

# Kingella kingae: patógeno emergente ou subdiagnosticado?

*Kingella kingae*: emerging or underdiagnosed pathogen?

Marcelo Jenné Mimica

## Resumo

Relatos de infecções por *Kingella kingae* na faixa etária pediátrica têm sido cada vez mais frequentes. Esse artigo revisa os recentes avanços do conhecimento nas áreas de epidemiologia, quadro clínico, tratamento e, principalmente, diagnóstico das infecções por esse agente.

**Descritores:** *Kingella kingae*/diagnóstico, Infecções por *Neisseriaceae*.

## Abstract

Reports of *Kingella kingae* infections in children are becoming increasingly common. This article reviews the recent advances in the knowledge of the epidemiology, clinical manifestations, treatment and diagnosis of these infections.

**Key words:** *Kingella kingae*/diagnosis, *Neisseriaceae* infections.

## Introdução

Durante os últimos anos têm crescido o número de relatos de infecções por *Kingella kingae*, sobretudo bacteriemias e infecções osteoarticulares. A incidência é maior em crianças, principalmente abaixo de cinco anos, e a melhoria dos métodos de cultura, assim como o advento das técnicas moleculares, contribuíram sobremaneira para o diagnóstico mais frequente. Esse artigo resume de maneira breve o conhecimento atual sobre epidemiologia, apresentações clínicas, diagnós-

tico laboratorial e tratamento das infecções causadas por essa bactéria.

## Epidemiologia

Estudos recentes, utilizando meio seletivo com vancomicina para inibir o crescimento das bactérias Gram-positivas da microbiota local, mostraram que a *Kingella kingae* é um membro da flora comensal da faringe posterior<sup>(1-3)</sup>. A colonização parece começar na mais tenra idade, após os seis meses de vida, chegando ao pico entre 12 e 24 meses, atingindo mais de 10%, e depois diminuindo em crianças mais velhas e adultos<sup>(1-4)</sup>.

Estudos de epidemiologia molecular da colonização demonstraram que a disseminação ocorre sobretudo diretamente, de criança para criança. As creches parecem ser um local de risco para a transmissão, como já relatado em diversos estudos<sup>3</sup>. Além disso, a comparação entre perfis moleculares de cepas colonizantes e infectantes sugere que, assim como ocorre com outros patógenos humanos, a colonização do trato respiratório parece preceder a doença invasiva<sup>(5)</sup>.

Quanto à frequência das infecções, as mais importantes são as osteoarticulares, representando em geral mais de 50% dos casos, e as bacteriemias. Outras infecções descritas nas maiores casuísticas incluem endocardite, pericardite, meningite, peritonite, infecções oftalmológicas e pneumonia<sup>(6-10)</sup>. Assim como a colonização, a infecção ocorre mais usualmente nas crianças pequenas. As crianças maiores e os adultos acometidos comumente apresentam alguma doença de base, em geral valvopatia cardíaca, malignidade, ou alguma outra condição imunossupressora<sup>(2,11,12)</sup>.

Apesar das descrições com frequência crescente em vários países do mundo, com destaque para Israel e França, em nosso meio ainda não há dados significativos publicados.

## Possíveis apresentações clínicas

No caso das bacteriemias sem endocardite, a duração dos sintomas (sobretudo febre) antes do diagnóstico é, na maioria das vezes, de um a sete dias<sup>(11)</sup>. As bacteriemias sem endocardite acometem quase que exclusivamente crianças. Já as endocardites têm sido diagnosticadas em crianças mais velhas e adultos<sup>(2)</sup>.

