

Kingella kingae og skjelettinfeksjon hos barn

Sammendrag

Bakgrunn. Ved septisk artritt og osteomyelitt hos barn identifiseres ofte ikke det infeksjose agens på grunn av manglende vekst i blodkultur eller leddvæske.

Materiale og metode. Vi rapporterer et tilfelle av septisk artritt i ankelen hos en to år gammel gutt, forårsaket av *Kingella kingae*. Basert på litteratursøk i databasen PubMed gis en oversikt over skjelettinfeksjoner med *K kingae* hos barn.

Resultater og fortolkning. De siste ti årene har det vært en økning i antall rapporter om skjelettinfeksjoner hos barn forårsaket av *K kingae*. Det kliniske forløpet er oftest lavgradig og godartet. Muligheten for å påvise *Kingella* øker markant når leddvæske inokuleres i blodkulturmedium i stedet for kun på agarskåler. Forbedrede dyrkingsmetoder og økt kjennskap til bakteriens karakteristika er vesentlig for å kunne påvise mikroben og dermed gi målrettet antibiotikabehandling.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Ved skjelettinfeksjoner hos barn får man i mange tilfeller ikke vekst av agens i blodkultur eller leddvæske (1, 2). I en retrospektiv undersøkelse av 86 barn i Troms fylke som i perioden 1965–94 fikk diagnosen osteomyelitt, ble bakterielt agens kun påvist i 55 % av tilfellene (3). I en annen norsk studie ble agens identifisert hos kun to av åtte barn med lavgradig osteomyelitt (4). *Staphylococcus aureus* er det vanligste agens ved skjelettinfeksjoner hos barn (tab 1) (5), særlig etter at invasive infeksjoner med *Haemophilus influenzae* serotype b nærmest er eliminert etter introduksjon av vaksine i Norge i 1992. Med bedret bakteriologisk diagnostikk viser undersøkelser fra forskjellige land at *Kingella kingae* forekommer hyppigere enn tidligere antatt ved denne type infeksjoner (5–8).

Hensikten med vår artikkel er å presentere en pasient med septisk artritt forårsaket av *K kingae* og samtidig gi en oversikt over bakteriologiske, epidemiologiske og kliniske funn og behandling av skjelettinfeksjoner hos barn forårsaket av denne bakterien.

Pasienten. En to år gammel gutt ble innlagt etter to dagers sykehistorie med feber og belastningsvegring av høyre underekstremitet. Ved undersøkelse var det hevelse, varmeøkning og rubor over høyre ankelledd. Ved leddpunksjon fant man leddvæske med økt antall hvite blodceller på $42\,500 \cdot 10^6/l$ og lavt glukosenivå på $<1,1\text{ mmol/l}$. Ved mikroskopi av gramfarget preparat ble det ikke påvist bakterier. Leddvæske ble også inokulert på blodkulturmedium. Blodprøver ved innkomst viste hvite blodceller $14,1 \cdot 10^9/l$, hvorav 51 % nøytrofile celler, og CRP 52 g/l. CRP nådde maksimum 146 g/l dagen etter innkomst. Det var ingen vekst i blodkultur. Røntgen av høyre ankel viste betydelig hevelse i bløtdeler. Magnetisk resonanstomografi (MR) viste fire dager etter innleggelsen økt leddvæske som tegn på artritt, men ingen tegn til osteomyelitt.

Etter prøvetaking fikk han behandling med ampicillin og kloksacillin intravenøst. Han ble feberfri etter ett døgn behandling og ville selv gå på foten etter to døgn. Etter tre døgn var det vekst i blodkulturmediet med leddvæske. Det var en gramnegativ stavbakterie. *Kingella kingae* ble mistenkt og funnet ble verifisert ved et referanselaboratorium (ramme 1). Bakterien var ikke-betalaktamaseproduserende, sensitiv for penicillin, ampicillin, cefazidim, cefuroksim og netilmicin, men resistent mot oksacillin,

fucidin og vancomycin målt med agardiffusjonstest. MIC-verdier for ampicillin, penicillin G og oksacillin var henholdsvis 0,023, 0,032 og $4\ \mu\text{g/ml}$. Pasienten fikk behandling med antibiotika intravenøst i to uker og deretter amoxicillin peroralt i tre uker. Klinisk kom han seg raskt og fullstendig, CRP var normalisert innen en uke.

