

Slov Pediatr 2013; 20: 184-189

Prikaz primera / Case report

PRVI PRIMER SEPTIČNEGA ARTRITISA, POVZROČENEGA Z BAKTERIJO *KINGELLA KINGAE* PRI OTROKU V SLOVENIJI: BI MORALI SPREMENITI DIAGNOSTIKO?

THE FIRST CASE OF SEPTIC ARTHRITIS CAUSED BY *KINGELLA KINGAE* IN A CHILD IN SLOVENIA: SHOULD WE CHANGE THE DIAGNOSTIC WORK-UP?

M. Žnidaršič Eržen¹, M. Müller Premru², M. Pokorn¹

(1) *Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

(2) *Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Ljubljana, Slovenija*

IZVLEČEK

Kingella kingae je pri majhnih otrocih eden najpogostejših povzročiteljev okužb kosti in sklepov. Okužbo z omenjeno bakterijo pogosteje dokažemo, če punktate sklepne tekočine inokuliramo v hemokulturno stekleničko, dodatno pa diagnostični izplen izboljšamo z molekularnimi metodami. V prispevku predstavljamo primer 20-mesečnega dečka, pri katerem smo prvič pri nas dokazali septični artritis kolena, povzročen z bakterijo *K. kingae*. Bakterija je pogosto odporna na antibiotike, ki jih izkustveno uporabljamo za zdravljenje okužb kosti in sklepov.

Ključne besede: septični artritis, diagnosticiranje, zdravljenje, otrok.

ABSTRACT

Kingella kingae is one of the most frequent causative agents of osteoarticular infections in young children. These infections are more often demonstrated by the inoculation of synovial fluid in blood culture vials, but the diagnostic yield can be further improved by the use of molecular methods. In this paper, a 20-month-old boy with *K. kingae* septic arthritis of the knee, diagnosed for the first time in our clinic, is presented. The bacterium is frequently resistant to antibiotics that are regularly used for empirical treatment of osteoarticular infections.

Key words: septic arthritis, diagnostic work-up, treatment, child.

UVOD

Obravnavajo otrok z okužbami kosti in sklepov je diagnostični in terapevtski izziv. Pri vsakem otroku z vročino, ki šepa oziroma toži za kostno-mišičnimi bolečinami, moramo pomisliti na možnost osteoartikularne okužbe. Za potrditev vnetnega dogajanja na kosti ali sklepu uporabljamo scintigrafijo in/ali magnetnoresonančno slikanje, zlati standard mikrobiološkega diagnosticiranja pa je osamitev povzročitelja iz krvi, vzorca kosti ali sklepne tekočine (1). Etiološka opredelitev septičnega artritisa (SA) z osamitvijo povzročitelja iz sklepne tekočine je pozitivna le pri 30 % otrok, ki se dobro odzovejo na antibiotično zdravljenje in so glede na potek preboleli SA, ostali primeri SA pa ostanejo etiološko neopredeljeni (2).

Na Kliniki za infektivne bolezni in vročinska stanja letno obravnavamo 20–30 otrok s sumom na osteoartikularno okužbo. Ob sumu na SA opravimo punkcijo sklepa ter punktato odpošljemo na mikrobiološke preiskave za osamitev povzročitelja v sterilni epruveti. V zadnjem letu je bila več kot polovica punkcij sklepov sterilnih, stanje otrok pa se je po antibiotičnem zdravljenju izboljšalo. V strokovni literaturi je precej objavljenih raziskav, ki poudarjajo, da inokulacija punktata sklepne tekočine v hemokulturno stekleničko izboljša diagnostični izplen punkcije in poveča delež mikrobiološko opredeljenih primerov SA (3).

