

# Bacteriemia y faringoamigdalitis por *Capnocytophaga sputigena* en un paciente pediátrico inmunocomprometido

## Bacteremia and pharyngotonsillitis por *Capnocytophaga sputigena* in an immunocompromised pediatric patient

Aline Larrañaga<sup>1</sup>, Luhan Varas<sup>2</sup>, Paulina Coria<sup>3</sup> y Paz Tabilo<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Programa de subespecialidad de Infectología Pediátrica, Universidad de Chile.

<sup>2</sup>Unidad Trasplante hematopoyéticos, Hospital Luis Calvo Mackenna.

<sup>3</sup>Unidad de Infectología, Hospital Luis Calvo Mackenna.

<sup>4</sup>Servicio de Laboratorio, Unidad de Microbiología, Hospital Luis Calvo Mackenna.

Sin financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Los autores han obtenido el consentimiento informado del paciente para la publicación de imágenes e información personal.

Recibido: 8 de diciembre de 2024 / Aceptado: 7 de mayo de 2025

### Resumen

*Capnocytophaga sputigena* forma parte de la microbiota oral humana, causando infecciones oportunistas en pacientes inmunocomprometidos. Se presenta el caso clínico de un paciente adolescente que, posterior a un trasplante de precursores hematopoyéticos, desarrolló un episodio de neutropenia febril con lesiones faríngeas secundarias a una mucositis. La identificación microbiológica tanto en el cultivo de las lesiones orales, como en la sangre fue *C. sputigena*. El manejo antimicrobiano fue con piperacilina-tazobactam, con una evolución clínica favorable. Se destaca la importancia de la sospecha clínica de agentes bacterianos inhabituales en pacientes inmunocomprometidos con neutropenia febril, mucositis, o fiebre sin foco. Se debe considerar la adecuada toma de muestras clínicas, optimizar los medios de cultivo y prolongar el tiempo de incubación para aumentar el rendimiento de la identificación microbiológica.

**Palabras clave:** *Capnocytophaga* spp; *Capnocytophaga sputigena*; trasplante de precursores hematopoyéticos; neutropenia; faringoamigdalitis; bacteriemia.

### Abstract

*Capnocytophaga sputigena* is part of the human oral microbiota, causing opportunistic infections in immunocompromised patients. A clinical case is presented in a teenager patient who, after a hematopoietic stem cell transplant, developed an episode of febrile neutropenia with pharyngotonsillitis secondary to mucositis. The microbiological identification in both the oral lesions culture and in the blood was *C. sputigena*. Antimicrobial management was with piperacillin-tazobactam, with a favorable clinical evolution. The importance of clinical suspicion of unusual bacterial agents in immunocompromised patients with febrile neutropenia, mucositis or fever without a focus is highlighted. The appropriate collection of clinical samples should be considered, as well as the optimization of culture media and to prolong the incubation time to increase the microbial identification.

**Keywords:** *Capnocytophaga* spp; *Capnocytophaga sputigena*; hematopoietic stem cell transplantation; neutropenia; pharyngotonsillitis; bacteremia.

### Correspondencia a:

Aline Larrañaga

alinejorqueral@gmail.com

## Introducción

El género *Capnocytophaga* spp. corresponde a bacilos gramnegativos, anaerobios facultativos, catalasa positiva, oxidasa negativa, de crecimiento lento y de morfología fusiforme. Fue descrito por primera vez en 1956<sup>1</sup> como un grupo de microorganismos fastidiosos, caracterizados por ser capnofílicos (del griego “kapnos” = humo). Pertenecen a la familia *Flavobacteriaceae*, que incluye hasta la fecha 12 especies, según el Comité Internacional de Sistemática de Procariontes (ICSP, por siglas en inglés): *Capnocytophaga sputigena*, *gingivalis*, *C. granulosa*, *C. haemolytica*, *C. leadbetteri*, *C. ochracea*, *C. periodontitis*, *C. catalasegens*, *C. felis*, *C. canis*, *C. canimorsus* y *C. cynodegmi*<sup>2</sup>. Este género forma parte de la microbiota oral de humanos y algunos animales, donde los más reconocidos como causantes de infecciones zoonóticas tras mordeduras por perro o gato son *C. canis*, *C. canimorsus* y *C. cynodegmi*. Como parte de la microbiota orofaríngea humana se describen *C. ochracea*, *C. gingivalis* y *C. sputigena*<sup>3,4</sup>.

