

Kingella kingae beina- og liðasýkingar í börnum

Sex sjúkratilfelli af Barnaspítala Hringins

Helgi Birgisson¹

Ágrip

Ólafur Steingrímsson²

Þórólfur Guðnason¹

Bakterían *Kingella kingae* (*K. kingae*) er gram neikvæður stafur sem getur valdið liða- og beinasýkingum í börnum. Árið 1995 greindist fyrsta sýkingin af völdum *K. kingae* hér á landi og í kjölfarið greindust fimm tilfelli á rúmu einu ári og eitt tilfelli fjórum árum síðar. Öll tilföllin greindust á Barnaspítala Hringins. Í þessari grein munum við lýsa tilfellunum og gera grein fyrir sýkingavaldinum.

Inngangur

Kingella kingae (*K. kingae*) er sjaldgæf orsök sýkingar í mönnum en hún veldur einkum liða- og beinasýkingum í börnum og hjartapelsbólgu í fullorðnum.

Þar til í júlí 1995 hafði *K. kingae* ekki ræktast hér á landi en á 17 mánaða tímabili greindust fimm tilfelli *K. kingae* sýkinga hjá börnum á Barnaspítala Hringins. Eitt tilfelli greindist fjórum árum síðar.

Pegar heimildir eru skoðaðar má sjá vaxandi fjölda tilfella af *K. kingae* sýkingum í heiminum en aðeins 15 tilfellanna komu frá Norðurlöndunum (2,3). Fimm fyrstu tilfellunum var lýst í norræna smitsjúkdómatímaritinu 1997 (1).

Efniviður og aðferðir

Öll liða- og beinasýni voru ræktuð á hefðbundnum ætum (4). Sýni frá fimm fyrstu tilfellunum voru auk þess ræktuð með Bactec® blóðræktunaraðferðinni (Becton Dickinson Microbiology Systems, Cockeysville, MD, USA) og prófuð á Bactec® 460 en frá síðasta tilfellingunni með ESB® blóðræktunaraðferðinni frá DIFCO. Sýkingarvaldurinn var greindur með staðlaðri aðferð (4) API 20E og NHI korti frá Vitek® (bioMérieux, Marcy-l'Étoile/France). Næmispróf voru gerð eftir NCCLS staðli og β-laktamasa virkni var greind með nitrocefín pappírspunkta prófi (Oxoid, Basingstoke, Hampshire, UK).

Tilfelli

Börnin voru öll 17-24 mánaða gömul, fjórar stúlkur og tveir drengir. Tvö börn voru með liðasýkingu, tvö með beinasýkingu, eitt með liða- og beinasýkingu og eitt með blóðsýkingu. Í einu tilfellingunni (tilfelli nr. 5) virtist sýkingin læknast án sýklalyfja og var um blóðsýkingu að ræða.

Öll greindust tilföllin með hjálp blóðræktunarferfa en frá einungis einu barni (tilfelli nr. 4) ræktaðist bakterían á venjulegu æti. Bakterían óx einungis í

ENGLISH SUMMARY

Kingella kingae osteomyelitis and septic arthritis in paediatric patients. Six cases from the Department of Pediatrics, National University Hospital of Iceland

Birgisson H, Steingrímsson Ó, Guðnason Þ

Læknablaðið 2000; 86: 516-9

Kingella kingae (*K. kingae*) is a gram negative rod most often associated with septic arthritis and osteomyelitis in children. Infections caused by *K. kingae* had not been reported in Iceland when six cases were diagnosed at the Pediatric Department at the National University Hospital of Iceland. In this report we describe those cases and review the literature.

Keywords: *Kingella kingae*, osteomyelitis, septic arthritis.

loftháðu blóðræktunarglösunum. Í eitt skipti voru blóðræktanir jákvæðar en bakterían sást aldrei við Gramslitun á sýnum. Nánari lýsingu á tilfellunum er að finna í töflu I og næmispróf eru birt í töflu II.

Það var að frumkvæði viðkomandi bæklunar-lækna að sýnin sem tekin voru frá beinum og liðum voru látin í blóðræktunarglös.

