

Capnocytophaga canimorsus-bacteriëmie met perifere necrose

Capnocytophaga canimorsus bacteraemia with peripheral necrosis

T. Severijns¹, J.C. van Westreenen²

Samenvatting

Capnocytophaga canimorsus is een lange, dunne, niet-sporenvormende, traag groeiende gramnegatieve, facultatief anaerobe bacterie en is onderdeel van de orofaryngeale microflora van dieren. Overdracht van dier op mens vindt meestal plaats middels krab- of bijt-wonden van honden of katten, maar kan ook geschieden door alleen contact met dieren. Infectie met *Capnocytophaga canimorsus* heeft een mortaliteit van 31%. Deze hoge mortaliteit is onder andere te verklaren doordat adequate behandeling vaak lang op zich laat wachten aangezien de diagnostiek bemoeilijkt wordt door de trage groei op bloedagar van het micro-organisme. Onderstaande casus benadrukt het belang van een anamnese gericht op dierencontact bij patiënten met sepsis e causa ignota, om zo het diagnostische traject en behandeling te bespoedigen. Bij een eerste vermoeden dient laagdrempelig adequate antibiotische therapie gestart te worden: een β -lactam antibiotica in combinatie met een lactamaseremmer als amoxicilline en clavulaanzuur.

(Tijdschr Infect 2016;11(5):169-74)

Summary

Capnocytophaga canimorsus is a long, thin, non-sporing, slow-growing, Gramnegative, facultative anaerobe micro-organism. It is part of the normal gingival flora of dogs and cats. Transmission of *Capnocytophaga canimorsus* mainly occurs through a bite, scratch or lick from an animal, but even animal contact can cause transmission. Infection with *Capnocytophaga canimorsus* has a mortality of 31%, inter alia due to the delay of diagnosis because of the slow growing characteristics on blood agar of the bacteria. The case reported below emphasises the importance of verifying animal contact in a patient with sepsis e causa ignota, in order to prevent a delay in diagnosis en treatment. If *Capnocytophaga canimorsus* is suspected, treatment with a β -lactam antibiotic in combination with a β -lactamase inhibitor should be started immediately.

Inleiding

Hondenbeten zijn veel voorkomende letsels. Hoewel de gevolgen meestal meevallen, moet men er alert op zijn dat er vele micro-organismen via honden op mensen overgedragen kunnen worden. Overdracht kan amputatie van ledematen of zelfs de dood tot gevolg hebben. Eén van deze micro-organismen is de *Capnocytophaga*

(*C.*) *canimorsus*, met een beschreven mortaliteit tot 31%.¹ Dit is een gramnegatieve bacterie, die deel uitmaakt van de normale orale microflora van zowel mens als dier. Hoewel de meest voorkomende overdracht van dier naar mens plaatsvindt middels een bijt- of krabwond, kan ook enkel diercontact alleen de infectie veroorzaken.²⁻⁴ Vooral

¹ANIOS interne geneeskunde/MDL, Zuyderland Medisch Centrum, Sittard ²internist-intensivist, afdeling Intensive Care, Zuyderland Medisch Centrum, Sittard.

Correspondentie richten aan: mw. T. Severijns, ANIOS interne geneeskunde/MDL, Zuyderland Medisch Centrum locatie Sittard, Dr. H. van der Hoffplein 1, 6162 BG Sittard, tel.nr.: 06 16618434, e-mailadres: tessaseverijns@gmail.com.

Belangenconflict/financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: capnocytophaga canimorsus, hondencontact, necrose, sepsis.

Keywords: capnocytophaga canimorsus, canine contact, necrosis, sepsis.

