

## Brief report

Marta Illán-Ramos<sup>1</sup>  
Sara Guillén-Martín<sup>2</sup>  
Luis Manuel Prieto-Tato<sup>2</sup>  
Juana Begoña Cacho-Calvo<sup>3</sup>  
Fernando González-Romo<sup>4</sup>  
Laura Francisco-González<sup>1</sup>  
José Tomás Ramos-Amador<sup>1</sup>

# *Kingella kingae* como agente causal frecuente de artritis séptica en Pediatría

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría, Hospital de Getafe, Madrid.

<sup>3</sup>Servicio de Microbiología, Hospital de Getafe, Madrid.

<sup>4</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

### Article history

Received: 26 June 2018; Revision Requested: 6 July 2018; Revision Received: 11 July 2018; Accepted: 20 July 2018

## RESUMEN

**Introducción.** *Kingella kingae* es un colonizador común de la orofaringe en niños pequeños que puede dar lugar a infección invasiva, principalmente infecciones osteoarticulares. La infección invasiva afecta en su mayor parte a niños de corta edad, sobre todo menores de dos años. Las infecciones por *K. kingae* en niños son probablemente infradiagnosticadas dada la dificultad de crecimiento de esta bacteria en los medios de cultivo habituales y la falta de búsqueda sistemática mediante técnicas moleculares. Según series recientes, es la bacteria que causa con más frecuencia infecciones osteoarticulares en niños y su identificación está aumentando en España en los últimos años. Presentamos nuestra experiencia sobre las características epidemiológicas y clínicas de las artritis sépticas (AS) en niños en los últimos años.

**Pacientes y métodos.** Análisis retrospectivo de AS por *K. kingae* en niños durante 2010-2016, identificadas por PCR en líquido articular. Se recogen las características epidemiológicas, clínicas y analíticas.

**Resultados.** Identificadas cinco artritis por *K. kingae* en  $\leq 6$  años. La mediana de leucocitos, PCR y VSG fue 12.950 leucocitos/ $\mu$ L, 4,84 mg/dL y 58 mm/h respectivamente, y en líquido articular 61.322 leucocitos/ $\mu$ L. Todos los pacientes evolucionaron favorablemente.

**Conclusiones.** Las infecciones osteoarticulares por *K. kingae*, aún siendo invasivas, cursan con escaso aumento de marcadores inflamatorios en niños. El desarrollo de técnicas de PCR en muestras estériles ha mejorado notablemente el diagnóstico en el campo de las infecciones por *K. kingae*, permitiendo un manejo más adecuado de la osteoartritis en la infancia.

**Palabras clave:** artritis séptica, *Kingella kingae*, patógeno emergente, infección invasiva, PCR Universal con secuenciación de 16S rARN

## *Kingella kingae* as a common cause of arthritis septic in children

### ABSTRACT

**Introduction.** *Kingella kingae* is a common colonizer of the oropharynx in children that may lead to invasive infection, mainly osteoarticular infections. Invasive infections occur almost exclusively in young children, fundamentally fewer than two years old. *K. kingae* infections in children are probably underdiagnosed due to the difficulty in growing in routine cultures and the absence of systematic realization of molecular techniques to identify it. It is the most common bacteria involved in childhood osteoarticular infections in recent series and increasingly being recognized in Spain. We report our experience on the epidemiological and clinical characteristics of osteoarticular infections in children in recent years.

**Patients and methods.** Retrospective analysis of septic arthritis by *K. kingae* identified by PCR in joint fluid in children during 2010-2016. Epidemiological, clinical and laboratory characteristics are presented.

**Results.** Five arthritis by *K. kingae* were identified, all of them in  $\leq 6$  years old children. Median leukocytes, CRP and ESR were 12950 leukocytes/ $\mu$ L, 4.84 mg/dL and 58 mm/h respectively, and 61,322 leukocytes/ $\mu$ L in joint fluid. All patients evolved favorably.

**Conclusions.** Osteoarticular infections by *K. kingae* in children usually present low increase of inflammatory markers despite being invasive infections. The development of PCR in sterile samples has greatly improved the diagnostic yield of *K. kingae* infections improving the management of osteoarthritis in children.