---

Professor Instrutor da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Departamentos de Ciências Patológicas (Disciplina de Microbiologia) e Pediatria (Setor de Infectologia Pediátrica)

**Trabalho realizado:** Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Departamentos de Ciências Patológicas (Disciplina de Microbiologia) e Pediatria (Setor de Infectologia Pediátrica)

**Endereço para correspondência:** Marcelo Jenne Mimica. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Departamento de Ciências Patológicas, Disciplina de Microbiologia. Rua Dr. Cesário Motta Jr, 112 – Vila Buarque – 01221-020 – São Paulo – SP – Brasil. E-mail: mjmimica@hotmail.com

Em cerca de metade dos casos, a infecção afeta uma valva nativa, mais comumente a valva mitral. Frequentemente há história prévia de doença reumática ou má-formação cardíaca<sup>(13-17)</sup>. A taxa de letalidade gira em torno de 16%, sendo comuns complicações como aneurismas micóticos, infartos pulmonares, meningites, acidentes vasculares cerebrais, falência cardíaca e choque séptico<sup>2,12-17</sup>. Devido à significativa morbimortalidade associada à endocardite por *Kingella*, alguns autores recomendam que todos os pacientes que tenham o microrganismo isolado de um sítio normalmente estéril sejam avaliados através de ecocardiograma<sup>(12)</sup>.

A piodartrite por *Kingella* geralmente envolve as articulações maiores, incluindo joelhos, quadris e ombros. No entanto, proporcionalmente, quando comparadas às artrites sépticas causadas por outros agentes, as artrites por *Kingella* acometem com maior frequência articulações menores, como metacarpo-falangeanas, esternoclaviculares e tarsais. Quanto à osteomielite, os ossos mais afetados são os longos. No entanto, pode ocorrer também em calcâneo, talus, esterno ou clavícula<sup>(2,6,12)</sup>. Dados da literatura mostram que osteomielite crônica e sequelas ortopédicas parecem ser incomuns<sup>(12,18)</sup>.

As espondilodiscites também podem ser causadas por esse patógeno, sendo que mais de 25% dos casos de espondilodiscites hematogênicas em menores de quatro anos são causadas por *Kingella*. A região mais acometida é a coluna lombar<sup>(19-21)</sup>. Os ossos e articulações também podem ser afetados de forma fugaz e transitória durante uma bacteremia por *Kingella*<sup>(22,23)</sup>.

## Diagnóstico laboratorial

A *Kingella* é um bacilo Gram-negativo que pode ter tendência a resistir o processo de decoloração, levando algumas vezes à identificação errônea como Gram-positivo. É um aneóbio facultativo, beta-hemolítico em Agar sangue, oxidase-positivo, com provas de indol, urease e catalase negativas. Produz ácido a partir de glicose e maltose, mas não de outros açúcares. A bactéria cresce em Agar sangue ou chocolate, e uma atmosfera rica em CO<sub>2</sub> tende a facilitar seu crescimento<sup>(2,12)</sup>.

A positividade das culturas pode ser incrementada inoculando-se as amostras clínicas em frascos de hemocultura. Em estudos de Israel e da França, por exemplo, nos quais frascos de hemocultura foram utilizados rotineiramente para inoculação de aspirados de líquido sinovial, *Kingella kingae* foi isolada em quase metade das crianças com piodartrite e cultura positiva<sup>(24,25)</sup>. Esses dados demonstram que o método deveria ser mais largamente utilizado para o diagnóstico, inclusive em nosso meio, em que o achado deste microrganismo é evento ainda raro.

A reação em cadeia pela polimerase (PCR) tem também possibilitado, recentemente, uma maior identificação de casos de infecção por *Kingella*. Além de maior acurácia, o teste permite um resultado mais rápido. Os alvos mais utilizados para a reação são os genes *cpn60* e da toxina RTX. Alguns protocolos também utilizam sequenciamento do 16S ribossômico. Diversos estudos<sup>(26-31)</sup> que compararam métodos baseados em cultura com aqueles baseados em PCR mostraram sensibilidade superior destes últimos.

## Tratamento

Apesar da produção de beta-lactamases já ter sido descrita, a *Kingella* costuma ser sensível às penicilinas e cefalosporinas. Também é, em geral, susceptível a aminoglicosídeos, macrolídeos, sulfametoxazol-trimetoprim, tetraciclina, cloranfenicol e fluorquinolonas. O microrganismo tem susceptibilidade reduzida à oxacilina e resistência plena aos glicopeptídeos. Quase metade das cepas é resistente à clindamicina<sup>(12,32-34)</sup>.

