

Carta al Director

Domingo Fernández Vecilla¹
Felicitas Elena Calvo Muro¹
Francesco Renzi²
José Luis Díaz de Tuesta del Arco¹

Sepsis por *Capnocytophaga canimorsus* en un paciente inmunocompetente

¹Basurto University Hospital. Bilbao (Vizcaya). España.

²University of Namur, Department of Biology, Namur Research Institute for Life Sciences (NARILIS), Research Unit in Biology of Microorganisms (URBM), 61 Rue de Bruxelles, 5000 Namur, Bélgica.

Article history

Received: 20 January 2022; Revision Requested: 26 February 2022; Revision Received: 26 February 2022;
Accepted: 8 March 2021; Published: 26 April 2022

Estimado Editor:

Varón 50 años acudió a urgencias por comenzar hace 24 h con fiebre de hasta 38°C con tiritona, artromialgias y vómitos durante la noche anterior. Como antecedentes médicos de interés destacaba un proceso previo que comenzó 30 días antes con sensación febril intermitente, odinofagia y tos, así como pérdida ponderal de unos 5 kg. Refería tener un perro cachorro como mascota que le arañaba y mordía frecuentemente, sin lesión local previa en los últimos días. Se realizó una radiografía que no mostró condensaciones, ni otras alteraciones. En analítica de sangre destacaban: proteína C reactiva de 102,22 mg/L [0,00 - 5,00 mg/L], procalcitonina de 19,08 ng/mL [0,00 - 0,5 ng/mL], leucocitosis = $33,35 \times 10^3/\mu\text{L}$ [4,50 - 11,00 $\times 10^3$] con neutrofilia = $31,88 \times 10^3/\mu\text{L}$ [2,0 - 5,0 $\times 10^3$], así como dímero D elevado de 5.230 ng/mL [0 - 500 ng/mL]. En este momento, se decidió ingreso con diagnóstico de sepsis de origen incierto para tratamiento antibiótico intravenoso con meropenem 1 g cada 8 horas por vía intravenosa. Durante el ingreso se realizó ecocardiograma transtorácico y transesofágico que no muestran valvulopatías, ni estigmas de endocarditis. El paciente mejoró progresivamente tanto clínica como analíticamente, de modo que fue dado de alta a los 7 días tras finalizar la pauta de antibiótico con meropenem sin presentar sintomatología ninguna. Se realizó un seguimiento por parte de su médico de atención primaria, que confirmó ausencia de signos y síntomas de infección durante los meses siguientes.

En urgencias se extrajo un hemocultivo, cuyos frascos anaerobios (BD BACTEC™ Lytic/10 Anaerobic/F) resultaron positivos a las 40 h. En la tinción de Gram se observaron bacilos Gram-negativos fusiformes. Se hicieron resiembras de los frascos anaerobios a agar brucella con hemina y vitamina K (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA), agar chocolate (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA) y tripticasa soya agar (TSA)

con 5% de sangre de carnero (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA) y se incubaron en anaerobiosis y microaerofilia. Se realizó identificación directa de los frascos mediante espectrómetro de masas MALDI-TOF (desorción/ionización láser asistida por una matriz con detección de masas por tiempo de vuelo, Bruker Daltonics[®]) mediante el protocolo sugerido por Lagacé-Wiens PRS et al, cuyo resultado fue *Capnocytophaga canimorsus* [1]. Entre 4-6 días después, se observó crecimiento en las placas de agar chocolate (BD™, figura 1) y TSA con 5% de sangre de carnero (BD™), confirmándose la identificación de nuevo mediante espectrómetro de masas MALDI-TOF (Bruker Daltonics[®]). Para realizar la tipificación capsular de nuestra cepa,



Figura 1 Crecimiento en placa de agar chocolate (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA) de colonias grisáceas y brillantes tras incubación durante 96h CO₂ al 5%. Se confirmó la identificación de colonias del cultivo como *C. canimorsus* mediante espectrómetro de masas MALDI-TOF.

