
MANLAB®

Diagnóstico Bioquímico y Genómico

Kingella kingae:

Un importante patógeno en los primeros 3 años de vida

 12 min.


Los niños son vulnerables a una serie de infecciones a las que los adultos tienen mayor resistencia y las etiologías y manifestaciones de las infecciones en los pacientes pediátricos son diferentes y más graves que las observadas en los adultos. *Kingella Kingae* es un claro ejemplo de ello ya que rara vez causa infecciones en personas mayores de 36 meses de edad. A continuación el Servicio de Bacteriología del Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina y el Área de Diagnóstico Bioquímico y Genómico de Laboratorio MANLAB nos presentan una revisión bibliográfica con las características micro-biológicas, la patogenia y las manifestaciones clínicas más importantes que produce *k. kingae* en la edad pediátrica. Además, describen los métodos para el aislamiento y la identificación en el laboratorio de microbiología.



Mic. Boscaro Gabriela Ines¹
Bioq. Castro Florencia¹

MANLAB. Diagnóstico Bioquímico y Genómico.

¹ Servicio de Bacteriología, Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

E-mail: gabriela.boscaro@manlab.com.ar



Se realiza una revisión bibliográfica de las características microbiológicas, patogenia y manifestaciones clínicas más importantes que produce *kingella kingae* en edad pediátrica. Posteriormente se describen los métodos para el aislamiento y la identificación de *kingella kingae* en el laboratorio de microbiología.

Resumen

Kingella kingae es un agente etiológico común de la bacteriemia pediátrica y el principal agente de osteomielitis y artritis séptica en niños de 6 a 36 meses de edad. Esta bacteria Gram-negativa se encuentra colonizando la orofaringe y se disemina por estrecho contacto interpersonal. *Kingella kingae* produce una toxina RTX que probablemente facilita la colonización de la mucosa y la persistencia del organismo en el torrente sanguíneo y en los tejidos profundos del cuerpo.

Con la excepción de los pacientes con afectación endocárdica, los niños con enfermedades de *K. kingae* a menudo muestran sólo síntomas y signos leves, lo que requiere una perspicacia clínica. El aislamiento de *K. kingae* en medios sólidos rutinarios es subóptimo y la detección de la bacteria se mejora significativamente mediante la inoculación del líquido articular en botellas de hemocultivos automatizados y el uso de ensayos basados en PCR. El organismo es generalmente susceptible a los antibióticos que se administran a pacientes jóvenes con infecciones articulares y óseas. Si se trata adecuadamente y a tiempo, las infecciones invasivas de *K. kingae* sin afectación endocárdica suelen tener un curso clínico benigno.

Introducción

Los niños son vulnerables a una serie de infecciones a las que los adultos tienen mayor resistencia y las etiologías y manifestaciones de las infecciones en los pacientes pediátricos son a menudo claramente diferentes y más graves que las observadas en los adultos. *Kingella Kingae* es un claro ejemplo de ello ya que rara vez causa infecciones en personas mayores de 36 meses de edad (1).

Kingella kingae, es un cocobacilo gramnegativo de crecimiento lento, aislado por primera vez en 1960 por Elizabeth O King e incluido inicialmente en el género *Moraxella*. Posteriormente, en 1976, se transfiere al género *Kingella* de la familia *Neisseriaceae*, actualmente conformado por 4 especies: *K kingae*, *K. oralis*, *K. denitrificans* y *K. potus* (especie zoonótica) (2) que pueden diferenciarse por pruebas bioquímicas. Pertenece al grupo HACEK (*Haemophilus sp*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *K. kingae*). Pueden observarse de a pares o en cadenas. En ocasiones pueden resistirse a la decoloración y confundirse con bacilos gram positivos (3).

Características microbiológicas

Es una bacteria inmóvil, oxidasa positiva, catalasa negativa, nitrato reductora, no productora de indol ni urea, fermentadora de glucosa y maltosa pero no de otros azúcares, anaerobia facultativa, que presenta β -hemólisis. Crece en agar Columbia suplementado con 5% de sangre ovina dando colonias beta-hemolíticas pequeñas y colonias pequeñas en agar chocolate. No desarrolla en agar Mac Conkey y la mayoría de las cepas se pueden recuperar en el medio de cultivo

Thayer-Martin.