PRIKAZ PRIMERA

20-mesečni deček je bil sprejet na otroški oddelek Klinike za infektivne bolezni in vročinska stanja zaradi suma na septični artritis levega kolena. Zbolel je deset dni pred sprejemom s prehladnimi znaki, izpuščajem po rokah in nogah ter povišano telesno temperaturo do 39,0 °C, ki je vztrajala do pregleda v naši sprejemni ambulanti. Tri dni pred sprejemom so starši opazili, da deček ne stopi več na levo nogo. Tožil je za bolečino v levem kolenu. Ob sprejemu smo klinično ugotavljali znake, zna-

čilne za akutno vnetje zgornjih dihal, in otečeno levo koleno. Koža nad prizadetim sklepom je bila pordela in toplejša. Zaradi bolečine in oteklina je bila omejena pasivna gibljivost levega kolena. V laboratorijskih izvidih smo ugotovili blago povišane vnetne parametre (CRP 10 mg/l, SR 36 mm/h, L $18,5 \times 10^9/l$, v diferencialni krvni sliki pa ni bilo odstopanj od normalnih vrednosti). Z ultrazvočno preiskavo levega kolena smo prepoznali zadebeljeno sklepno ovojnico (sinovijo) in sklepni izliv. Opravili smo punkcijo prizadetega sklepa. V punktatu kolenskega sklepa so bili prisotni levkociti ($43,4 \times 10^9/l$) s prevalenco nevtrofilcev. Razmaz punktata sklepa po Gramu je bil negativen. Odvzeli smo hemokulturo, punktato sklepa pa inokulirali v hemokulturno stekleničko in uvedli izkustveno zdravljenje s flukloksacilinom 200 mg/kg/dan v 4 odmerkih. Po 24 urah so iz mikrobiološkega laboratorija sporočili, da se v punktatu sklepne tekočine povečuje število po Gramu negativnih bacilov, ki so jih dan kasneje opredelili kot povzročitelja *Kingella kingae* (Kk). Po 48 urah antibiotičnega zdravljenja s flukloksacilinom lokalno klinično stanje levega kolena ni kazalo izboljšanja, otrok pa je imel še vedno vročino. Z MRI smo izključili lokalni zaplet v smislu osteomielitisa in glede na povzročitelja flukloksacilin zamenjali za penicilin G 450.000 IE/dan v 4 odmerkih. Ob zamenjavi antibiotika je prej kot v 48 urah prišlo do pomembnega izboljšanja. Povišana telesna temperatura se je znižala na normalno, oteklina kolena pa se je zmanjšala. Glede na kasnejše izvide antibiograma, ki je pokazal, da je izolat dobro občutljiv na penicilin (minimalna inhibitorna koncentracija (MIK) 0,094 mg/l) in odporen na flukloksacilin (MIK 8 mg/l), je bila zamenjava antibiotika ustrezna. Opravili smo še ultrazvočno preiskavo srca, ki ni pokazala znakov infektivnega endokarditisa. Po štirih dneh parenteralnega zdravljenja z antibiotiki je prišlo do kliničnega izboljšanja, rdečina v predelu levega kolena je izginila, deček pa je stopil na nogo; vidna je bila le še blaga oteklina sklepa. Otroka smo odpustili v domačo oskrbo in mu predpisali peroralno antibiotično zdravljenje s penicilinom (sirup Ospen 750.000 IE/5 ml v odmerku 10 ml/6 h) skupaj 15 dni.

Štiri dni po odpustu je deček ponovno dobil povišano telesno temperaturo in začel tudi bruhati. Odvajal je tekoče smrdéče blato s krvavimi nitkami. V laboratorijskih izvidih smo ugotavljali porast jetrnih encimov (AST, ALT). Dan po ponovnem sprejemu je deček med ultrazvočno preiskavo trebuha postal tahipnoičen in slabše odziven, v laboratorijskih izvidih pa smo ugotavljali hipokalemijo. Opravili smo CT glave, ki ni pokazal posebnosti. Klinično stanje se je po ukinitvi zdravljenja z antibiotiki v celoti umirilo v manj kot 24 urah. Vnetni kazalniki so bili ves čas ponovnega zdravljenja v bolnišnici nizki, tudi levo koleno je bilo brez znakov vnetja. Ob odpustu je bil deček živahen, dobro razpoložen in pri kliničnem pregledu nismo opazili odstopanj od normalnih vrednosti. Tudi ob kontrolnem pregledu mesec dni po zaključku zdravljenja je bilo levo koleno brez znakov vnetja, otrok pri hoji ni šepal, aktivna in pasivna gibljivost pa sta bili v mejah normalnih vrednosti.