Correspondencia:
Domingo Fernández Vecilla
Basurto University Hospital. 18 Avenida Montevideo, 48013, Bilbao (Vizcaya). España.
Email: domingofvec@gmail.com

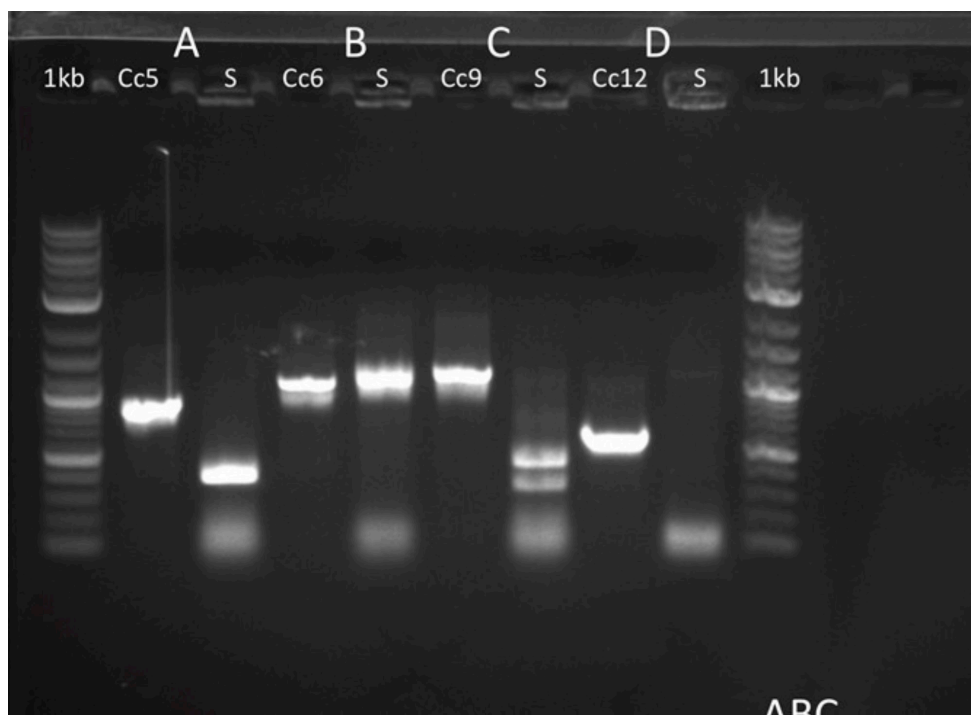


Figura 2 Tipificación capsular por PCR de la cepa de *C. canimorsus* del caso presentado. Detección de las serovares capsulares A a D por PCR. S: cepa de *C. canimorsus* aislada en este estudio; Cc5: *C. canimorsus* cepa 5 serovar A; Cc6: *C. canimorsus* cepa 6 serovar B; Cc9: *C. canimorsus* cepa 9 serovar C; Cc12: *C. canimorsus* cepa 4 serovar D. La cepa *C. canimorsus* que aislamos en este estudio es positiva para PCR ABC (no se muestra en la figura) y B y, por lo tanto, pertenece al serovar capsular B.

el aislado se envió a la "Unidad de Investigación en Biología de Microorganismos" de la Universidad de Namur, en Bélgica. La identificación de *C. canimorsus* se confirmó mediante secuenciación ARNr del gen 16S y la serovariedad capsular se determinó mediante el método de tipificación por PCR desarrollado por Hess E. et al. [2]. Se encontró que la cepa del caso pertenece al serovar capsular B (figura 2). La prueba de susceptibilidad antibiótica se determinó utilizando tiras de gradiente de antibióticos (o E-test[®]) en agar Mueller-Hinton con 5% de sangre de carnero (BD[™]). No hay puntos de corte clínicos específicos para *C. canimorsus* en las guías de interpretación de EUCAST o CLSI. Los resultados de estas pruebas fueron los siguientes: ceftriaxona (CMI <0,064 mg/L), meropenem (CMI 0,003 mg/L), clindamicina (CMI <0,016 mg/L), amoxicilina / ácido clavulánico (CMI <0,016 mg/L) y piperacilina / tazobactam (CMI <0,016 mg/L), considerándose susceptibles en consonancia con los datos descritos en informes anteriores y siguiendo los puntos de corte de PK-PD o de bacilos gramnegativos anaerobios propuestos por EUCAST [3].