Diskusjon

Elizabeth O. King påviste i 1960 en tidligere ukjent bakterie som ble kalt *Moraxella kingii*. Bakterien har likhetstrekk med *Moraxella*, men på grunnlag av genetiske forskjeller og unike biokjemiske egenskaper ble den senere reklassifisert til et nytt genus, *Kingella*, og fikk til slutt navnet *Kingella kingae* etter taksonomisk arbeid av Henriksen og Bøvre i 1976 (9). *K kingae* er en liten, kokkoid, gramnegativ stav som i mikroskopet ses i par eller korte kjeder. Den er aerob, svakt hemolytisk og uten kapsel (9). *K kingae* er en langsomt voksende og kravstor bakterie. Den er vanskelig å påvise ved direkte mikroskopi, da den tar opp lite farge ved gramfarging (5, 9). Påvisning krever optimal prøvetaking og spesiell oppmerksomhet ved mikrobiologiske laboratorier (6).

Ved skjelettinfeksjoner med *K kingae* er blodkultur oftest negativ (8). Det er langt større sannsynlighet for å påvise bakterien ved inokulasjon av leddvæske/aspirat i et blodkulturmedium enn ved utsæd kun på agarskåler (6). Yagupsky og medarbeidere fant *K kingae* hos 14 av 63 barn (22 %) med bakteriologisk verifisert septisk artritt (10). I en annen studie av septisk artritt hos barn under to år ble *K kingae* påvist i 19 av 40 (48 %) positive dyrkinger fra leddvæske (11). I begge disse studiene ble leddvæske inokulert både på agarskåler og BACTEC blodkulturmedium, men det var kun oppvekst av *K kingae* i blodkulturmedium. Rutinemessig inokulasjon av leddvæske på

Fakta

- *Kingella kingae* er en gramnegativ stavbakterie som forårsaker artritt og osteomyelitt hos barn
- Ved skjelettinfeksjoner blir agens ofte ikke identifisert
- Inokulasjon av leddvæske/aspirat på blodkulturmedium øker muligheten for å påvise bakterielt agens

Ellen Nordal
ellen.nordal@unn.no
Sofia Olausson*
Barneavdelingen

Dag Hvidsten
Mikrobiologisk avdeling

Claus Klingenberg
Barneavdelingen

Universitetssykehuset Nord-Norge
9038 Tromsø

* Nåværende adresse:
Barnkliniken
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Blå Stråket 6
S-41345 Göteborg

Tabell 1 Hyppigste bakterielle agens i forskjellige aldersgrupper ved skjelettinfeksjoner hos barn (1, 3, 5)

0–1 md.	1 md. – 4 år	> 4 år
Betahemolytiske streptokokker gruppe B	Staphylococcus aureus	Staphylococcus aureus
Staphylococcus aureus	Kingella kingae	Betahemolytiske streptokokker gruppe A
Gramnegative intestinale stavbakterier	Betahemolytiske streptokokker gruppe A	

Ramme 1**Grunnlag for mikrobiediagnosen Kingella kingae**

- Vokste i BacT/ALERT aerobt blodkulturmedium, tilsatt IsoVitaleX vekstfaktorer
- Vokste ved sekundær utsæd på blod- og sjokoladeagar
- Katalasenegativ, oksydasepositiv
- Gramnegativ stav, svak betahemolyse
- Gravde seg ned i skålene uten å adherere
- Verifisert ved 16S rRNA-sekvensering av Culture Collection, Göteborgs universitet (CCGU)

blodkulturflasker er derfor i dag etablert som standard ved en rekke mikrobiologiske laboratorier (5). Man antar at den økte rapportering av invasive *K kingae*-infeksjoner hos barn de siste årene skyldes bedret diagnostikk og ikke økt insidens. Moylett og medarbeidere hevder at *K kingae* kan være ansvarlig for opp mot 50 % av bakterielle skjelettinfeksjoner hos barn under to år med ukjent agens (5).

Kolonisering med *K kingae* i munnhule og svelg hos friske barn er vanlig, kolonisering hos voksne synes langt mer uvanlig (5, 12). Man har påvist bakterien ved dyrking hos 73 % av friske barn i en studie der man tok gjentatte halsprøver over en 11-månedersperiode (12). Høyeste frekvens av kolonisering fant man hos barn mellom seks må-

neder og fire år. Dette samsvarer med aldersgruppen der det er vanligst med invasive kingellainfeksjoner og hvor man antar at bakterien kan utgjøre minst 10–20 % av bakterielle skjelettinfeksjoner (5, 10). Bakterien koloniserer ikke hud, og påvisning av bakterien i prøver fra blod og leddvæske regnes derfor som signifikante funn (13). *K kingae* forårsaker hovedsakelig artritt og osteomyelitt hos barn og endokarditt hos voksne. Pneumoni, bakteriemi, epiglottitt, meningitt, abscesser og endoftalmitt er også beskrevet (5, 6, 8, 13). Invasive infeksjoner med *K kingae* ses ofte i forløpet av en stomatitt eller øvre luftveisinfeksjon.