RAZPRAVLJANJE

K. kingae je aerobni in fakultativno anaerobni kratek betahemolitični, po Gramu negativni bacil, ki raste v parih ali kratkih verižicah ter pripada družini *Neisseriaceae*. *Kk* je del normalne flore ustnega dela žrelne sluznice in se širi s kontaminiranimi dihalnimi izločki s človeka na človeka. Raziskave v Izraelu so pokazale, da je prevalenca prisotnosti *Kk* v nosno-žrelni sluznici odvisna od starosti. Pri otrocih, mlajših od 6 mesecev, *Kk* običajno v dihalih ne najdemo. Pri otrocih, starih od 6 mesecev do štirih let je prevalenca največja in znaša do 12 %. Pri otrocih, starejših od štirih let, in pri šolskih otrocih je prevalenca klicenoštva nizka in se z naraščajočo starostjo postopno zmanjšuje. To kaže na razvoj lokalne imunosti, ki uspešno odstrani *Kk* iz sluznice ustnega dela žrela pri starejših. Prevalenca klicenoštva je neodvisna od letnega časa. Pogosto pojavljanje invazivnih okužb s *Kk*, ki se pojavljajo predvsem med julijem in decembrom, je verjetno odvisno od dodatnih dejavnikov, ki zmotijo integriteto dihalne sluznice. Lokalno zmanjšano

zaščitno funkcijo sluznice pred vdorom mikrobov povezujejo s hkratno okužbo zgornjih dihal, ki zmoti njeno integriteto. Otroci z invazivno okužbo s *Kk* imajo namreč pogosto tudi simptome in znake akutne okužbe zgornjih dihal ali razjede v ustih (4). Pri bakteriemiji *Kk* najpogostejše zaseva v kosti in sklepe, redkeje pride do endokarditisa ali meningitisa (3). Naš bolnik je bil star 20 mesecev in sodi v starostno skupino, v kateri je pogostost nosilstva *Kk* v nosno-žrelni sluznici največja. Pred nastopom kliničnih simptomov in znakov SA je imel deček znake okužbe zgornjih dihal.

SA pri otroku je urgentno stanje. Sklepna ovojnica (sinovija) je pri otroku je zelo dobro prekrvljena. Patogeni organizmi, ki shematogenim razsojem vstopajo v sinovijo, povzročijo lokalno vnetje sklepa. Vnetni posredniki in proteolitični encimi lokalno povzročijo destrukcijo sklepne hrustanca, ki ob pozni prepoznavi in zakasnelem zdravljenju lahko vodi v destrukcijo sklepa ter kasnejši sklepno nefunkcionalnost in invalidnost (5).

Najpogostejši povzročitelji SA pri otrocih so po Gramu pozitivne bakterije, kot so *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* in *S. pneumoniae*. Pred uvedbo obveznega cepljenja proti *H. influenzae* tipa b je bil tudi ta po Gramu negativni kokebaci pogost povzročitelj SA pri otrocih, mlajših od petih let (1). Metoda inokulacije punktata sklepne tekočine v hemokulturne stekleničke in prepoznavanje *Kk* kot povzročitelja SA sta omogočili pogostejšo vzročno opredelitev SA. V raziskavi, ki so jo opravili v Izraelu, je bila bakterija *Kk* najpogostejši povzročitelj SA pri otrocih, mlajših od dveh let (6). Moumile s sodelavci je ugotovil, da je *Kk* najpogostejši povzročitelj osteoartikularnih okužb pri otrocih, mlajših od treh let (7). Več kot 90 % primerov SA, ki so bili povzročeni s *Kk*, so dokazali pri otrocih, starih 6–24 mesecev (6).