C. canimorsus es un bacilo gramnegativo anaerobio facultativo pleomórfico que crece en condiciones de anaerobiosis y microaerofilia, con un tiempo de incubación de 2 a 10 días. Habita la flora orofaríngea de perros y gatos, mayoritariamen-

te. Habitualmente, la infección en humanos de *C. canimorsus* está precedida por lesiones producidas por perros o gatos a través de mordeduras o arañazos. Butler presenta en una revisión de 2015 datos sobre cientos de casos documentados de infecciones por este microorganismo anteriores y posteriores a 1990 en varios países [4]. En el 60% de los casos, la mordedura de un perro ocurrió antes de la enfermedad, mientras que en el 24% hubo otro tipo de contacto con perros como rasguños o contacto con su saliva. Sólo el 3% de los casos se relacionaron con lesiones producidas por gatos. En nuestro caso, el paciente había sufrido numerosos mordiscos por su mascota previamente, pero no en los días previos.

C. canimorsus se diferencia de otros bacilos gramnegativos en la composición de su membrana externa, debido a que presenta un lipooligosacárido, en lugar de un lipopolisacárido. Presenta, además, un polisacárido capsular hecho de las mismas unidades repetidas del antígeno O [5]. Se han descrito hasta la fecha al menos 7 serovares (A, B, C, D, E, L, M) en cepas aisladas de infecciones humanas, siendo los serovares A, B y C los más comunes [6]. Esto podría sugerir que estos serovares son los más virulentos para los seres humanos. El polisacárido capsular podría desempeñar un papel importante en las infecciones producidas por *C. canimorsus* probablemente en su

aparición, lo que confiere protección contra el efecto bactericida del suero, la fagocitosis y los péptidos antimicrobianos catiónicos.

Este microorganismo se puede diferenciar de otras especies de *Capnocytophaga* por pruebas bioquímicas. En nuestro caso sólo la prueba de catalasa fue positiva, aunque *C. canimorsus* suele presentar una reacción positiva de catalasa y oxidasa (como también *C. cynodegmi* y algunas cepas de *C. canis*) a diferencia del resto de especies [7]. Parece que, debido a su lento y fastidioso crecimiento, estas pruebas bioquímicas pueden dar lugar a falsos negativos. En este punto, el espectrómetro de masas MALDI-TOF, así como otras técnicas moleculares (como la secuenciación del ARNr 16S o la secuenciación completa del genoma), podrían ser útiles para acortar el tiempo de identificación de este patógeno antes de su lento crecimiento en cultivos [8].

Las infecciones se producen con más frecuencia en hombres adultos, especialmente inmunodeprimidos, asplénicos o alcohólicos [4]. En determinados casos, la infección puede derivar en complicaciones graves como coagulación intravascular diseminada, meningitis, sepsis fulminante o síndrome de Waterhouse-Friderichsen incluso en pacientes sin antecedentes médicos o inmunocompetentes, como el caso presentado [9, 10].

El tratamiento antimicrobiano de las infecciones por *C. canimorsus* consiste en antibióticos de la familia de los betalactámicos. La prueba de nitrocefina se podría utilizar para determinar cepas productoras de betalactamasas. Clindamicina es otro antibiótico distinto de los betalactámicos muy activos frente a *Capnocytophaga* spp, mientras que presentan resistencia a aminoglucósidos y polimixinas.