**Key words:** septic arthritis, *Kingella kingae*, emergent pathogen, invasive infection, universal 16S rRNA gene PCR.

Correspondencia:  
Marta Illán Ramos  
Hospital Clínico San Carlos, C/Profesor Martín Lagos sn. CP: 28040, Madrid.  
Servicio de Pediatría (planta 6ª sur).  
Fax: 91 3303533; Tfno: 670542988  
E-mail: marta\_illan\_ramos@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones osteoarticulares en la infancia representan una patología relativamente frecuente, con una incidencia superior a la comunicada en adultos, estimándose en 4 por cada 100.000 niños año en el caso de artritis séptica (AS) y 2-13 por cada 100.000 niños año en osteomielitis [1]. La importancia de un diagnóstico de sospecha y tratamiento precoces radican en la mejoría del pronóstico con menor proporción de secuelas a largo plazo.

En los últimos años, en niños entre 3 meses y 5 años de edad (sobre todo menores de 2 años) *Kingella kingae* se ha documentado como el patógeno más frecuente [2] causante de AS, probablemente por la introducción de la técnica de reacción en cadena de polimerasa (PCR) como herramienta diagnóstica. *K. kingae* es un cocobacilo gram negativo, anaerobio facultativo y beta-hemolítico [3] de la familia Neisseriaceae [4] y que forma parte de las bacterias del grupo HACEK, cuyas características son la exigencia en el cultivo y la facilidad para infectar válvulas cardíacas. Probablemente el creciente conocimiento de *K. kingae* y los avances producidos en las técnicas de diagnóstico microbiológico en los últimos años, son los principales motivos de su identificación como patógeno emergente. No obstante continúa sin realizarse su búsqueda sistemática en los laboratorios de microbiología ante determinados cuadros compatibles.

Presentamos una serie de casos de niños con AS por *K. kingae* con el objetivo de conocer las características clínico-epidemiológicas de las infecciones osteoarticulares por este microorganismo en nuestro medio y su evolución clínica.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un análisis retrospectivo de las AS con identificación de *K. kingae* en líquido articular, en la población pediátrica de dos hospitales terciarios de la Comunidad de Madrid, desde enero de 2010 a diciembre de 2016.

En todos los casos fueron realizados cultivo de líquido articular en medios sólidos [agar sangre, agar chocolate y agar Brucella (BioMerieux, France) durante 5 días y líquidos (frasco Bactec® aerobio y anaerobio (Becton-Dickinson, EE.UU.)) du-

rante 21 días. Se completó estudio con realización de PCR Universal con secuenciación de 16S rARN en líquido articular [5] en aquellos casos con cultivos estériles.

Se recogen las características epidemiológicas, clínicas y analíticas de cinco pacientes con AS confirmada por *K. kingae*. Son analizadas las pautas de tratamiento antibiótico empleado, la necesidad de tratamiento quirúrgico y la evolución clínica posterior.

## RESULTADOS

Durante el periodo analizado se identificaron cinco casos de AS por *K. kingae*, todos ellos en niños de edad menor o igual a 6 años (mediana de edad 24 meses). La articulación más frecuentemente afectada fue la rodilla (4 pacientes y en 1 la cadera) y todos los pacientes menos uno tuvieron fiebre, con una mediana de duración de 2 días (rango: 0-4). Los signos inflamatorios locales tuvieron una duración variable (mediana 9 días; rango: 3-12). Los pacientes presentaron una mediana de 8 días de ingreso hospitalario. Todos los casos tuvieron lugar en los meses de septiembre a diciembre (tabla 1).

Analíticamente la mediana de leucocitos en sangre fue 12.950/ $\mu$ L (rango: 9.920- 18.100) y la mediana de marcadores inflamatorios fue de: 4,84 mg/dL (rango: 1,15-58,5) para proteína C reactiva, 58 mm/h (rango: 48-51) para VSG y 0,1 ng/mL (rango: 0-0,2) para PCT. Los valores en líquido articular mostraron una mediana de 61.322 leucocitos/ $\mu$ L (rango: 10.040-78.320) y 67,5 mg/dL (rango: 46-70) de glucosa (tabla 2).