Otrok s SA, povzročenim s *Kk*, običajno akutno zboli, a ni videti bolan. Sistemski znaki vnetja niso zelo izraženi, vročina pa je lahko le malo povišana. Pogosto je prizadet le en sklep, hematogeni razsoj

bakterije v druge organske sisteme je zelo redek. Najpogostejše so prizadeti veliki sklepi (koleno, kolk), redkeje gleženj, ramenski sklep, zapestje, komolec, metakarpofalangealni sklepi in sternoklavikularni sklep. Pri več kot polovici bolnikov so hkrati prisotni znaki okužbe zgornjih dihal (3, 8). Vrednosti laboratorijskih kazalnikov vnetja so pri okužbi s *Kk* majhne. Srednja vrednost števila levkocitov v serumu je bila v raziskavah $11 \times 10^9/l$, srednja vrednost sedimentacije 48 mm/h, vrednost CRP pa normalna ali blago povišana (9–11). Pri kliničnem pregledu so bili pri našem bolniku izraženi znaki, značilni za akutno vnetje sklepa: oteklina, rdečina in motena funkcionalnost sklepa. Spremembe so bile omejene na levo koleno. Vrednosti laboratorijskih kazalnikov vnetja so bile kljub 10 dni trajajoči vročini le malo povečane, kar je značilno okužbo s *Kk* (9–11).

Z običajnimi mikrobiološkimi preiskavami *Kk* kot povzročitelja SA pogosto spregledamo. Dodman s sodelavci je ugotovil pozitivno hemokulturo le pri 10 % bolnikov, ki so prebolevali SA, povzročens *Kk* (9). Več raziskav je potrdilo, da je osamitev *Kk* v sklepni tekočini bolj uspešna ob inokulaciji v hemokulturno stekleničko (3). Omenjena metoda je bila uspešna tudi pri našem bolniku. Domnevamo, da bi z redno uporabo omenjene metode izboljšali diagnostični izplen in povečali delež vzročno opredeljenih primerov SA, predvsem pri majhnih otrocih.

Zaradi počasnega rastnega potenciala *Kk* v kulturi običajno poraste šele po 48 urah inkubacije (12). Pri kliničnem delu bi potrebovali preiskavo, ki bi bila pri opredeljevanju etiologije SA dovolj specifična, občutljiva in hitra. Stahelin in sodelavci so proučevali pomen verižne reakcije s polimerazo za dokazovanje *Kk* SA in dokazali, da je molekularna metoda pomnoževanja nukleinskih kislin preiskava, ki je pri opredeljevanju etiologije SA, povzročene s *Kk*, boljše kot kultura sinovijske tekočine in da lahko s to metodo dokazovanja povzročitelja vzročno opredelimo pomemben delež primerov SA z negativno kulturo (8). Ilharreborde in sodelavci so v 2-letnem obdobju obravnavali 89 otrok s SA.

Iz sklepne tekočine so osamili povzročitelja v 36 (40 %) primerih; 19 izolatov je bilo *S. aureus*, ki mu je sledila bakterija *Kk* (7 izolatov). Med 53 s kulturo negativnimi primeri SA je bil PCR na *Kk* pozitiven pri 24 bolnikih – tako je bila bakterija *Kk* v celoti gledano najpogostejši povzročitelj SA (13).

Razmaz punktata sklepne tekočine je pri SA, povzročenem s *Kk*, pogosto negativen (11), kar se je pokazalo tudi v našem primeru. Koncentracije levkocitov v punktatu sklepne tekočine pogosto ne dosegajo vrednosti, ki so sicer diagnostične za SA, povzročen z drugimi bakterijami (tj. $50 \times 10^9/l$). Pri četrtini vzorcev sklepne tekočine pri SA, povzročenih s *Kk*, kaže nižje vrednosti levkocitov v sklepnem punktatu (12). Tudi pri našem bolniku smo opazili nižjo koncentracijo levkocitov v punktatu sklepne tekočine.

Povzročitelj *Kk* je običajno občutljiv na širok spekter antibiotikov, vključno s penicilini, ampicilinom, cefalosporini druge in tretje generacije, tetraciklini in kloramfenikolom. Med 145 izolati je bil le eden odporen na trimetoprim/sulfametoksazol, kar 39 % pa je bilo odpornih na klindamicin (14). Zanimivo je, da je bilo med 85 osteoartikularnimi izolati *Kk* kar 38 % odpornih na kloksacilin (15). Omenjeni podatki so pomembni v vsakodnevni klinični praksi, saj kažejo, da so številni sevi *Kk* odporni na antibiotike, ki jih sicer uporabljamo pri izkustvenem zdravljenju SA pri otrocih. Tudi pri našem bolniku izkustveno zdravljenje s flukloksacilinom ni bilo uspešno, saj je bil izolat nanj odporen, bil pa je dobro občutljiv na penicilin. Po zamenjavi antibiotika je prej kot v 48 urah prišlo do opaznega kliničnega izboljšanja.