Las infecciones por la especie *C. sputigena* son poco frecuentes. En adultos se asocia a enfermedad periodontal. En pacientes inmunocomprometidos, como oncológicos y con trasplante de precursores hematopoyéticos se considera un patógeno oportunista, en los que se asocia a mucositis y lesiones orales. Puede evolucionar con complicaciones locales (abscesos), en sitios adyacentes (sinusitis, endoftalmítis, osteomielítis) y sistémicas (bacteriemia, neumonía, peritonitis, endocarditis, corioamionitis, entre otras)<sup>4,5</sup>.

Se presenta el caso clínico en un paciente pediátrico que, posterior a un trasplante de precursores hematopoyéticos, evolucionó con una bacteriemia por *C. sputigena* y faringoamigdalitis por el mismo microorganismo.

## Caso clínico

Adolescente de 16 años con antecedentes de un linfoma linfoblástico de estirpe T, por lo que recibió un trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) donante no emparentado de sangre periférica, con acondicionamiento mieloablativo y tratamiento inmunosupresor posterior con ciclosporina y metotrexato. A las 24 h post-TPH presentó una mucositis leve con odinofagia, sin lesiones evidentes en la cavidad oral y con examen físico sin otros hallazgos relevantes. Al cuarto día post-TPH evolucionó con una neutropenia febril (hemograma con Hb 10,7 g/dl, recuento absoluto de neutrófilos 0/mm<sup>3</sup>) y elevación de proteína C reactiva (PCR) hasta 170 mg/L. Se inició tratamiento antimicrobiano con vancomicina y piperacilina-tazobactam, previa toma de hemocultivos. Desde el laboratorio, se informó el crecimiento de

bacilos gramnegativos (Figura 1c) en los hemocultivos aerobios (Bact/Alert® bioMérieux) obtenidos desde el catéter vascular implantable (60 h) y de las dos ramas del catéter venoso central (60 y 64 h; respectivamente). En la tinción de Gram, se describieron como bacilos delgados y fusiformes con tendencia a agruparse. Las muestras fueron sembradas en agar MacConkey, Sabouraud, agar sangre y chocolate. En los dos últimos, hubo crecimiento de un tipo de colonias planas, grisáceas. Fue identificada posteriormente mediante MALDI-TOF (VITEK® MS de bioMérieux) como *C. sputigena*. La muestra del hemocultivo extraído por punción venosa fue negativo. Se realizó estudio de β-lactamasas (disco cefinasa) que fue negativo.