Meðhöndlun gekk í öllum tilfellum vel og hlaut ekkert barnanna varanlega skerðingu á líkamlegri getu. Hér á eftir kemur nánari lýsing á hverju tilfelli fyrir sig.

Sjúkratilfelli 1. Tveggja ára stúlka var lögð inn vegna hita og verks í vinstra hné. Við skoðun reyndist hún hafa 38,6°C hita. Hún var heit og rjóð yfir hnénu og hreyfingar mjög sársaukafullar. Röntgenmynd af hnénu var eðlileg en ísótópaskann sýndi aukna upp-töku í mjúkvefjum hnésins. Graftrarkenndur vökvi náðist við liðástungu. Gramslitun var neikvæð en á þriðja degi óx *K. kingae* í loftháðu blóðræktunarglösunum (tafla I). Niðurstöður næmisprófa eru sýnd í töflu II.

Stúlkan var meðhöndluð með cefúroxími í æð í tvær vikur og síðan amoxicillíni og klavúlansýru í þrjár vikur. Við eftirlit tveimur mánuðum seinna hafði stúlkan náð sér að fullu.

Sjúkratilfelli 2. Tveggja ára drengur var lagður inn

Grein um sama efni hefur verið birt í Scandinavian Journal of Infectious Diseases 1997 (1). Birting í Læknablaðinu með leyfi ritstjórnar áður nefnds blaðs.

Frá ¹Barnaspítala Hringins, ²sýklafræðideild Landspítalans. Fyrirspurnir, bréfaskipti: Þórólfur Guðnason, Barnaspítala Hringins, Landspítala Hringbraut. Netfang: thorgud@rsp.is

Lykilord: *Kingella kingae*, beinasýking, liðasýking.

vegna hita og fimm daga sögu um verk í hægri fæti. Hann hafði haft bólgu og roða yfir hægri ökkla í tvo daga. Tveimur vikum áður hafði hann verið með útbrot sem samræmst gátu „hand, foot and mouth disease“.

Líkamskoðun við innlögn leiddi í ljós 37,5°C hita. Ökklinn var bólginn, heitur, rauður og aumur.

Röntgenmynd af ökkla sýndi bólgu í mjúkvæfjum og ísótópaskann sýndi aukna upptöku í sköflungnum aðlægt ökklaíðnum, ásamt mjúkvæfjum ökklaíðdarins. Gerð var bein- og liðástunga. Gramslitun var neikvæð en á þriðja degi óx *K. kingae* úr liðsýnum þeim sem ræktuð voru í loftháðu blóðræktunarglösunum en enginn vöxtur var úr beinsýninu (tafla I). Niðurstöður næmisprófa eru sýndar í töflu II. Drengurinn var meðhöndlaður með cefúroxími í æð í fimm daga, síðan ampicillíni í æð í sjö daga og að lokum með amoxicillíni um munn í fjórar vikur. Við eftirlit tveimur mánuðum seinna hafði hann náð sér að fullu.

Sjúkratilfelli 3. Átján mánaða stúlka var lögð inn vegna verkja í vinstri handlegg. Hún hafði undanfarna fimm daga verið með útbrot í munn, á fótum og bleiusvæði. Hún hafði verið meðhöndlun með trimetóprími-súlfametoxazóli í fimm daga.

Við skoðun var stúlkan óróleg, hafði 37,9°C hita og vægt nefrennsli. Hún hélt vinstri handlegg að líkamanum og olnboginn var heitur og rjóður. Röntgenmynd af olnbogunum sýndi engin merki um beineyðingu. Við liðástungu fékkst blóðlitaður liðvökv. Gramslitun var neikvæð en fimm dögum síðar óx *K. kingae* úr loftháðu blóðræktunarglösunum (tafla I). Niðurstöður næmisprófa eru sýndar í töflu II.

Stúlkan var meðhöndluð með cefúroxími í æð í þrjár vikur og amoxicillíni og klavúlansýru í tvær vikur. Við eftirlit tveimur mánuðum seinna hafði stúlkan náð sér að fullu.