En todos los pacientes el hemocultivo y cultivo de líquido articular fueron estériles, y se identificó *K. kingae* mediante técnica PCR Universal con secuenciación de ARNr16S. En cuanto al tratamiento, los cinco pacientes recibieron antibioterapia empírica inicial con cefotaxima y cloxacilina intravenosas (mediana de antibioterapia intravenosa 8 días). Tras objetivar mejoría clínica y analítica, y una vez identificada *K. kingae* como agente causal, cefuroxima fue el tratamiento oral más empleado, optándose por amoxicilina en un paciente (mediana de antibioterapia oral 6 días). Fue preciso punción articular evacuadora en 3 de los casos, uno de ellos con posterior artrotomía y desbridamiento quirúrgico (artritis de cadera). Los dos casos restantes evolucionaron favorablemente con trata-

| Paciente | Mes        | Sexo   | Edad (meses) | Localización | Fiebre (Sí/No) | Fiebre (días) | Estado General | Signos inflamatorios locales (días) | Ingreso hospitalario (días) |
|----------|------------|--------|--------------|--------------|----------------|---------------|----------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| 1        | Noviembre  | Hombre | 24           | Rodilla      | Sí             | 1             | Bueno          | 5                                   | 5                           |
| 2        | Diciembre  | Mujer  | 20           | Rodilla      | Sí             | 3             | Bueno          | 10                                  | 8                           |
| 3        | Octubre    | Hombre | 20           | Rodilla      | Sí             | 4             | Bueno          | 12                                  | 7                           |
| 4        | Noviembre  | Mujer  | 28           | Rodilla      | No             | 0             | Bueno          | 8                                   | 6                           |
| 5        | Septiembre | Hombre | 72           | Cadera       | Sí             | 1             | Aceptable      | 3                                   | 18                          |

Tabla 2 Características citoquímicas en sangre y líquido articular.

| Paciente | Hb (mg/dL) | Leu/ $\mu$ L max | SANGRE       |              |               |                  |             |              | LÍQUIDO ARTICULAR    |         |              |              |             |
|----------|------------|------------------|--------------|--------------|---------------|------------------|-------------|--------------|----------------------|---------|--------------|--------------|-------------|
|          |            |                  | Neu/ $\mu$ L | Lin/ $\mu$ L | Plaq/ $\mu$ L | PrCR (mg/dL) máx | PCT (ng/ml) | VSG (mm/h)   | Leu/ $\mu$ L         | Neu (%) | Hem/ $\mu$ L | Prot (mg/dl) | Glu (mg/dl) |
| 1        | 10         | 12.950           | 4.144        | 7.511        | 480.000       | 3,22             | 0,1         | No realizada | 65.000               | 80      | 0            | 3            | 70          |
| 2        | 11,3       | 18.100           | 8.900        | 7.000        | 454.000       | 6,04             | 0,07        | 48           | 78.320               | 90      | 3.500        | 6,1          | 46          |
| 3        | 10,1       | 16.700           | 7.400        | 9.600        | 787.000       | 1,15             | 0,1         | No realizada | 10.040               | 95      | 5.500        | 4,8          | 66          |
| 4        | 13,1       | 12.400           | 7.190        | 3.844        | 399.000       | 4,84             | 0           | 58           | 57.644               | 91      | 2.000        | 4            | 69          |
| 5        | 10,8       | 9.920            | 6.380        | 2.180        | 954.000       | 58,5             | 0,2         | 101          | Muestra insuficiente |         |              |              |             |

Hb: hemoglobina; Leu: leucocitos; Neu: neutrófilos; Linf: linfocitos; Plaq: plaquetas; PrCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; VSG: velocidad de sedimentación globular; Hem: hematias; Prot: proteínas; Glu: glucosa

miento conservador. Los niños fueron seguidos en consultas externas con evolución clínica favorable y sin secuelas.

## DISCUSIÓN

*K. kingae* es un patógeno importante en las infecciones osteoarticulares en niños. Éstas son más frecuentes en la población infantil que en la edad adulta, en relación principalmente con: la mayor frecuencia de bacteriemia e infección secundaria de la metáfisis, los traumatismos predisponentes más habituales en la infancia, y la existencia de un sistema inmune inmaduro contra bacterias encapsuladas. En la patogenia, se ha identificado la diseminación hematogena como la principal vía de infección, siendo responsable del resto la inoculación directa o la extensión desde focos contiguos [6].