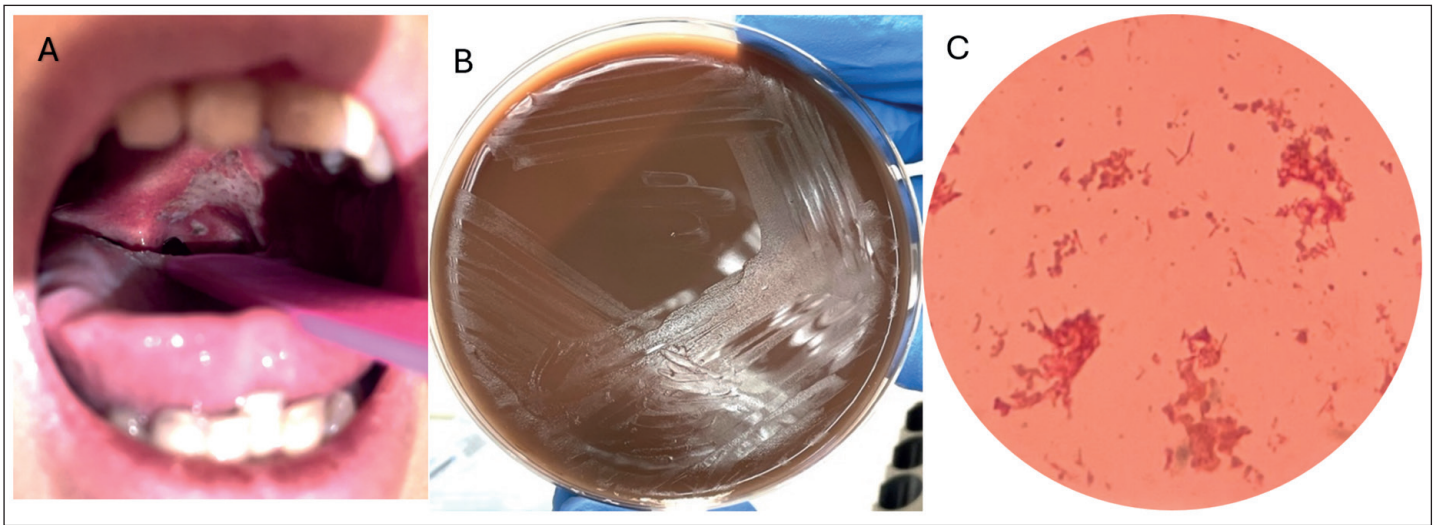
Al sexto día del TPH se pesquisaron placas blanquecinas adheridas con un exudado grisáceo en parches y puntiforme principalmente en faringe (Figura 1a), dolorosas. Se tomó un hisopado de la lesión faríngea para tinción de Gram y cultivo corriente, que fue incubado por 48 h y sembrado en agar sangre, chocolate, MacConkey y caldo infusión cerebro-corazón, con CO<sub>2</sub> atmósfera 6% a 35°C. Además, se solicitaron cultivo de hongos y reacción de polimerasa en cadena (RPC) para VHS 1 y 2 en la lesión que fueron negativos. A las 24 h, las lesiones en cavidad oral evolucionaron con aumento en extensión y aspecto grisáceo. Se planteó nuevamente como diagnóstico diferencial la posibilidad de una infección fúngica invasora (IFI), repitiendo la toma de muestra faríngea (tinción de Gram, cultivo corriente y de hongos). Considerando que tenía aislado en sangre *C. sputigena*, el cultivo en agar chocolate se incubó por cinco días (Figura 1b). A las 96 h de incubación hubo crecimiento de colonias grisáceas, no hemolíticas, aisladas como agente único e identificada mediante MALDI-TOF (VITEK® MS de bioMérieux) como *C. sputigena*.

Además, se solicitó TC de cerebro, cavidades perinales y tórax que se informaron sin hallazgos patológicos y la determinación de galactomananos séricos fueron negativos.

El paciente evolucionó favorablemente, afebril, con PCR a la baja y con hemocultivos de control a las 48 h negativos. Se suspendió vancomicina, completando 10 días de tratamiento con piperacilina-tazobactam.

## Discusión

El potencial patógeno de cada especie *Capnocytophaga* spp. ha sido objeto de investigación, teniendo en común que la infección por estos microorganismos conduce a la pérdida de integridad de la mucosa y disfunción del sistema inmune<sup>5</sup>. En particular para *C. sputigena*, sus lipopolisacáridos activan linfocitos B policlonales con inducción de producción de IL-1 por monocitos periféri-



**Figura 1.** A: Lesiones blanquecinas en el paladar blando y faringe con área grisácea en el borde superior. B: Colonias grisáceas no hemolíticas en agar chocolate. C: Tinción de Gram con bacilos gramnegativos delgados, fusiformes con tendencia a agruparse.

cos humanos. Además, existen estudios de su potencial producción de biopelícula como otro mecanismo de patogenicidad<sup>6</sup>.