Ontvangen 3 mei 2016, geaccepteerd 9 september 2016.

bij de laatste groep wordt er differentiaaldiagnostisch vaak niet aan *C. canimorsus* gedacht, waardoor behandeling in veel gevallen (te) laat ingezet wordt. Daarnaast zorgt ook de trage groei van *C. canimorsus* voor een vertraging van de diagnostiek, waardoor herkenning van het klinische beeld des te meer van belang is.⁵ Aan de hand van een patiëntencasus zal geïllustreerd worden dat het bij sepsis e causa ignota van belang is te achterhalen of er contact met dieren is geweest, om zo het diagnostische traject en daarmee het instellen van adequate behandeling te bespoedigen

Casus

Patiënte, een 56 jarige vrouw, meldde zich op de Spoedeisende Hulp (SEH) wegens hevige pijnklachten in haar onderbuik en diarree sinds enkele uren. Ook had zij in de nacht een koude rilling gehad. Haar voorgeschiedenis vermeldde een mammacarcinoom waarvoor zij een curatieve lumpectomie had ondergaan, borstprotheses en een heupprothese rechts. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een acuut zieke, zeer pijnlijvende patiënte met een bloeddruk van 80/60 mmHg met een reguliere polsfrequentie van 105 slagen per minuut en koorts (temperatuur 39,7°C). Verder was zij tachypnoeïsch (22 ademhalingen/minuut) en had zij een saturatie van 92% op de pulseoxymeter met 2L/minuut zuurstof nasaal. Bij lichamelijk onderzoek van het hart, longen en abdomen werden geen bijzonderheden geconstateerd, wel was sprake van dubieuze nierslagpijn beiderzijds. Haar extremiteiten waren koud en bleek. De capillary refill was fors vertraagd, bij overigens goede perifere pulsaties. Er werden geen huidafwijkingen waargenomen.

Het laboratoriumonderzoek toonde minimaal verhoogde inflammatieparameters: CRP 63mg/l [<5] en leukocyten $6,9 \times 10^9/l$ [$4,0-10,0 \times 10^9/l$]. De differentiatie liet $21,66 \times 10^9$ neutrofiële granulocyten per liter zien [$2,00-7,00 \times 10^9/l$], waarvan 13,0% staafkernige granulocyten bedroeg [$<6,0\%$]. Er werden geen Howell Jolie bodies gezien. Er waren milde nierfunctiestoornissen met een kreatinineconcentratie van 104 $\mu\text{mol/l}$ [$55-95$] en een ureumconcentratie van 11,3 mmol/l [$3,5-7,5$]. De leverproefuitslagen waren slechts licht verhoogd: ALAT 51 U/l [<34] en ASAT 75 IU/l [<31], zonder aanwijzingen voor cholestase. De capillaire bloedgasanalyse liet een respiratoir gecompenseerde, metabole lactatacidose zien (lactaat 4,02 mmol/l [$0,5-1,7$]). Verder viel een hypoglykemie van 1,3 mmol/l [$4,0-6,4$] op. Een urinesediment was helaas vervuild, maar toonde geen significante leukocyturie en/of erythrocyturie.

CT-thorax en abdomen met contrast werden verricht, waarmee een aortadissectie uitgesloten werd. Behoudens

evidente infiltratie van het perirenale vetweefsel, zonder gedilateerde pyelocaliciële systemen en/of ureteren, werden geen afwijkingen op de CT gezien. Bloed- en urinekweken, evenals pneumokokken- en legionella-sneltesten werden afgenomen, waarbij de laatste negatief bleken.

Hoewel het klinische beeld niet paste bij een pyelonefritis, werd patiënte gezien de atypische infiltratie van het perirenale vetweefsel en geen aanwijzingen voor een ander focus, toch opgenomen onder de werkdiagnose urosepsis op basis van pyelonefritis. Er werd gestart met ruime vulling en intraveneuze toediening van ceftriaxon en gentamicine, gezien een mogelijke penicilline-allergie. Hydrocortison werd toegediend in verband met shock die onvoldoende reageerde op vulling. Ondanks de ingezette therapie verbeterde de hemodynamiek van de patiënte niet en werd zij overgeplaatst naar de Intensive Care. Hier werd gestart met noradrenaline intraveneus, die na enkele uren volledig afgebouwd kon worden. Toch werd de patiënte geïntubeerd en gestart met anesthetica wegens onhoudbare pijnklachten ondanks hoge doseringen analgetica. In het verdere beloop ontstonden purpura in het gelaat, inclusief tong, op de thorax en het abdomen. De ledematen waren niet aangedaan. Stollingstesten toonden diffuse intravasale stolling (DIS): geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT) 104 sec [$25-34$], fibrinogeen 1,0g/l [$2,0-4,0$] en protrombinetijd (PT) 25,5 sec [$10,0-13,2$] en trombocyten fors gedaald van $169 \times 10^9/l$ naar $67 \times 10^9/l$ in negen uren.