En conclusión, cuando un perro o gato muerde, araña o lame a una persona, especialmente población inmunodeprimida, se debe considerar *C. canimorsus* junto con otros microorganismos (que incluyen otras especies de *Capnocytophaga* como *C. cynodegmi* o *C. canis*, así como *P. multocida* y *B. henselae*) como una posible causa de infección y que ocasionalmente produzca consecuencia graves o fatales. Hay que tener en cuenta que *C. canimorsus* tiene un crecimiento más lento que otros microorganismos y requiere unas condiciones especiales de crecimiento.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos enormemente a Francesco Renzi y a la unidad de investigación de biología de microorganismos de la Universidad de Namur de Bélgica por su ayuda y el trato recibido

FINANCIACIÓN

Los autores declaran la no existencia de financiación en relación con el presente artículo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran la no existencia de conflictos de intereses en relación con el presente artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lagacé-Wiens PRS, Adam HJ, Karlowsky JA, Nichol KA, Pang PF, Guenther J, Webb AA, Miller C and Alfa MJ. Identification of blood culture isolates directly from positive blood cultures by use of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry and a commercial extraction system: analysis of performance, cost, and turnaround time. *J Clin Microbiol.* 2012;50:3324–332. Doi: 10.1128/JCM.01479-12
2. Hess E, Renzi F, Koudad D, Dol M, Cornelis GR. Identification of Virulent *Capnocytophaga canimorsus* Isolates by Capsular Typing. *J Clin Microbiol.* 2017;55:1902-1914. doi:10.1128/JCM.00249-17
3. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, version 11.0, 2021. Consultado el 15 de diciembre de 2021. Disponible en: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
4. Butler T. *Capnocytophaga canimorsus*: an emerging cause of sepsis, meningitis, and post-splenectomy infection after dog bites. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34:1271–1280. doi: 10.1007/s10096-015-2360-7
5. Renzi F, Ittig SJ, Sadovskaya I, Hess E, Lauber F, Dol1 M, Shin H, Mally M, Fiechter C, Sauder U, Mohamed Chami M, Cornelis GR. Evidence for a LOS and a capsular polysaccharide in *Capnocytophaga canimorsus*. *Sci. Rep.* 2016;6:38914. Doi: 10.1038/srep38914
6. Renzi F, Hess E, Dol1 M, Koudad D, Carlier E, Ohlén M, Moore E and Cornelis GR. Capsular serovars of virulent *Capnocytophaga canimorsus* are shared by the closely related species *Capnocytophaga canis* and *Capnocytophaga cynodegmi*. *Emerging Microbes & Infections.* 2018;7:124. Doi: 10.1038/s41426-018-0126-x
7. Dorrnsoro I. Género *Capnocytophaga*. Control de calidad de la SEIMC 2001. Consultado el 15 de diciembre de 2021. Available in: http://www.seimc.org/control/revi_Bacte/pdf/Capno.pdf.
8. Bialasiewicz S, Duarte TPS, Nguyen SH, Sukumaran V, Stewart A, Appleton S, Pitt ME, Bainomugisa A, Jennison AV, Graham R, Coin LJM, Hajkovicz K. Rapid diagnosis of *Capnocytophaga canimorsus* septic shock in an immunocompetent individual using real-time Nanopore sequencing: a case report. *BMC Infectious Diseases.* 2019;19:660. Doi: 10.1186/s12879-019-4173-2
9. Mader N, Lührs F, Langenbeck M, Herget-Rosenthal S. *Capnocytophaga canimorsus* - a potent pathogen in immunocompetent humans - systematic review and retrospective observational study of case reports. *Infect Dis.* 2020;52:65-74. doi: 10.1080/23744235.2019.1687933.
10. Cooper JD, Dorion RP, Smith JL. A rare case of Waterhouse-Friderichsen syndrome caused by *Capnocytophaga canimorsus* in an immunocompetent patient. *Infection.* 2015;43(5):599-602. doi: 10.1007/s15010-015-0740-7.