Sjúkratilfelli 4. Nítján mánaða stúlka var lögð inn vegna stöðugra verkja í vinstri olnboga sem varað höfðu í tvær vikur. Skömmu áður hafði hún fengið högg á handlegginn. Við skoðun var stúlkan hitalaus en allar hreyfingar í olnboganum voru sársaukafullar. Á röntgenmynd deginum áður sást beineyðing í fjær-enda upphandlegsbeinsins.

Gerð var beinástunga og á þriðja degi óx *K. kingae* á ræktunarskálum og loftháðu blóðræktunarglösunum (tafla I). Niðurstöður næmisprófa eru sýndar í töflu II.

Table I. The description of the cases diagnosed with *K. kingae* infection and the main laboratory results on the day of admission.

Case	Age mo	Sex	Site of culture	Laboratory results			Culture agar asp	BACTEC asp	blood	Antibiotic treatment			
				wbc x10 ⁹ /l	CRP mg/l	ESR mm/hour				Type and length in wks	i.v.	wks	p.o.
1	24	girl	left knee	13.8	22	10	-	+	-	cxm	2	aug	3
2	24	boy	right tibia	10.5	11	64	-	+	-	amp	1	amx	4
3	18	girl	right elbow	14.0	13	15	-	+	-	cxm	3	aug	2
4	19	girl	left humerus	10.9	37	40	+	+	-	amp	2	amx	2
5	17	boy	blood	14.2	11	15	o	o	+	o		ery	1
6	24	girl	left ankle	12.2	23	35	-	+	-	amp	1	cmx	2

wbc: white blood cell count
CRP: C reactive protein
ESR: erythrocyte sedimentation rate
mo: months
asp: aspirate
i.v.: intra venous
p.o.: per os
wks: weeks
+: positive culture
-: negative culture
o: not done
cxm: cefuroxime
amx: amoxicillin
amp: ampicillin
aug: amoxicillin+clavulanic acid
ery: erythromycin

Table II. Antibiotic susceptibility of *K. kingae*.

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6
Penicillin	R	S	R	S	R	S
Ampicillin	R	S	R	S	R	S
Cloxacillin	O	R	O	R	R	R
Cefuroxime	S	S	S	S	S	S
Amoxicillin	S	S	S	S	S	S
+ Clavulanic acid						
Tetracyclin	S	S	S	S	S	S
Erythromycin	S	S	S	S	S	S
Clindamycin	S	I	O	I	R	O
Chloramphenicol	S	S	S	S	S	O
Sulphamethoxazole	R	R	R	S	R	S
+ Trimethoprim						

S: Sensitive; I: Intermediate; R: Resistant; O: Susceptibility results were not available

Stúlkan var meðhöndluð með kloxacillíni í æð í fimm daga, ampicillíni í æð í 10 daga og síðan amoxicillíni um munn í tvær vikur. Stúlkan hafði náð sér að fullu við eftirlit einum mánuði seinna.

Sjúkratilfelli 5. Sautján mánaða drengur var lagður inn vegna verkja í hægri fótlegg. Hann hafði auk þess tveggja vikna sögu um efri öndunarvegasykingu. Við skoðun var hann hitalaus en með roða í hálsi og hor í nös. Hægri ökkli var dálítið bólginn og húð heit en án roða. Hreyfingar í ökkla voru sársaukafullar.

Fylgst var með drengnum án þess að sýklalyfjamæðferð væri hafin og daginn eftir var hann einkennalaus. Á öðrum degi óx *K. kingae* úr loftháðum blóðræktunarglösnum sem tekin voru við upphafs-skoðun (tafla I). Niðurstöður næmisprófa eru sýndar í töflu II.

Drengurinn var kallaður til skoðunar og var áfram einkennalaus. Endurtekin blóðræktun var neikvæð og ísótópaskann var eðlilegt. Sýkingin virtist þannig hafa læknast af sjálfu sér en þrátt fyrir það var hann meðhöndlaður í sjö daga með erytrómýcín. Við eftirlit einum mánuði seinna var hann einkennalaus.