La producción de β -lactamasas ha sido poco frecuente en la especie. La enzima es una β -lactamasa TEM-1, no hidroliza las cefalosporinas, y su actividad es inhibida por el ácido clavulánico. Habitualmente está codificada en un plásmido pero se la ha encontrado integrada al cromosoma. La presencia de β -lactamasa aumenta la concentración de MIC de ampicilina en el rango de 0,25 mg / litro a 8 mg / litro, con un MIC50 de 2 mg / litro y un MIC90 de 4 mg / litro. Con raras excepciones, *K. kingae* es susceptible a los aminoglucósidos, macrólidos, trimetoprim-sulfametoxazol, fluoroquinolonas, tetraciclina y cloranfenicol. *Kingella kingae* exhibe CIMs relativamente altas a la oxacilina (MIC50, 3 μ g / ml; MIC90, 6 μ g / ml), el 40% de los aislamientos invasivos son clindamicina no susceptible, y todas las cepas son altamente resistentes a los antibióticos glicopéptidos (4).

Patogenia

La patogenia de *K. kingae* fue recientemente atribuida a la producción de una potente citotoxina, conocida como RTX (del inglés *Repeat in toxin*) (5). Esta toxina parecería promover la colonización del tracto respiratorio superior a nivel amigdalino, condición que favorece su transmisión persona-persona, especialmente entre niños de corta edad con estrecho contacto en guarderías y centros preescolares (6, 7).

Un estudio sobre niños sanos que acudían a guarderías en el sudeste de Israel detectó una tasa de portadores faríngeos del

70%. En 2 estudios sobre brotes invasores de *K. kingae* en guarderías de Israel y Estados Unidos creció *K. kingae* en hasta el 45% de los cultivos faríngeos (8,9). El daño a la capa mucosa causado por una enfermedad viral previa o concomitante facilita la entrada de *K. kingae* en el torrente sanguíneo y la diseminación a sitios distantes (10). La toxina facilitaría la persistencia del organismo en el torrente sanguíneo y en los tejidos profundos del cuerpo (11).

Se ha visto que en los primeros seis meses de vida la incidencia es menor y esto se relaciona con la protección que confieren los anticuerpos maternos. Se describe un mayor número de casos entre los meses de julio y diciembre, lo que parece coincidir con la incidencia de infecciones virales respiratorias altas (12).

Manifestaciones clínicas

K. kingae se ha identificado como agente causal de infecciones invasivas. La infección osteoarticular es la forma más frecuente de presentación (62,4%), seguida de bacteriemia sin foco (32%). La artritis séptica comprende el 80% de los casos de infección osteoarticular, seguida de la osteomielitis y la espondilodiscitis (13, 14).

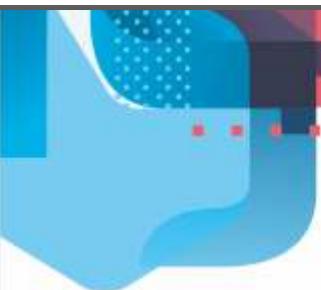
Infecciones osteoarticulares

Artritis bacteriana: La incidencia de la artritis bacteriana en niños es de 5 a 37 casos por 100000. Los niños menores de 3 años se ven afectados con más frecuencia. Suelen ser monoarticulares y perjudican principalmente las articulaciones de las extremidades, como

la cadera, el tobillo y la rodilla. En las últimas dos décadas, la vacunación sistémica contra *Haemophilus influenzae* ha modificado el patrón de infección ósea y es, en la actualidad, *K. kingae* el germen Gram-negativo implicado con más frecuencia (14). El retraso en la terapia se ha asociado con secuelas a largo plazo, por lo que es muy importante la obtención de cultivos de sangre y líquido sinovial y posteriormente comenzar de inmediato con el tratamiento.

Osteomielitis: La infección ósea por *K. kingae* se localiza fundamentalmente en huesos largos, el fémur es el más frecuentemente afectado, No suele haber mucha afectación del estado general y hasta en un tercio de los pacientes cursa sin fiebre, por lo que el diagnóstico suele ser tardío (más de 1 semana en el 70% de los pacientes) (15).

Espondilodiscitis: La espondilodiscitis u osteomielitis vertebral es una patología poco frecuente en pediatría. Representa alrededor de 2 a 4% de todas las infecciones osteoarticulares en los niños (16). *Kingella kingae* constituye el segundo agente etiológico, luego de *Staphylococcus aureus* en espondilodiscitis no tuberculosa en niños. Cursan con una sintomatología inespecífica, y cuyo diagnóstico requiere de un alto índice de sospecha, por lo que muchas veces es tardío o se hace luego de múltiples tratamientos (17). A pesar de su baja frecuencia, esta condición se caracteriza por su prolongada morbilidad, la posibilidad de desarrollar complicaciones neurológicas y en ocasiones la muerte (18). La vía hematogena es la principal fuente de infección; sin embargo, los hemocultivos suelen ser negativos (19).