A pesar de que el *S. aureus* representa el agente etiológico más frecuente globalmente [6], la etiología varía según los grupos de edad, de modo que entre los 6 meses y 4 años *K. kingae* representa el microorganismo más común. Aunque la infección por *K. kingae* se asocia a AS, osteomielitis, espondilodiscitis, endocarditis, bacteriemia [7], infecciones del tracto respiratorio inferior e incluso meningitis, las formas de presentación más habituales son las infecciones osteoarticulares.

Las AS por *K. kingae* habitualmente son procesos de curso insidioso, con manifestaciones clínicas leves-moderadas, escasa respuesta inflamatoria y signos sutiles o ausentes en los estudios radiológicos. La cadera y la rodilla son las articulaciones más afectadas. En nuestra serie la fiebre fue un síntoma común, encontrando en literatura referencias discordantes al respecto con porcentajes que oscilan desde el 15-25% [8,9] a 85,4% [10].

Análiticamente los valores de leucocitos y proteína C reactiva en sangre fueron similares a los descritos por Ceroni et al [8], que distingue entre las AS por *K. kingae* de las debidas a *S. aureus*. Se describe *K. kingae* como menos invasiva que *S. aureus*, lo que se traduce en menor aumento de reactantes de fase aguda y menor recuento celular en líquido sinovial. Nuestros resultados muestran que el recuento de leucocitos en líquido articular presentó valores elevados, por lo que probable-

mente no contribuiría especialmente al diagnóstico etiológico inicial, similares al trabajo de Ceroni et al [8], en el que incluso eran más elevados para *K. kingae* que para *S. aureus*. Resulta destacable que ningún paciente tuvo valores elevados de PCT, hallazgo habitual en otras infecciones bacterianas invasivas.

En la AS es característica la dificultad para realizar un diagnóstico etiológico, dada la baja rentabilidad del cultivo de líquido articular secundaria a la instauración precoz de antibioterapia y el propio efecto bacteriostático del líquido. Este hecho se ve acentuado en el caso de *Kingella*, organismo de difícil crecimiento en los medios de cultivo habituales, con un rendimiento menor del 10% (hemocultivo o cultivo de líquido articular), que aumenta ligeramente con la inoculación directa del líquido articular en frasco de hemocultivo. Sin embargo, en los últimos años los avances en las técnicas de laboratorio han sido fundamentales para la identificación creciente de esta bacteria como responsable de infecciones en la infancia, de modo que la técnica *gold standard* y con mejor sensibilidad (aumento de rentabilidad diagnóstica a 50-60% [4]) es la amplificación de ácido nucleico [11], que además es significativamente más rápida. La identificación basada en la secuenciación del gen que codifica el ARNr 16S en los laboratorios clínicos se centra principalmente en cepas cuya identificación por métodos fenotípicos resulta imposible, difícil, o requiere mucho tiempo, incluyendo bacterias fastidiosas a consecuencia de sus requerimientos nutricionales [5].

Por todo ello, probablemente la incidencia de infecciones osteoarticulares por esta bacteria es infraestimada, ya que la realización de PCR en líquido articular se lleva a cabo únicamente en un 15% de las muestras según algunas series recientes [1]. Varios estudios muestran como el desarrollo de técnicas moleculares en líquido articular en niños con AS aumenta significativamente el diagnóstico microbiológico [10]. Por ello, destacamos la importancia de su realización en los casos compatibles ya que su identificación modifica la actitud con el paciente, permitiendo un manejo más conservador y la posibilidad de un tratamiento ambulatorio más precoz que en el caso de gérmenes de curso más agresivo.