Sjúkratilfelli 6. Tveggja ára stúlka var lögð inn vegna holti á vinstra fæti og bólgu um vinstri ökkla. Hún hafði veikt með hita og holti fjórum dögum fyrir innlögn.

Við skoðun var hún með hita, rúmlega 38°C, ásamt roða og bólgu við vinstri ökkla. Hreyfing í ökklaíð var

án eymsla. Niðurstöður blóðrannsóknna má sjá í töflu I. Ísótópaskann sýndi upptöku á mótum vólubeins og bátbeins og röntgenmynd sýndi beineyðingu í vinstra vólubeini. Segulómrannsókn sýndi mikla beineyðingu í talarbeini og vökva í ökkliði. Úr sýni frá beineyðingu talarbeins óx *K. kingae* en ræktun var neikvæð frá vinstri ökkliði (tafla I). Niðurstöður næmisprófa eru sýndar í töflu II.

Stúlkan var meðhöndluð með ampicillíni í æð í eina viku og síðan cefúroxími í æð í tvær vikur (tafla I). Engin meðferð var gefin um munn. Hún náði sér fullkomlega.

Umræða

K. kingae var fyrst lýst af Elizabeth O. King árið 1960. Árið 1968 var bakterían flokkuð sem *Moraxella kingii* (5) og endanlega 1976 nefnd *Kingella kingae* af ættkvísl *Kingella* og fjölskyldunni *Neisseriaceae* (6,7).

K. kingae er smár til miðlungsstór stafur með köntuðum endum og finnst oft í pörum eða keðjum. Hún er loftháð, Gram-neikvæð, án hjúps, óhreyfanleg, hemólítísk og sakkarólítísk (5). *K. kingae* er eini katalasa neikvæði meðlimur þessarar ættkvíslar en hinar tvær bakteríurnar eru *K. denitrificans* og *K. indologenes* (6).

Bakterían *K. kingae* er líklegast best þekkt sem meðlimur HACEK hópsins sem getur orsakað hjartaþelsbólgu (9). HACEK hópurinn samanstendur af *Haemophilus* tegundinni (*H. aphrophilus* og *H. parainfluenzae*), *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* og að lokum *Kingella kingae*.

Allt eru þetta hægvoxandi vandfýsnir Gram-neikvæðir stafir sem lifa gíslífi í munn og koki en þar hefur *K. kingae* fundist í um 1% ræktana frá börnum (10,11). Undanfandi slímhimnusár í efri öndunarvegi finnast í 40-50% tilfella þar sem *K. kingae* veldur sýkingum í börnum (2). Þrjú tilfella okkar höfðu efri öndunarvegasykingu skömmu fyrir greiningu og hugsanlega dreifði bakterían sér þaðan um líkamann. Sýkingar af völdum *K. kingae* eru mun algengari í börnum en fullorðnum og eru 75% allra tilfella börn undir sex ára aldri og er kynhlutfall 0,9:1,0 stúlkum í vil (12).

Algengustu sýkingarnar af völdum *K. kingae* eru lið- og beinsýkingar (13) og eru þær um 77% allra *K. kingae* sýkinga í börnum (14). Hjartaþelsbólga (15) er algengasta sýkingin í fullorðnum. Einnig hefur *K. kingae* greinst sem orsök hryggliðþófasýkinga (2,16), blóðsýkinga (2), augnsýkinga (17), heilahimnubólgu (18,19), lungnabólgu (20), húðsýkinga (2,21), speldisbólgu (22), ígerðar í höfði og hálsi (23) og ígerðar framan brjóstbeins (24).

Hingað til hefur bakterían verið talin næm fyrir penicillínsamböndum. En ónæmi gegn vankómýcíní, klindamýcíní, erytrómýcíní, oxacillíni, linkómýcíní, trímétóprími og cíprófloxacíní hefur verið lýst (2,17).

Vegna þess hve bakterían er vandfýsin og hægvoxandi er ekki unnt að gera sermisþýnningarpróf.