Gezien het ernstige beloop met DIS, werd differentiaaldiagnostisch niet meer alleen gedacht aan een pyelonefritis, maar ook aan een meningokokkensepsis dan wel een groep A hemolytische streptokok, in het bijzonder aan een toxische-shocksyndroom door een *Streptococcus pyogenes*. De antibiotische behandeling werd derhalve verbreed naar meropenem in combinatie met clindamycine. Ondertussen bleek ook dat in de bloedkweken gramnegatieve bacteriën langzaam groeiden, waardoor aan de mogelijkheid van een *C. canimorsus* werd gedacht. In de daaropvolgende dagen daalden de inflammatieparameters gestaag en verbeterde de nierfunctie. De purpura breidden zich verder uit over vrijwel het gehele lichaam, behalve de rug (zie *Figuur 1*). Ter plekke van de purpura vond epidermolysen plaats. Uiteindelijk werden beide onderarmen en voeten necrotisch, en was amputatie van zowel beide handen als voeten onvermijdelijk. Verder waren de forse en moeilijk behandelbare hypoglykemiën opvallend. Bij nadere typering bleek de verwekker inderdaad een *C. canimorsus* te zijn. Omdat de stam niet groeide voor resistentiebepaling, kon er geen antibiogram weergegeven worden. Op wens van de



Figuur 1. Purpera, epidermolysie en necrotische huidlaesies ter plaatse van de neus, de boven- en onderbenen en de handen en voeten.

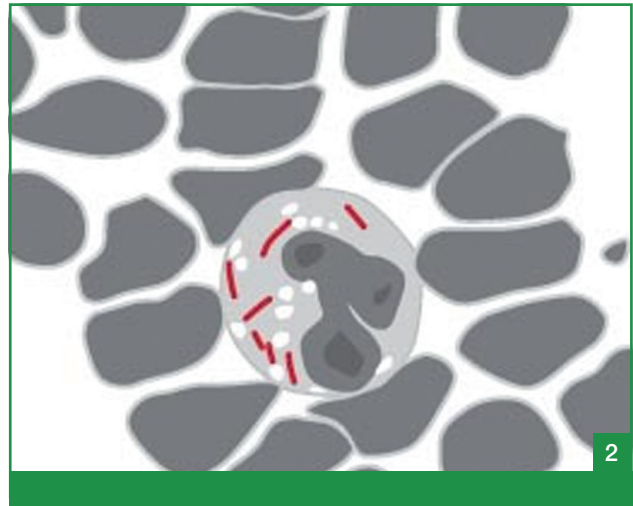
patiënte en haar familie werd er een palliatief beleid ingesteld, wegens onvoldoende kwaliteit van leven bij amputatie van zowel handen als voeten. Kort hierna overleed de patiënte.

Beschouwing

Bij binnenkomst was het klinische beeld passend bij een ernstige sepsis. In eerste instantie werd patiënte opgenomen met de werkdiagnose pyelonefritis met urosepsis, omdat de CT hier aanwijzingen voor liet zien. Gezien de snelle klinische achteruitgang die volgde, het optreden van DIS, fulminante purpura en multi-organafalen, was een pyelonefritis alleen als onderliggende pathofysiologie minder waarschijnlijk. Pas toen er uit de bloedkweken een traag groeiende, gramnegatieve bacterie gevonden werd, werden wij door de microbioloog op het spoor gezet van een mogelijke infectie met *C. canimorsus*. Aanvullende hetero-anamnese leerde dat de patiënte regelmatig het tandsteen van haar hond manueel verwijderde. Waarschijnlijk heeft hier de transmissie van *C. canimorsus* plaatsgevonden. Transmissie anders dan via hondenspeeksel is namelijk uiterst zeldzaam.

