Med. Lab. Sci. 2006, 60, 59-60.
- Overall K. L., Love M.: Dog bites to humans-demography, epidemiology, injury, and risk. J. Am. Vet. Med. Assoc. 2001, 218, 1923-1934.
- Pers C., Gahrn-Hansen B., Frederiksen W.: *Capnocytophaga canimorsus* septicemia in 549 Denmark, 1982-1995: review of 39 cases. Clin. Infect. Dis. 1996, 23, 71-75.
- Piccinnino G., Pallioli E., Sala V.: Clinical and anatomohistological features of experimental infection by DF-2 in rabbits. Path. Res. Pract. 1984, 179, 95-100.
- Sandoe J. A. T.: *Capnocytophaga canimorsus* endocarditis. J. Med. Microbiol. 2004, 53, 245-248.
- Shin H., Mally M., Kuhn M., Paroz C., Cornelis G. R.: Escape from immune surveillance by *Capnocytophaga canimorsus*. J. Infect. Dis. 2007, 195, 375-386.
- Singer D. B.: Post-splenectomy sepsis, [w:] Rosenberg H. S., Bolande R. P.: Perspectives in Pediatric Pathology. T. I. Year Book Medical Publishers, Chicago 1973.
- Westwell A. J., Kerr K., Spencer M. B., Hutchinson D. N.: DF-2 infection. Brit. Med. J. 1989, 298, 116-117.

Adres autora: dr hab. Beata Tokarz-Deptuła prof. USz, ul. Felczaka 3c, 71-412 Szczecin; e-mail: kurp13@univ.szczecin.pl