SA je urgentno stanje, ki zahteva čim prejšnjo uvedbo ustreznega antibiotičnega zdravljenja. Zamuda pri prepoznavi in ustreznem zdravljenju lahko vpliva na večjo verjetnost nastanka zapletov. Po prejetju antibiograma sicer izkustveno dani antibiotik zamenjamo z ustreznnejšim glede na občutljivost povzročitelja, vendar je etiološka opredelitev okužbe s *Kk* zaradi relativno počasne rasti te bakte-

rije v hemokulturni steklenički zamudna, kar lahko pripelje do zamude pri ustreznem zdravljenju. Ker pa so okužbe s *Kk* relativno indolentne, to k sreči za bolnike nima hujših posledic (16). Morda bi bilo vseeno smiselno, da v klinično delo uvedemo molekularno metodo dokazovanja nukleinskih kislin, kot je PCR, ki bi rezultate dala hitreje.

Raziskovalci iz Ženeve so nedavno predlagali točkovni sistem za razlikovanje med SA, povzročeni s *Kk*, od SA, povzročene s drugimi bakterijami. Upoštevali so 4 merila: telesno temperaturo $<38^{\circ}\text{C}$, koncentracijo CRP $<55\text{mg/l}$, koncentracijo levkocitov v periferni krvni sliki $<14 \times 10^9/\text{l}$ in koncentracijo neseegmentiranih nevtrofilcev $<150/\text{mm}^3$. Med otroki s *Kk* SA jih je 96,7 % izpolnjevalo 3 ali 4 merila, med otroki z značilnim bakterijskim SA pa jih je 90 % izpolnjevalo 2 merili ali manj (17).

Antibiotično zdravljenje SA, povzročene s *Kk*, po nedavno objavljenih priporočilih traja 2–3 tedne (16). Pri našem bolniku smo se glede na hiter klinični odgovor odločili za krajše zdravljenje (15 dni). Peltoła s sodelavci je dokazal, da ob ugodnem poteku zdravljenja SA traja lahko le 10 dni (18). Prikrto bakteriemijo s *Kk* zdravimo 1–2 tedna, osteomielitis pa 3–6 tednov (16). Pri vseh otrocih, ki imajo dokazano invazivno okužbo s *Kk*, priporočamo ultrazvočno preiskavo srca za izključitev prisotnosti infekcijskega endokarditisa, saj omenjena bolezen pogosto poteka z zapleti in se neredko konča celo s smrtjo, potrebuje pa tudi daljše, 4- do 7-tedensko zdravljenje (16, 19). Ultrazvočno preiskavo srca smo opravili tudi pri našem bolniku, izvid je bil normalen.

ZAKLJUČEK

Kk je bakterija, ki je del normalne flore ustnega dela žrelne sluznice pri majhnih otrocih in je v tej starostni skupini tudi eden najpogostejših povzročiteljev SA. Pri vsakem otroku z vročino, ki šepa oziroma navaja kostno-mišične bolečine, moramo pomisliti na SA ali osteomielitis, pri čemer nas ne

smejo zavesti bolj ali manj normalni izvidi osnovnih laboratorijskih preiskav. Etiološka opredelitev *Kk* kot povzročitelja SA je z običajnimi preiskavami inokulacije sklepnega punktata v sterilno epruveto pogosto neuspešna; okužbo sklepa s *Kk* pogosteje dokažemo, če vzorec sklepne tekočine inokuliramo v hemokulturno stekleničko. Številni sevi *Kk* so odporni na antibiotike, ki jih uporabljamo za izkustveno zdravljenje SA. Ker pa imajo omenjene okužbe relativno blag potek, zaenkrat menimo, da je izkustveno zdravljenje SA s protistafilokoknim penicilinom pri otrocih, cepljenih proti povzročitelju *H. influenzae* tipa b, še vedno smiselno. Verižna reakcija s polimerazo je za vzročno opredelitev SA v primerjavi s kulturo hitrejša in bolj občutljiva. Z njeno rutinsko uporabo v vsakodnevni klinični praksi bi verjetno hitreje prepoznali bolnike s septičnim artritisom, predvsem s SA, povzročeni s *Kk*, in izbrali ustrezno antibiotično zdravljenje.