Bacteriologie

C. canimorsus is een lange (1-4µm), dunne, niet-sporenvormende, gramnegatieve bacterie (zie *Figuur 2*). Het



Figuur 2. Illustratie van een bloeduitstrijk van een typische gramkleuring van een *Capnocytophaga canimorsus*-infectie (circa 2000 maal vergroot): segmentkernige leukocyt met intracytoplasmatische staafvormige bacteriën.¹³

is een facultatief anaeroob micro-organisme en heeft een CO₂-rijke omgeving (5-10%) nodig om optimaal te groeien.⁶ In 1976 werd *C. canimorsus* als eerst wereldwijd als humaan pathogeen beschreven door Bobo en Newton.⁷ Later werd deze bacterie door de Centers for Disease Control (CDC) ondergebracht onder de zogenaamde Dysgonic Fermenter 2 (DF-2) bacteriën: een verzamelnaam voor langzaam groeiende, fermenterende bacteriën. In 1989 werd de uiteindelijke naam toegekend door Brenner et al, nadat zij de morfologie en de motiliteit van de bacterie nader bekeken hadden.⁸

Besmetting

C. canimorsus maakt deel uit van de orofaryngeale microflora van dieren. De meest bekende dragers zijn honden en katten, waarvan respectievelijk 19% en 21% als drager kunnen worden beschouwd.^{2,9} De internationale variatie rondom deze prevalentiecijfers is echter groot. Zo blijkt dat slechts 1% van de Nederlandse katten drager is, terwijl dat in Japan oploopt tot 57%. Ook andere dieren als paarden, schapen, runderen, konijnen en cavia's kunnen drager zijn.⁹

De meest voorkomende overdracht van dier naar mens vindt plaats middels een bijt- of krabwond, respectievelijk in circa 50% en 10% van de gevallen. In 30% van de gevallen is er echter alleen sprake geweest van een normaal contact met katten en/of honden. In de overige 10% blijft de oorzaak van de besmetting onduidelijk.^{2-4,8} Sinds de ontdekking van *C. canimorsus* als humaan pathogeen in 1976 zijn wereldwijd ongeveer 500 casussen van *C. canimorsus* beschreven. Een recent onderzoek

Tabel 1. Meest voorkomende symptomen van een *Capnocytophaga canimorsus*-infectie.

Sepsis met positieve bloedkweken	46%*
Meningitis	7%*
Shock	6%*
Gastro-intestinale symptomen als buikpijn, opgezette buik en diarree	6%*
Verbruikskoagulopathiën als HUS, DIS en TTP	6%*
Gangreen of noodzakelijke amputatie	4%*
Cardiale klachten	2%*
Mortaliteit in Nederland	13%
* Incidentie op basis van studie Butler et al, 2015 (n=484) ¹¹	

toonde een incidentie van 0,67 per miljoen inwoners in Nederland, en hiermee kan een *C. canimorsus*-infectie als een zeldzame aandoening worden beschouwd.^{1,10}

Symptomen

De incubatietijd varieert van één dag tot vier weken.¹¹ Meestal zijn symptomen al na vijf dagen aanwezig. Uit recent onderzoek van Butler blijkt dat een infectie met *C. canimorsus* het vaakst gekenmerkt wordt door een sepsisbeeld in combinatie met een positieve bloedkweek, eventueel gecompliceerd door een meningitis (zie Tabel 1).¹¹ Gastro-intestinale symptomen als pijn en diarree worden beschreven, soms met negatieve laparotomieën tot gevolg. Ook kunnen cardiale klachten als een myocardinfarct, endocarditis en mycotische aneurysmata tot het klachtenspectrum behoren.^{2,4,11} Tot slot kunnen ook uitingen van verbruikskoagulopathiën als DIS, hemolytisch uremisch syndroom (HUS) en trombocytopenische purpura (TTP) in de vorm van purpura (fulminans) en petechiën voorkomen (circa 50%).⁴ In extreme gevallen kan zelfs gangreen van de extremiteiten optreden, zoals bij de bovenbeschreven casus, waardoor amputatie geïndiceerd kan zijn. De beschreven mortaliteit in Nederland is 13%, en daarmee aanzienlijk lager dan de gemiddelde mortaliteit van 30%.^{8,10}

Differentiaaldiagnostisch moet er bij een septische patiënt met een recente hondenbeet ook gedacht worden aan infecties met onder andere *Pasteurella multocida* en andere *Pasteurella*, capnocytofagen, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus intermedius*, streptokokken, *Eikenella corrodens* en anaeroben.¹²