A pesar de los escasos casos clínicos publicados, las infecciones por *C. sputigena* pareciera remontarse al siglo XIII donde estudios realizados en “reliquias óseas” de Luis IX de Francia en 1270, quien padecía de escorbuto, postulan un posible rol de *C. sputigena* en su desenlace fatal<sup>7</sup>.

*Capnocytophaga sputigena* se ha aislado desde el surco gingival y placa dental supragingival, siendo responsable de enfermedad periodontal en hospederos inmunocompetentes, que pudiese manifestarse como mucositis, gingivitis, periodontitis y glositis<sup>8</sup>. También se ha demostrado su presencia en la cavidad oral en niños con cáncer sometidos a quimioterapia y trasplante de precursores hematopoyéticos, asociado a mucositis y úlceras orales<sup>6,8</sup>.

En pacientes inmunocomprometidos se describen complicaciones locales como faringoamigdalitis, absceso periodontal, fistulas palatinas, sinusitis crónica y complicaciones a distancia como bacteriemia, infecciones de sistema nervioso central, endocarditis, neumonía, pleuroneumonía, empiema, osteomielitis, espondilitis, endoftalmítis y abscesos en diferentes localizaciones como abdomen e iliopsoas, entre otros. Del punto de vista clínico, lo más característico es la mucositis en cavidad oral que se presenta con dolor local intenso y fiebre, aunque se debe considerar otros síntomas como malestar general, mialgias, vómitos, dolor abdominal, disnea, cefalea, entre otros, según el órgano afectado<sup>9</sup>.

Si bien las bacteriemias por *Capnocytophaga* spp. son poco frecuentes, se han identificado como agente causal

en 0,5-3% de las bacteriemias en pacientes oncológicos, siendo *C. ochracea* la más prevalente<sup>10</sup>. En términos generales y a partir de una revisión de una serie de casos, las bacteriemias por *Capnocytophaga* spp. en pacientes oncológicos no presentan mayores complicaciones ni afectación de otros órganos, teniendo una respuesta clínica favorable al tratamiento antimicrobiano, tal como en el caso clínico presentado<sup>11</sup>.

La identificación de especies de *Capnocytophaga* spp. mediante métodos fenotípicos convencionales es un desafío microbiológico debido a que para su crecimiento requiere condiciones mejoradas en concentración de dióxido de carbono (5-10%), no se desarrolla en agar McConkey y rara vez se aíslan de muestras clínicas<sup>12</sup>. Por otro lado, las colonias de *Capnocytophaga* spp. en agar sangre son muy pequeñas a las 24 h de incubación a 37°C y en muestras de hemocultivos pueden ser difíciles de distinguir por presentar una tinción débil. Además, el crecimiento en los hemocultivos es lento, como en nuestro caso que fue positivo después de 60 h de incubación. Considerando el antecedente de una bacteriemia por *C. sputigena*, la búsqueda dirigida y con mayor tiempo de incubación de la muestra faríngea probablemente hizo la diferencia en lograr la identificación del microorganismo.

Las pruebas moleculares actuales, como la RPC y la secuenciación del gen ARNr 16S, son métodos diagnósticos sensibles y específicos en la identificación y diferenciación de las especies de *Capnocytophaga*. Los sistemas comerciales de MALDI-TOF MS pueden identificar de manera confiable *C. sputigena*, y la tarjeta VITEK® 2 ID-NH también se puede utilizar para la discriminación a nivel de género<sup>12</sup>.