QuantiFERON® TB Gold Plus

GOLD STANDARD PARA LA DETECCIÓN DE INFECCIONES POR TUBERCULOSIS LATENTE



**VALIDADO
PRECISO**
**SIMPLE
ALCANCE**

Test con mayor exactitud del mercado, menos del 2% de resultados indeterminados
Requiere una única visita del paciente



tecnolab



ANMAT



ISO 9001:2008
Management
System
www.tuv.com
ID 9105021490

Estomba 964 | C1427COV CABA
Buenos Aires | Argentina
Tel: 54 11 4859 5300
info@tecnolab.com.ar

www.tecnolab.com.ar

Bacteriemia oculta

También llamada bacteriemia sin foco, representa la segunda expresión de la enfermedad por *Kingella kingae* en niños. En algunos pacientes se presenta como una erupción maculopapular diseminada, parecida a la que se describen en las infecciones sistémicas meningocócicas o gonocócicas. Debido a la presentación clínica aparentemente benigna, con los protocolos actuales para manejo de niños febriles de 6 a 36 meses sin ninguna fuente clínica aparente, basados en la temperatura corporal alta y presencia de marcada leucocitosis frecuentemente no detectan bacteriemia oculta por *K. kingae* y muchos casos probablemente no estén diagnosticados.

Endocarditis

La endocarditis por microorganismos del grupo HACEK es poco frecuente en niños, pero presenta un alto porcentaje de complicaciones, por lo que es importante un diagnóstico y tratamiento precoces. La endocarditis por *K. kingae* presenta complicaciones en el 50% de los casos, tales como embolismos, accidentes vasculares cerebrales, meningitis, insuficiencia cardíaca congestiva y shock cardiogénico. Evoluciona al fallecimiento en el 16% de los casos (4). Suele responder rápidamente al tratamiento antibiótico, que se debe administrar entre 2 y 7 semanas.

Diagnóstico de las infecciones invasivas de *K. kingae*

Detección por cultivo: El aislamiento de *K. kingae* en medios sólidos bacteriológicos es dificultoso, (rendimiento 9-16%). La sensibilidad de los cultivos mejora significativamente mediante la inoculación sistemática del líquido articular en sistemas automatizados de hemocultivos lo que diluiría el posible efecto inhibitor del propio líquido sinovial en el crecimiento de la bacteria (20). A pesar de esta metodología la detección en cultivo del organismo sigue siendo problemática ya que depende de muchos factores como las características del caldo (la marca comercial de sistemas automatizado utilizado), el volumen (tipo de botella), el inóculo, etc.

Existen en el mercado una amplia variedad de sistemas comerciales para la identificación de este microorganismo tales como la tarjeta API NH, el instrumento Vitek 2 (21, 22), la ionización de desorción por láser

asistida por matriz (MALDI-TOF) (22), y métodos moleculares. El organismo es completamente mal identificado por el kit Remel RapID NH (22).

Detección por Ensayos de Amplificación de Ácidos Nucleicos: Los ensayos de amplificación de ácidos nucleicos mejoran sustancialmente el diagnóstico de la enfermedad debido a *K. kingae* ya que al aumentar la tasa de detección en 4 veces reducen la fracción de las infecciones no confirmadas y muestran que el organismo es la principal etiología bacteriana de las infecciones esqueléticas en pacientes pediátricos jóvenes. Mediante esta técnica se pueden amplificar diferentes genes como el gen 16S rRNA o el gen cpn60 que codifica la proteína chaperonina 60 o segmentos conservados de los genes que codifican la toxina RTX (rtxA y / o rtxB). Este último es el más sensible ya que son capaces de detectar tan sólo 30 CFU del organismo, no necesita secuenciación posterior, son altamente específicos, se pueden aplicar a una variedad de muestras clínicas (sangre, líquido sinovial y tejidos sólidos, tracto respiratorio superior) y permitir la detección de cepas que exhiben polimorfismos del locus rtx (4).

Hasta ahora la toxina RTX es producida por todas las cepas de *K. kingae* examinadas.

Conclusión

La infección por *Kingella kingae* en su estadio inicial suele presentarse con sintomatología inespecífica, por lo que es importante incluirla dentro del screening microbiológico, ya que la administración temprana de terapia antimicrobiana es de suma importancia para prevenir el desarrollo de cuadros más graves que dejen secuelas e incluso que lleven a la muerte del paciente.

Dado que *K. kingae* es altamente sensible a antibióticos betalactámicos, permite comenzar un tratamiento precoz con amoxicilina.

Al ser un microorganismo fastidioso de crecimiento lento y exigente, con poca capacidad de resistencia a condiciones adversas y de baja concentración en el foco de infección, el cultivo se realiza con dificultad y tiene un bajo rendimiento (9-16%) en agar sangre y agar chocolate produciéndose frecuentemente un sub-diagnóstico. La detección de la bacteria se mejora significa-

tivamente mediante la inoculación de la muestra en sistemas automatizados de hemocultivos y el uso de ensayos basados en PCR.