Não há na literatura estudos clínicos controlados disponíveis comparando diferentes esquemas terapêuticos nas infecções por *Kingella*. A terapia empírica para as infecções osteoarticulares na infância geralmente inclui oxacilina, clindamicina ou vancomicina, a depender das taxas de resistência dos *Staphylococcus aureus* à oxacilina e clindamicina na região. O esquema pode ser mudado para ampicilina ou alguma cefalosporina se *Kingella* for identificada e o teste para produção de beta-lactamase for negativo<sup>12</sup>.

O tempo total de tratamento varia de duas a três semanas para as piodartrites, a três a seis semanas para as osteomielites, e até três a doze semanas para as espondilodiscites. Apesar de alguns pacientes com infecções osteoarticulares por *Kingella* melhorarem apenas com tratamento conservador, alguns necessitam procedimentos cirúrgicos invasivos, incluindo drenagem e limpeza<sup>(12,23)</sup>.

No caso das bacteriemias sem foco, uma a duas semanas de tratamento parecem ser suficientes. Nas endocardites, além de ser necessária uma duração mais prolongada, de até seis a sete semanas, é recomendada a associação de antimicrobianos, preferencialmente um beta-lactâmico e um aminoglicosídeo<sup>(12-17)</sup>.

## Referências Bibliográficas

1. Yagupsky P, Dagan R, Prajrod F, Merires M. Respiratory carriage of *Kingella kingae* among healthy children. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14:673-8.
2. Yagupsky P. *Kingella kingae*: from medical rarity to an emerging paediatric pathogen. *Lancet Infect Dis*. 2004; 4:358-67.
3. Yagupsky P, Weiss-Salz I, Fluss R, Freedman L, Peled N, Trefler R, et al. Dissemination of *Kingella kingae* in the community and long-term persistence of invasive clones. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28:707-10.