Desde el punto de vista del tratamiento, en nuestra serie todos los casos fueron tratados empíricamente con la combi-

nación cefotaxima y cloxacilina, tal y como recomiendan las guías españolas actuales [6]. El paciente con artritis de cadera precisó cambio de ésta última por vancomicina por complicación con neumonía concomitante durante el ingreso, con importante elevación de reactantes de fase aguda. Aunque no hay estudios comparativos que permitan establecer el mejor régimen antibiótico para la infecciones por *K. kingae*, los antimicrobianos de elección son penicilinas y cefalosporinas [4], empleadas como tratamiento empírico de primera línea en las infecciones osteoarticulares de la infancia. En la mayoría de casos también es sensible a macrólidos, rifampicina y cotrimoxazol. No obstante, debe tenerse en cuenta que en algunos países como Estados Unidos, Islandia e Israel se han documentado cepas productoras de  $\beta$ -lactamasa [3,4], de ahí la necesidad de intentar el aislamiento del microorganismo. También se han descrito resistencias esporádicas a ciprofloxacino y trimetropim/sulfametoxazol, y como gramnegativo, es resistente a glucopéptidos [4].

La principal limitación de nuestro estudio es que se trata de una serie de casos pequeña, que impide por tanto extraer conclusiones. No obstante, la escasa información existente respecto a las infecciones por *K. kingae* en la infancia en nuestro medio, hace necesario recopilar experiencia para conocer la epidemiología, manifestaciones clínicas y contribuir a la mejora del abordaje clínico-terapéutico en estos niños.

## FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Calvo C, Núñez E, Camacho M, Clemente D, Fernández-Cooke E, Alcobendas R, et al. Epidemiology and management of acute, uncomplicated septic arthritis and osteomyelitis, Spanish multicenter study. *Pediatr Infect Dis J*, 2016; 35:1288-1293. DOI: 10.1097/INF.0000000000001309.
2. Gravel J, Ceroni D, Lacroix L, Renaud C, Grimard G, Samara E, et al. Association between oropharyngeal carriage of *Kingella kingae* and osteoarticular infection in young children: a case control study. *CMAJ* 2017 September 5;189:E1107-11. DOI: 10.1503/cmaj.170127.
3. Principi N, Esposito S. *Kingella kingae* infections in children. *BMC Infectious Diseases* 2015; 15:260. DOI: 10.1186/s12879-015-0986-9.
4. Otero MC, Fernández L, Negre S, Pérez MA, Ortí A, Santos M. Infecciones por *Kingella kingae* en la edad pediátrica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2011;29(Supl 3): 29-32. DOI: 10.1016/S0213-005X(11)70024-6.
5. Rodicio MR, Mendoza MC. Identificación bacteriana mediante secuenciación del ARNr 16S: fundamento, metodología y aplicaciones en microbiología clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22(4):238-45. PMID: 15056441.
6. Saavedra-Lozano J, Calvo C, Huguet R, Rodrigo C, Núñez E, Pérez C, et al. Documento de consenso SEIP-SERPE-SEOP sobre etiopatogenia y diagnóstico de la osteomielitis aguda y artritis séptica no complicadas. *An Pediatr (Barc)*, 2015;83:216.e1-216.e10. DOI: 10.1016/j.anpedi.2014.08.006.
7. Caballero Rabasco MA, González Cuevas A, Martínez Roig A. Bacteriemia aislada por *Kingella kingae*. *An Pediatr* 2010;72:89-90. DOI: 10.1016/j.anpedi.2009.09.005
8. Ceroni D, Cherkaoui A, Combescure C, François P, Kaelin A, Schrenzel J. Differentiating osteoarticular infections caused by *Kingella kingae* from those due to typical pathogens in Young children. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:906-9. DOI: 10.1097/INF.0b013e31821c3aee.
9. Dubnov-Raz G, Ephros M, Garty BZ, Schlesinger Y, Maayan-Metzger A, Hasson J, et al. Invasive pediatric *Kingella kingae* infections: a nationwide collaborative study. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:639-43. DOI: 10.1097/INF.0b013e3181d57a6c.
10. Hernández Ruipepe MB, Suárez Arrabal MDC, Villa García A, Zarzoso Fernández S, Navarro Gómez M, Santos Sebastián M, et al. *Kingella kingae* as the main cause of septic arthritis: importance of molecular diagnosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;Mar 31. In press. DOI: 10.1097/INF.0000000000002068.
11. Slinger R, Moldovan I, Bowes J, Chan F. Polymerase chain reaction detection of *Kingella kingae* in children with culture-negative septic arthritis in eastern Ontario. *Paediatr Child Health* 2016;21(2):79-82. PMID: PMC4807800.