Þessum tilfellum svipar til áður lýstra tilfella (14) með tilliti til aldurs, staðsetningar sýkingar og góðs bata. Hins vegar er næmismynstur bakteríunnar í þessari rannsókn frábrugðið því sem lýst er í öðrum rannsóknum (2,14,17,21,24,25). Í þessari rannsókn framleiddu þrjár af sex stofnum β-laktamasa og voru ónæmir fyrir penicillíni og ampicillíni en fjórir af sex voru ónæmir fyrir trímétóprími-súlfametoxazóli. Fjórir af sex stofnum voru ónæmir fyrir oxacillíni en hjá tveimur stofnum lá niðurstaða næmisprófs fyrir oxacillín ekki fyrir (tafla II). Slíku ónæmi hefur ekki áður verið lýst og endurspeglar hugsanlega mikla sýklalyfjanotkun hér á landi.

Ónæmi bakteríunnar er mjög mikilvægt þar sem oxacillín hefur verið fyrsta lyf við meðhöndlun liða- og beinasýkinga. Þar sem *K. kingae* í okkar tilfellum var alltaf næm fyrir cefúroxími og amoxicillíni og klavúlansýru en aldrei fyrir oxacillíni má færa rök fyrir því að hefja meðferð í upphafi með þeim lyfjum í stað oxacillíns þar til niðurstaða ræktunar og næmisprófs liggur fyrir.

Til að velja rétta sýklalyfjameðferð og tryggja öruggan bata liða- og beinasýkinga er greining sýkingarvalds mikilvæg. Fram til þessa hefur verið álitíð að sýkingarvaldurinn greinist einungis hjá 55-70% tilfella (25,26). Þar sem *K. kingae* vex illa á venjulegu æti er möguleiki að bakterían sé vangreind sem orsök slíkra sýkinga ef sýnin eru ekki sett á blóðræktunarflokskur (27). Þegar grunur leikur á að sjúklingur sé með sýkingu í beini eða lið er því ráðlagt að senda sýni til ræktunar á fljótandi auk hefðbundins ætis

Eins og fram kom hjá tilfelli 6 þá ræktaðist bakterían eftir að ástunga hafði verið gerð á sýkingarstað í beininu sem fundist hafði með segulómun. Þegar sýni eru tekin frá beini til ræktunar liggur sjaldnast fyrir hvar sýkingarstaðinn er nákvæmlega að finna. Hugsanlega má auka líkur á jákvæðum ræktunum með því að staðsetja sýkingarstaðinn betur með segulómun áður en beinaástungan er framkvæmd.

Að lokum getum við dregið þær ályktanir að horfur barna sem greinast með liða- og/eða beinasýkingu af völdum *K. kingae* eru mjög góðar og geta sýkingarnar jafnvel verið sjálflæknandi eins og fram kom hjá einu tilfellanna.

Heimildir

- Birgisson H, Steingrímsson, Guðnason Th. *Kingella kingae* infections in paediatric patients: 5 cases of septic arthritis, osteomyelitis and bacteraemia. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 495-8.
- Claesson B, Falsen E, Kjellman B. *Kingella kingae* infections: a review and a presentation of data from 10 Swedish cases. *Scand J Infect Dis* 1985; 17: 233-243.
- Sjöberg L, Törnqvist E, Åhman L. *Kingella kingae* ett „nytt“ infektionsagens. *Läkartidningen* 1985; 82: 858.
- Murray PA, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. Unusual gram-negative bacteria, including Capnocytophaga, Eikenella, Pasteurella and Streptobacillus. In: Holmes B, Pickett MJ, Hollis DG, eds. *Manual of Clinical Microbiology*.