En relación a la susceptibilidad antimicrobiana, no existen puntos de corte para la interpretación de concentración inhibitoria mínima (CIM) para *Capnocytophaga* spp. tanto en *Clinical & Laboratory Standards Institute* (CLSI) como en *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST)<sup>12,14</sup>. Algunos estudios han utilizado puntos de corte para anaerobios y otros para microorganismos del grupo HACEK (*Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* y *Kingella*) para inferir susceptibilidad de *Capnocytophaga* spp. a los antimicrobianos. Diversos estudios reportan sensibilidad a clindamicina, linezolid, tetraciclinas, carbapenémicos y combinaciones con inhibidores de  $\beta$ -lactamasas, y resistencia a polimixinas, con CIM variable para aminoglucósidos, cefalosporinas, macrólidos y fluoroquinolonas<sup>6,12</sup>. Se ha descrito hasta 80% de producción de  $\beta$ -lactamasas, incluidas  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) como *bla*<sub>CRxA2</sub> y *bla*<sub>CRxA3</sub> y más recientemente identificada en *C. sputigena*  $\beta$ -lactamasa *bla*<sub>CSP-1</sub> con resistencia para amoxicilina, cefotaxima y ceftazidima<sup>5,15</sup>. Junto con *Prevotella*, el género *Capnocytophaga* constituye la principal fuente de genes de resistencia a  $\beta$ -lactámicos en la microbiota oral<sup>14</sup>. Otros estudios, han evidenciado la presencia de un casete de resistencia a macrólidos-lincosamida-estreptogramina (MLS), con una frecuencia entre 21 y 36%, aparentemente de origen constitutivo<sup>6,12</sup>. Como método de estudio de susceptibilidad, se recomienda la dilución en agar con base de agar Columbia suplementado con 1% de Polyvitex y 1% de hemoglobina y con incubación de 48 h a 35°C en 10% de CO<sub>2</sub><sup>6,13</sup>.

Dada las características descritas en relación a la identificación y evaluación de susceptibilidad de esta bacteria, se debe tener una fuerte sospecha diagnóstica

en pacientes neutropénicos con lesiones de la cavidad oral, frente a la aparición en el estudio microbiológico de bacterias gramnegativas fusiformes, de crecimiento lento y fastidioso, que no muestren crecimiento en agar MacConkey.

Considerando los patrones de resistencia descritos, el enfrentamiento terapéutico empírico frente al desarrollo de *Capnocytophaga* spp, hasta la identificación de especie y susceptibilidad, debería considerar el uso de  $\beta$ -lactámicos con inhibidores de  $\beta$ -lactamasas, como piperacilina-tazobactam o carbapenémicos como primera opción en pacientes inmunocomprometidos con bacteriemia, o frente a gravedad clínica<sup>5,16</sup>.

En el caso presentado, el estudio de  $\beta$ -lactamasas resultó negativo, sin embargo, considerando que se trataba de un paciente intensamente inmunocomprometido (TPH reciente), y con una neutropenia febril con bacteriemia por dicho microorganismo, se decidió mantener tratamiento con piperacilina-tazobactam, con evolución clínica favorable.

Nos pareció interesante comunicar este caso, en que además de la identificación del microorganismo en sangre, se logró aislar en cultivo faríngeo. Aunque *C. sputigena* forma parte de la microbiota orofaríngea, la presencia de lesiones faríngeas asociadas a una bacteriemia por el mismo agente en un paciente inmunocomprometido nos orientó a considerarlo como patógeno.

Por último, y dada la dificultad diagnóstica en la identificación de *C. sputigena*, se debe considerar en población de riesgo la optimización de los medios de cultivo y del tiempo de incubación, orientado a favorecer el desarrollo de patógenos oportunistas causantes de episodios de neutropenia febril sin microorganismo identificado.