Risicofactoren

C. canimorsus blijkt met name een pathogeen bij immuungecompromitteerde patiënten. Levercirrhose of een afwezige milt verhogen het risico op een ernstige infectie.^{1,11,13} Ook (iatrogene) onderdrukking van het immuunsysteem door behandeling met corticosteroiden en chemotherapie zijn risicofactoren.^{2,3,4} Opvallend is dat hiv en andere primaire T-cel aandoeningen daarentegen waarschijnlijk geen verhoogd risico te geven op een infectie met *C. canimorsus*.¹¹ In 27-40% van de ziektegevallen ontbreken bovenstaande risicofactoren echter, evenals bij de hierboven beschreven patiënte.³

Diagnostiek

Indien er geen focus kan worden aangetoond bij een septische patiënt, dient besmetting met *C. canimorsus* in de differentiaaldiagnose overwogen te worden, zeker bij de aanwezigheid van krab- of bijt wonden. Bij bovengenoemde patiënte is hier tijdens de initiële anamnese geen aandacht aan besteed, omdat een pyelonefritis als focus van het septische beeld werd beschouwd.

Zoals ook bij onze patiënte, zijn vaak langzaam groeiende, spoelvormige, gramnegatieve staafjes in een bloedkweek de eerste aanwijzing voor een *C. canimorsus*-infectie. Wond- en oogkweken positiveren in de regel niet.¹¹ Kolonies groeien het beste op chocolade- en bloedagar, in een CO₂-rijke omgeving en bij 35-37°C en worden meestal pas na drie tot tien dagen (gemiddeld vier tot vijf dagen) zichtbaar.^{8,14} Een specifieke aanvraag en goede communicatie met de medisch microbioloog zijn van belang wegens deze specifieke eigenschappen van het micro-organisme.²

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bij patiënten met sepsis e causa ignota, dient er een speciële anamnese naar dierencontact, voornamelijk krab- en bijtwonden, verricht te worden.
2. Indien er langzaam groeiende, spoelvormige, gramnegatieve staafjes uit een bloedkweek groeien, dient men differentiaaldiagnostisch aan *Capnocytophaga canimorsus* te denken.
3. Bij een septische patiënt met een recente bijtwond zonder ander focus, dient er gestart te worden met amoxicilline/clavulaanzuur 4dd 1200mg intraveneus om zo naast de *Capnocytophaga canimorsus* ook de anaerobe mengflora van een bijtwond antibiotisch te dekken.

De diagnose kan ook gesteld worden door snellere biochemische testen als matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) of 16S rRNA gene amplification, of middels snelle moleculaire (PCR) methodes.¹⁵

Therapie en preventieve maatregelen

Bij een vermoeden op een infectie met *C. canimorsus* bij een septische patiënte met een krab- en/of bijtwond, dient laagdrempelig adequate antibiotische therapie gestart te worden. *C. canimorsus* is gevoelig voor β -lactam antibiotica.¹⁶ Dit dient bij voorkeur gecombineerd te worden met een β -lactamaseremmer als clavulaanzuur, gezien de grote kans op anaerobe mengflora bij bijt- en/of krabwonden. Amoxicilline/clavulaanzuur 4dd 1200mg intraveneus is daarom een geschikte empirische behandeling.¹⁷ Carbapenems dienen alleen toegediend te worden bij ernstige casuïstiek.^{18,19}

Vaccinaties zijn tot op heden niet mogelijk. Wel kan men als profylaxe direct na een bijt- of krabwond, de wond zo snel mogelijk schoonmaken en desinfecteren. Daarnaast kan er ook profylactisch één week amoxicilline/clavulaanzuur per os worden voorgeschreven bij hoogrisicopatiënten.²

Conclusie

Honden en andere huisdieren kunnen potentieel dodelijke micro-organismen als *C. canimorsus* bij zich dragen. Bij een patiënt met onbegrepen sepsis dient derhalve nagegaan te worden of er recent sprake is geweest van een krab en/of bijtwond, in het bijzonder door honden. Hoewel *C. canimorsus* gevoelig is voor beta-lactam antibiotica dient er bij een vermoeden van *C. canimorsus*-infectie na afname van kweken gestart te worden met amoxicilline/clavulaanzuur 1200mg 4dd intraveneus, om zo ook de anaerobe mengflora van een bijtwond anti-

biotisch te dekken. Ook dient de medischmicrobioloog op de verdenking van *C. canimorsus* geattendeerd te worden, gezien de lange incubatie en de kweekomstandigheden die nodig zijn om het micro-organisme op een kweekbodem aan te tonen.