Rapporterte tilfeller av artritt er vanligvis monoartikulære med akutt debut og affiserer hyppigst store, vektbærende ledd som knær og ankler (8). Ved osteomyelitt affiseres også vanligvis underkremittene. Sykdomsdebuten kan være snikende og symptomfattig med initialt tilnærmet normale akutfasereaktanter. Det er derfor ikke uvanlig at diagnosen stilles sent i forløpet, men til tross for dette ses sjelden sekvele (6, 8). Ved en analyse av 50 tilfeller av septisk artritt forårsaket av *K kingae* hadde majoriteten feber og moderat forhøyet senkningsreaksjon. Tre av barna med artritt fikk også påvist osteomyelitt, men ingen utviklet sekvele (8).

K kingae er vanligvis følsom for en rekke antibiotika, inklusive penicillin, ampicillin, cefalosporiner, aminoglykosider, tetrasykliner og kloramfenikol (14, 15). Det er relativt hyppig med resistens mot oksacillin, trimetoprim, vancomycin og klindamycin (8, 14, 15). På Island har man sett enkelte tilfeller av penicillin- og ampicillinresistens (7). Det har ikke vært rapportert resistens mot tredje-

generasjons cefalosporiner (8). Det er verdt å merke seg at *Kingella* ofte, som også i vårt tilfelle, er resistent mot betalaktamastabil penicillin. Anbefalt behandlingstid er to til tre uker ved septisk artritt og minimum fire uker ved osteomyelitt. Rask overgang til peroral behandling synes forsvarlig når resistensmønstre foreligger og pasienten er i klinisk bedring (5, 8).

Litteratur

1. Floyd RL, Steele RW. Culture-negative osteomyelitis. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 731–5.
2. Roy DR. Osteomyelitis. *Pediatr Rev* 1995; 16: 380–5.
3. Dahl LB, Høyland A-L, Dramsdahl H, Kaasen PI. Acute osteomyelitis in children: a population based retrospective study 1965 to 1994. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 573–7.
4. Wathne KO, Babovic A, Nordhus T. Akutt osteomyelitt hos barn – en diagnostisk utfordring. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 1693–6.
5. Moylett EH, Rossmann SN, Epps HR, Demmler GJ. Importance of *Kingella kingae* as a pediatric pathogen in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 263–5.
6. Yagupsky P, Dagan R. *Kingella kingae*: an emerging cause of invasive infections in young children. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 860–6.
7. Birgisson H, Steingrimsdottir O, Gudnason T. *Kingella kingae* infections in pediatric patients: 5 cases of septic arthritis, osteomyelitis and bacteraemia. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 495–8.
8. Dodman T, Robson J, Pincus D. *Kingella kingae* infections in children. *J Paediatr Child Health* 2000; 36: 87–90.
9. Henriksen SD, Bøvre K. Transfer of *Moraxella kingae* (Henriksen and Bøvre) to the genus *Kingella* gen. nov. in the family Neisseriaceae. *Int J System Bacteriol* 1976; 86: 447–50.
10. Yagupsky P, Dagan R, Howard CV, Einhorn M, Kassis I, Simu A. High prevalence of *Kingella kingae* in joint fluid from children with septic arthritis revealed by the BACTEC blood culture system. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 1278–81.
11. Yagupsky P, Bar-Ziv Y, Howard CB, Dagan R. Epidemiology, etiology and clinical features of septic arthritis in children younger than 24 months. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 537–40.
12. Yagupsky P, Dagan R, Prajgrod F, Merires M. Respiratory carriage of *Kingella kingae* among healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 15: 673–8.
13. Goutzman JJ, Gonis G, Gilbert GL. *Kingella kingae* infection in children: ten cases and a review from the literature. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 677–83.
14. Yagupsky P, Katz O, Peled N. Antibiotic susceptibility of *Kingella kingae* isolates from respiratory carriers and patients with invasive infections. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 191–3.
15. Jensen KT, Schonheyder H, Thomsen VF. In vitro activity of betalactam and other antimicrobial agents against *Kingella kingae*. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33: 635–40.