## Referencias bibliográficas

- Fernández A, Juliet C, Valenzuela M E. *Capnocytophaga* sp. Rev Chil Infectol 2007; 24: 57-8. doi: 10.4067/S0716-10182007000100009
- Parte A C, Sardà Carbasse J, Meier-Kolthoff J P, Reimer L C, Göker M. List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature (LPSN) moves to the DSMZ. Int J Syst Evol Microbiol 2020; 70: 5607-12. doi: 10.1099/ijsem.0.004332
- Chanqueo L, Morales P. *Capnocytophaga canimorsus*. Rev Chil Infectol 2019; 36: 219-20. doi: 10.4067/S0716-10182019000200219
- Heh E, Allen J C, Raynor M, Hock R A, Peralta D P. *Capnocytophaga sputigena* tonsillitis in a patient with acute myeloid leukemia. Cureus 2024; 16: e56551. doi: 10.7759/cureus.56551.
- Fabre S, Malik Y, van de Guchte A, Delgado-Noguera L A, Gitman M R, Nowak M D, et al. Catheter-related bloodstream infection due to biofilm-producing *Capnocytophaga sputigena*. IDCases 2021; 25: e01231. doi: 10.1016/j.idcr.2021.e01231.
- Jolivet-Gougeon A, Sixou J L, Tamanai-Shacoori Z, Bonnaure-Mallet M. Antimicrobial treatment of *Capnocytophaga* infections. Int J Antimicrob Agents 2007; 29: 367-73. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2006.10.005
- Charlier P, Augias A, Weil R, Bouchet F, Poupon J, Popescu MS, et al. Scurvy complicated with *Capnocytophaga sputigena* sepsis as a possible cause of death of king Saint-Louis of France (1270 AD). Microb Pathog 2023; 185: 106399. doi: 10.1016/j.micpath.2023.106399.
- Sixou J L, Aubry-Leuliette A, De Medeiros-Battista O, Lejeune S, Jolivet-Gougeon A, Solhi-Pinsard H, et al. *Capnocytophaga* in the dental plaque of immunocompromised children with cancer. Int J Paediatr Dent 2006; 16: 75-80. doi: 10.1111/j.1365-263X.2006.00697.x.
- García Lozano T, Lorente Alegre P, Linares Latorre M D, Aznar Oroval E. Fatal bacteremia related to *Capnocytophaga sputigena* in a hematological patient with type T non-Hodgkin lymphoma. Diagnosis by 16S rRNA gene sequencing. Rev Argent Microbiol 2012; 44: 170-2. PMID: 23102464. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23102464/
- Mendes F R, Bruniera F R, Schmidt J, Cury A P, Rizeck C, Higashino H, et al. *Capnocytophaga sputigena* bloodstream infection in hematopoietic stem cell transplantations: two cases report and review of the literature. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2020; 62: e48. doi: 10.1590/S16789946202062048.
- Martino R, Rámila E, Capdevila J A, Planes A, Rovira M, Ortega Md, et al. Bacteremia caused by *Capnocytophaga* species in patients with

- neutropenia and cancer: results of a multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001; 33: e20-22. doi: 10.1086/322649
12. Liu B M, Carlisle C P, Fisher M A, Shakir S M. The Brief Case: *Capnocytophaga sputigena* bacteremia in a 94-year-old male with type 2 diabetes mellitus, pancytopenia, and bronchopneumonia. *J Clin Microbiol* 2021; 59: e0247220. doi: 10.1128/JCM.02472-20.
  13. Rummens J L, Gordts B, Van Landuyt H W. In vitro susceptibility of *Capnocytophaga* species to 29 antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 30: 739-42. doi: 10.1128/AAC.30.5.739.
  14. Kim J A, Hong S K, Kim E C. *Capnocytophaga sputigena* bacteremia in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Ann Lab Med* 2014; 34: 325-7. doi: 10.3343/alm.2014.34.4.325.
  15. Ehrmann E, Handal T, Tamanai-Shacoori Z, Bonnaure-Mallet M, Fosse T. High prevalence of  $\beta$ -lactam and macrolide resistance genes in human oral *Capnocytophaga* species. *J Antimicrobial Chemother* 2014; 69: 381-4. doi: 10.1093/jac/dkt350
  16. Matsumoto T, Matsumoto-Matsubara M, Horiuchi K, Arai E, Negishi T, Natori T, et al. Antibiotic resistance and the presence of *bla*<sub>CfxA</sub> and *bla*<sub>CSP</sub> genes in  $\beta$ -lactamase-producing clinical *Capnocytophaga* isolates from a university hospital in Japan. *J Med Microbiol* 2021; 70(10). doi: 10.1099/jmm.0.001448.