Referenties

1. Pers C, Gahrn-Hansen B, Frederiksen W. Capnocytophaga canimorsus septicemia in Denmark, 1982-1995: review of 39 cases. Clin Infect Dis 1996;23(1):71-5.
2. Deshmukh PM, Camp CJ, Rose FB, et al. Capnocytophaga canimorsus sepsis with purpura fulminans and symmetrical gangrene following a dog bite in a shelter employee. Am J Med Sci 2004; 327(6):369-72.
3. Anderson CE, Jayawardene SA, Carmichael P. A lick may be as bad as a bite: irreversible acute renal failure. What is your diagnosis? Diagnosis: Acute renal failure secondary to septic shock. Nephrol Dial Transplant 2000;15(11):1883-4.
4. Tierney DM, Strauss LP, Sanchez JL. Capnocytophaga canimorsus mycotic abdominal aortic aneurysm: why the mailman is afraid of dogs. J Clin Microbiol 2006;44(2):649-51.
5. Van Dijk PR, Ham JC, Bloembergen P, et al. Capnocytophaga canimorsus bacteriëmie: niet alleen door een bijtwond. (n.d.). Tijdschrift voor infectieziekten 2013;8(1)22-6.
6. Versalovic J, Carroll KC, Funke G, et al. Manual of Clinical Microbiology. 10th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology, 2011; vol 1, 574-86.
7. Bobo RA, Newton EJ. A previously undescribed gram-negative bacillus causing septicemia and meningitis. Am J Clin Pathol 1976;65:564-9.
8. Lion C, Escande F, Burdin JC. Capnocytophaga canimorsus infections in human: review of the literature and cases report. Eur J Epidemiol 1996;12(5):521-33.
9. Lipman L, Tienhoven N, Gaastra W. The presence of Capnocytophaga canimorsus and Capnocytophaga cynodegmi in companion animals in the Netherlands. Tijdschr Diergeneesk 2011;136(7):490-2.
10. Dam AP, Jansz A. Capnocytophaga canimorsus infections in The Netherlands: a nationwide survey. Clin Microbiol Infect 2011;17(2):312-5.
11. 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(7):1271-80.

12. Oehler RL, Velez AP, Mizrachi M, et al.. Bite-related and septic syndromes caused by cats and dogs. *Lancet Infect Dis* 2009;9(7):439-47.
13. Kleijnen-Grebien B, Boorsma S, Stals FS, et al.. Fatale afloop van een sepsis met *Capnocytophaga canimorsus* na een triviale hondenbeet. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:1882-5.
14. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Elsevier Health Sciences 2014; 2645.
15. Janda JM, Graves MH, Lindquist D, et al. Diagnosing *Capnocytophaga canimorsus* Infections. *Emerg Infect Dis* 2006;12(2):340-2.
16. Bremmelgaard A, Pers C, Kristiansen JE, et al.. Susceptibility testing of Danish isolates of *Capnocytophaga* and CDC group DF-2 bacteria. *APMIS* 1989;97(1):43-8.
17. Wielink G, Koning S, Oosterhout RM, et al. NHG-standaard Bacteriële huidinfecties. *Huisarts en Wetenschap* 2007;9:426-44.
18. Jolivet-Gougeon A, Sixou JL, Tamanai-Shacoori Z, et al. Antimicrobial treatment of *Capnocytophaga* infections. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29(4):367-73.
19. Kim JO, Ginsberg J, McGowan KL. *Capnocytophaga* meningitis in a cancer patient. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15(7):636-7.

**Alle gepubliceerde artikelen kunt u vinden op onze website:
www.aries.nl**

Tevens kunt u daar zoeken naar artikelen die in onze andere tijdschriften zijn gepubliceerd.