LITERATURA

1. Gutierrez K. Bone and joint infections in children. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 779-94.
2. Lyon RM, Evanich JD. Culture-negative septic arthritis in children. *J Pediatr Orthop* 1999; 19: 655.
3. Yagupsky. *Kingella kingae* infections of the skeletal system in children: diagnosis and therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004; 2: 787-94.
4. Yagupsky P, Peled N, Katz O. Epidemiological features of invasive *Kingella kingae* infections and respiratory carriage of the organism. *J Clin Microbiol* 2002;40: 4180-4.
5. Shaw BA, Kasser JR. Acute septic arthritis in infancy and childhood. *Clin Orthop* 1990; 257: 212-25.
6. Yagupsky P. *Kingella kingae*: from medical rarity to an emerging paediatric pathogen. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 358-67.
7. Moumille K, Merckx J, Glorion C et al. Osteo-articular infections caused by *Kingella kingae* in children: contribution of polymerase chain reaction to the microbiologic diagnosis. *Pediatr*

- Infect Dis J 2003; 22: 837-9.
8. Stähelin J, Goldenberger D, Gnehm HE, Altwegg M. Polymerase chain reaction diagnosis of *Kingella kingae* arthritis in a young child. Clin Infect Dis 1998; 27: 1328-9.
 9. Dodman T, Robson J, Pincus D. *Kingella kingae* infections in children. J Paediatr Child Health 2000; 36: 87-90.
 10. Moylett EH, Rossmann SN, Epps HR et al. Importance of *Kingella kingae* as a pediatric pathogen in the United States. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 263-5.
 11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Osteomyelitis/septic arthritis caused by *Kingella kingae* among day care attendees – Minnesota, 2003. MMWR 2004; 53: 241-3.
 12. Nordal E, Olausson S, Hvidsten D et al. *Kingella kingae* and osteoarticular infections in children. Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 492-3.
 13. Ilharreborde B, Bidet P, Lorrot M et al. New Real-Time PCR-Based Method for *Kingella kingae* DNA Detection: Application to Samples Collected from 89 Children with Acute Arthritis. J Clin Microbiol 2009; 47: 1837-41.
 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. Yagupsky P. Antibiotic susceptibility of *Kingella kingae* isolates from children with skeletal system infections. Pediatr Infect Dis J 2012; 31: 212.
 16. Weiss-Salz I, Yagupsky P. *Kingella kingae* infections in children: an update. Adv Exp Med Biol 2011; 719: 67-80.
 17. Ceroni D, Cherkaoui A, Combescure C et al. Differentiating osteoarticular infections caused by *Kingella kingae* from those due to typical pathogens in young children. Pediatr Infect Dis J 2011; 30: 906-9.
 18. Peltola H, Paakkonen M, Kallio P et al. Prospective, randomized trial of 10 days versus 30 days of antimicrobial treatment, including a short-term course of parenteral therapy, for childhood septic arthritis. Clin Infect Dis 2009; 48: 1201-10.
 19. Dayan A, Delclaux B, Quentin R et al. The isolation of *Kingella kingae* by hemoculture must always suggest the diagnosis of endocarditis. Presse Med 1989; 18: 1340-1.

Kontaktna oseba / Contact person:

asist. mag. Marko Pokorn, dr. med.
 Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja
 Univerzitetni klinični center Ljubljana
 Japljeva 2
 SI-1525 Ljubljana
 E-pošta: marko.pokorn@mf.uni-lj.si

Prispelo / Received: 20.4.2013

Sprejeto / Accepted: 9.5.2013