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. Yagupsky P, Porat N, Pinco E. Pharyngeal colonization by *Kingella kingae* in children with invasive disease. Pediatr Infect Dis J. 2009; 28:155-7.
6. 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.
7. Matta M, Wermert D, Podglajen I, Sanchez O, Buu-Hoi A, Gutmann L, et al. Molecular diagnosis of *Kingella kingae* pericarditis by amplification and sequencing of the 16S rRNA gene. J Clin Microbiol. 2007; 45:3133-4.
8. Bofinger JJ, Fekete T, Samuel R. Bacterial peritonitis caused by *Kingella kingae*. J Clin Microbiol. 2007; 45:3118-20.
9. Van Erps J, Schmedding E, Naessens A, Keymeulen B. *Kingella kingae*, a rare cause of bacterial meningitis. Clin Neurol Neurosurg. 1992; 94:173-5.
10. Carden SM, Colville DJ, Gonis G, Gilbert GL. *Kingella kingae* endophthalmitis in an infant. Aust N Z J Ophthalmol. 1991; 19:217-20.
11. Dubnov-Raz G, Scheuerman O, Chodick G, Finkelstein Y, Samra Z, Garty BZ. Invasive *Kingella kingae* infections in children: clinical and laboratory characteristics. Pediatrics. 2008; 122:1305-9.
12. Yagupsky P, Porsch E, St Geme JW 3rd. *Kingella kingae*: an emerging pathogen in young children. Pediatrics. 2011; 127:557-65.
13. Seña AC, Seed P, Nicholson B, Joyce M, Cunningham CK. *Kingella kingae* endocarditis and a cluster investigation among daycare attendees. Pediatr Infect Dis J. 2010; 29:86-8.
14. Berkun Y, Brand A, Klar A, Halperin E, Hurvitz H. *Kingella kingae* endocarditis and sepsis in an infant. Eur J Pediatr. 2004; 163:687-8.
15. Wells L, Rutter N, Donald F. *Kingella kingae* endocarditis in a sixteen-month-old-child. Pediatr Infect Dis J. 2001; 20:454-5.
16. Rotstein A, Konstantinov IE, Penny DJ. *Kingella*-infective endocarditis resulting in a perforated aortic root abscess and fistulous connection between the sinus of Valsalva and the left atrium in a child. Cardiol Young. 2010; 20:332-3.
17. Youssef D, Henaine R, Di Filippo S. Subtle bacterial endocarditis due to *Kingella kingae* in an infant: a case report. Cardiol Young. 2010; 20:448-50.
18. Lundy DW, Kehl DK. Increasing prevalence of *Kingella kingae* in osteoarticular infections in young children. J Pediatr Orthop. 1998;18:262-7
19. Fuursted K, Arpi M, Lindblad BE, Pedersen LN. Broad-range PCR as a supplement to culture for detection of bacterial pathogens in patients with a clinically diagnosed spinal infection. Scand J Infect Dis. 2008; 40:772-7.
20. Garron E, Viehweger E, Launay F, Guillaume JM, Jouve JL, Bolini G. Nontuberculous spondylodiscitis in children. J Pediatr Orthop. 2002; 22:321-8.
21. Ceroni D, Cherkaoui A, Kaelin A, Schrenzel J. *Kingella kingae* spondylodiscitis in young children: toward a new approach for bacteriological investigations? A preliminary report. J Child Orthop. 2010;4:173-5.
22. Yagupsky P, Press J. Unsuspected *Kingella kingae* infections in afebrile children with mild skeletal symptoms: the importance of blood cultures. Eur J Pediatr. 2004;163:563-4.
23. Lebel E, Rudensky B, Karasik M, Itzhaki M, Schlesinger Y. *Kingella kingae* infections in children. J Pediatr Orthop B. 2006;15:289-92.
24. 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. J Clin Microbiol. 1992;30:1278-81.
25. Moumile K, Merckx J, Glorion C, Pouliquen JC, Berche P, Ferroni A. Bacterial aetiology of acute osteoarticular infections in children. Acta Paediatr. 2005; 94: 419-22.
26. Fenollar F, Lévy PY, Raoult D. Usefulness of broad-range PCR for the diagnosis of osteoarticular infections. Curr Opin Rheumatol. 2008; 20:463-70.
27. Cherkaoui A, Ceroni D, Emonet S, Lefevre Y, Schrenzel J. Molecular diagnosis of *Kingella kingae* osteoarticular infections by specific real-time PCR assay. J Med Microbiol. 2009; 58:65-8.
28. Ceroni D, Cherkaoui A, Ferey S, Kaelin A, Schrenzel J. *Kingella kingae* osteoarticular infections in young children: clinical features and contribution of a new specific real-time PCR assay to the diagnosis. J Pediatr Orthop. 2010; 30:301-4.
29. 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.
30. Moumile K, Merckx J, Glorion C, Berche P, Ferroni A. Osteoarticular infections caused by *Kingella kingae* in children: contribution of polymerase chain reaction to the microbiologic diagnosis. Pediatr Infect Dis J. 2003; 22:837-9.
31. Rosey AL, Abachin E, Quesnes G, Cadilhac C, Pejin Z, Glorion C, et al. Development of a broad-range 16S rDNA real-time PCR for the diagnosis of septic arthritis in children. J Microbiol Methods. 2007; 68:88-93.
32. Jensen KT, Schönheyder H, Thomsen VF. In-vitro activity of beta-lactam and other antimicrobial agents against *Kingella kingae*. J Antimicrob Chemother. 1994; 33:635-40.
33. Kugler KC, Biedenbach DJ, Jones RN. Determination of the antimicrobial activity of 29 clinically important compounds tested against fastidious HACEK group organisms. Diagn Microbiol Infect Dis. 1999;34:73-6.
34. 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.

Trabalho recebido: 25/08/2011  
Trabalho aprovado: 09/11/2011