MANLAB®
Diagnóstico Bioquímico y Genómico

Bibliografía

1. Pediatric Clinical Microbiology: It's the Little Things. Chris D. Doern, James J. Dunn, Alexander J. McAdam. J Clin Microbiol 54:1412-1413.
2. Epidemiology, etiology and clinical features septic arthritis in children younger than 24 months. Yagupsky P, Bar-Ziv Y, Howard CB, Dagan R. Arch Pediatr Adolesc Med. 1995;149:537-40.
3. Actinobacillus, Capnocytophaga, Eikenella, Kingella, Pasteurella, and other fastidious or rarely encountered gram-negative rods. En: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW. (ed.) Manual of Clinical Microbiology, 10th ed. P. 574-587. ASM Press, Washington DC, 2011.
4. Kingella kingae: carriage, transmission, and disease. Yagupsky P. Clin Microbiol Rev. 2015 Jan;28(1):54-79.
5. Pharyngeal colonization by Kingella kingae in children with invasive disease P. Yagupsky Pediatr Infect Dis J, 28 (2009), pp. 155-157.
6. Isolation of Kingella kingae in the oropharynx during K. kingae arthritis in children. Basmaci R, Ilharreborde B, Bidet P, Doit C, Lorrot M, Mazda K, Bingen E, Bonacorsi S. Clin Microbiol Infect. 2012 May;18(5):E134-6.
7. Person-to-person transmission of Kingella kingae among day care center attendees. Slonim A, Walker ES, Mishori E, Porat N, Dagan R, Yagupsky P. J Infect Dis. 1998 Dec;178(6):1843-6.
8. Respiratory carriage of Kingella kingae among healthy children Yagupsky P, Dagan R, Prajgrod F, Merires M. Pediatr. Infect Dis J. 1995;14(8):673-8.
9. Outbreak of Kingella kingae skeletal system infections in children in daycare. Yagupsky P, Erlich Y, Ariela S, Trefler R, Porat N. Pediatr Infect Dis J. 2006;25(6):526-32.
10. Epidemiological features of invasive Kingella kingae infections and respiratory carriage of the organism. Yagupsky P, Peled N, Katz O. J Clin Microbiol. 2002 Nov;40(11):4180-4.
11. Identification and characterization of an RTX toxin in the emerging pathogen Kingella kingae T.E. Kehl-Fie, J.W. St. Geme J Bacteriol, 189 (2007), pp. 430-436
12. Infecciones osteoarticulares por Kingella Kingae. Etxebarria I, Goitoxea X, Sanado L. Patología del aparato locomotor 2006; 4: 187-92.
13. Kingella kingae: An emerging cause of invasive infections in young children. Yagupsky P, Dagan R. Clin Infect Dis 1997; 24:860-866.
14. Septic arthritis caused by Kingella kingae in children]. Garzón MI, Hernández DV, Caeiro JP. Arch Argent Pediatr. 2015 Apr;113(2):e120-2.
15. Increasing prevalence of Kingella kingae in osteoarticular infections in young children. Lundy DW1, Kehl DK. J Pediatr Orthop. 1998 Mar-Apr;18(2):262-7.
16. Espondilodiskitis caused by Kingella kingae in children: a case report Isolda Budnik O, Lorena Porte T, José D. Arce V, Sergio Vial S y Juanita Zamorano R. Rev Chil Infect 2011; 28(4): 369-373
17. The toddler refusing to weight-bear: a revised imaging guide from a case series. Arthurs OJ1, Gomez AC, Heinz P, Set PA. Emerg Med J. 2009 Nov;26(11):797-801.
18. Childhood diskitis. Early S, Kay R, Tolo V. J Am Acad Orthop Surg 2003; 11: 413-20.
19. Bone and joint infections in children. Gutiérrez K. Pediatr Clin North Am 2005; 52:779-94.
20. Antibacterial properties of synovial fluid in the knee. Gruber BF, Miller BS, Onnen J, Welling R, Wojtyls EM. J Knee Surg. 2008 Jul;21(3):180-5.
21. Microbiological evaluation of the new VITEK 2 Neisseria-Haemophilus identification card. Valenza G, Ruoff C, Vogel U, Froesch M, Abele-Horn MJ Clin Microbiol. 2007 Nov; 45(11):3493-7.
22. Application of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for identification of the fastidious pediatric pathogens Aggregatibacter, Eikenella, Haemophilus, and Kingella. Powell EA, Blecker-Shelly D, Montgomery S, Mortensen JE J Clin Microbiol. 2013 Nov; 51(11):3862-4.