- 6th ed. Washington DC, USA: ASM Press: 499-505.
5. Henriksen SD, Bøvre K. *Moraxella kingii* sp.nov., a haemolytic, saccharolytic species of the genus *Moraxella*. J Gen Microbiol 1968; 51: 377-85.
 6. Bøvre K, Henriksen SD, Jonsson V. Correction of the specific epithet *kingii* in the combinations *Moraxella kingii* Henriksen and Bøvre 1968 and *Pseudomonas kingii* Jonsson 1970 to *kingae*. Int J Systematic Bacteriol 1974; 24: 307.
 7. Henriksen SD, Bøvre K. Transfer of *Moraxella kingae* (Henriksen and Bøvre) to the genus *Kingella* gen. nov. in the family Neisseriaceae. Int J Systematic Bacteriol 1976; 86: 447-50.
 8. Adachi R, Hammerberg O, Richardson H. Infective endocarditis caused by *Kingella kingae*. Can Med Assoc J 1983; 128: 1087-8.
 9. Sanford JP. Guide to antimicrobial therapy 1994. 22 ed. Dallas, Texas: Antimicrobial Therapy, Inc.; 1993: 18.
 10. Henriksen SD. Corroding bacteria from the respiratory tract: I. *Moraxella kingii*. Acta Pathol Microbiol Scand 1969; 75: 85-90.
 11. Murray PR, Lawrence Drew W, Kobayashi GS, Thompson JH, Swierdosz EM, Thomson RB. Medical microbiology. 1st ed. London: Wolfe International Student Ed.; 1990: 96.
 12. Graham DR, Band JD, Thornsberry C, Hollis DG, Weaver RE. Infections caused by *Moraxella*, *Moraxella urethralis*, *Moraxella*-like groups M-5 and M-6, and *Kingella kingae* in the United States, 1953-1980. Rev Infect Dis 1990; 12: 423-31.
 13. Falsen E, Brorson JE, Enger EA. *Moraxella kingii*. A rare cause of osteomyelitis. Z Kinderchir 1977; 22: 186-9.
 14. Yagupsky P, Dagan R, Howard CB, Einhorn M, Kassis I, Simu A. Clinical features and epidemiology of invasive *Kingella kingae* infections in southern Israel. Pediatrics 1993; 92: 800-4.
 15. Christensen CE, Emmanouilides GC. Bacterial endocarditis due to „*Moraxella* New Species I“. N Engl J Med 1967; 277: 803-4.
 16. Wong AS, Dyke J, Perry D, Anderson DC. Paraspinal mass associated with intervertebral disk infection secondary to *Moraxella kingii*. J Pediatr 1978; 92: 86-8.
 17. Goutzmanis JJ, Gonis G, Gilbert GL. *Kingella kingae* infection in children: ten cases and a review of the literature. Pediatr Infect Dis J 1991; 10: 677-83.
 18. Toshniwal R, Draghi TC, Kocka FE, Kallick CA. Manifestations of *Kingella kingae* infections in adults: resemblance to neisserial infections. Diagn Microbiol Infect Dis 1986; 5: 81-5.
 19. Waterspiel NJ. *Kingella kingae* meningitis with bilateral infarcts of the basal ganglia. Infection 1983; 11: 307-8.
 20. Gremillion DH, Crawford GE. Measles pneumonia in young adults: an analysis of 106 cases. Am J Med 1981; 71: 539-42.
 21. Redfield DC, Overturf GD, Ewing N, Powars D. Bacteremia, arthritis and skin lesions due to *Kingella kingae*. Arch Dis Child 1980; 55: 411.
 22. Kennedy CA, Rosen H. *Kingella kingae* bacteremia and adult epiglottitis in a granulocytopenic host. Am J Med 1988; 85: 701-2.
 23. Ødum L, Fredriksen W. Identification and characterization of *Kingella kingae*. Acta Path Microbiol Scand 1981; 89: 311-5.
 24. Raymond J, Bergeret M, Bary F, Missenard G. Isolation of two strains of *Kingella kingae* associated with septic arthritis. J Clin Microbiol 1986; 24: 1000-1.
 25. Faden H, Grossi M. Acute osteomyelitis in children. Reassessment of etiologic agents and their clinical characteristics. Am J Dis Child 1991; 145: 65-9.
 26. Dich VQ, Nelson JD, Hjaltalin KC. Osteomyelitis in infants and children. A review of 163 cases. Am J Dis Child 1975; 129: 1273-8.
 27. Yagupsky P, Dagan R, Howard CW, 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. Journal of clinical microbiology 1992; 30: 1278-81.