PAEDIATRICA Vol. 22 No. 2 2011

Osteoartikuläre *Kingella kingae*-Infektionen beim Kleinkind

Maruschka Francescato*, Abdessalam Cherkaoui**, Laura Merlini***, Jacques Schrenzel**,****, Dimitri Ceroni*****.
Übersetzung: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

Einführung

Kingella kingae ist ein gramnegativer, unbeweglicher Kokkus, ohne Sporenbildung noch Kapsel, paarförmig oder längere Ketten bildend *(siehe Abb. 1)*. Es sind derzeit 5 Stämme von Kingella bekannt: *K. kingae, K. indologenes, K. denitrificans, K. oralis und K. potus. K. kingae* wird am häufigsten als Ursache von Endokarditiden, Pneumonien, Sepsis und osteoartikulären Infektionen (OAI) erwähnt und gehört im Übrigen zur HACEK-Gruppe (langsam wachsende, Endokarditiden verursachende Keime). *K. kingae* gilt als normaler Bewohner der Luftwege, die Erstbesiedelung findet im Oropharynx statt[1]. *K. kingae* wurde noch nie bei Kindern unter 6 Monaten isoliert, was eine von der Mutter übertragene humorale Immunität vermuten lässt. Dagegen sind 10% der unter 4-jährigen Kinder gesunde Träger, wobei *K. kingae* im Oropharynx nachgewiesen wird und sich als opportunistischer Keim verhält[1]. Dieser asymptomatische Trägerstatus ist im Kindesalter gut bekannt und wurde für bekanntere Keime wie *Streptococcus pyogenes* oder *Streptococcus pneumoniae* beschrieben.

Mechanismen invasiver Infektionen

Obwohl die Mechanismen der Pathogenese von *K. kingae* zum Teil noch ungeklärt sind, scheint die Interaktion mit viralen Infekten definitiv gesichert[2]. Es werden bei Kindern mit invasiven *K. kingae*-Infektionen oft Infekte der oberen Luftwege, Stomatitiden oder Aphthen viralen Ursprungs gefunden. Man denkt, dass die geschädigte Schleimhaut Eintrittspforte und damit Ursprung der hämatogenen Verbreitung in verschiedene Organe wie Herzklappen, Endokard, Knochen, Gelenke, Wirbelkörper ist, mit nachfolgender lokaler eitriger Infektion[2]. Die Bevorzugung dieser Lokalisationen durch *K. kingae* bleibt ungeklärt. Kürzlich wurde die Pathogenese von *K. kingae*, einschliesslich der verschiedenen Etappen der Kolonisierung der Luftwege, hämatogene Invasion und Schädigung der Gelenke, auf die Produktion eines potenten Zytotoxins, RTX genannt, zurückgeführt[3]. Dieses Toxin scheint demnach für die Virulenz verantwortlich und entscheidend für den zytotoxischen Effekt auf die Schleimhaut der Atemwege, die Gelenksynovia und die Makrophagen zu sein[3].

K. kingae, ein «Schwellenkeim»?

Lange wurde die Rolle von *K. kingae* als ätiologischer Faktor von OAI völlig verkannt, seine pathogene Rolle wurde erst zu Beginn der 90er Jahre erkannt. Die scheinbare Zunahme an *K. kingae*-bedingten OAI kann durch die besseren Erfassungsmethoden erklärt werden, v. a. aber durch die bessere Kenntnis dieses «aufstrebenden» Keimes. *K. kingae* zu isolieren, ist mühsam und oft verbleiben Kulturen aus Gelenkflüssigkeit oder Knochenpunktate negativ. Die negativen Kulturen erklären sich auch durch das oft spärliche Inokulum bei osteoartikulären Punktionen[4]. Um die Sensitivität der Methode zu verbessern, wurden mehrere PCR (polymerase chain reaction) -Techniken entwickelt. Unspezifische PCR (broad-range PCR) erlauben es theoretisch, in einer Probe bakterielle DNA nachzuweisen, ohne Bestimmung der gesuchten Spezies. Leider ist die Sensitivität dieser unspezifischen PCR beschränkt: 3000 bis 300 000 Bakterienkolonien (CFU, colony-forming units) müssen vorhanden sein, um einen Nachweis zu erlauben[5]. Kürzlich wurde eine spezifische real-time PCR für *K. kingae* entwickelt, die gezielt die Gene *rtxA* und *rtxB* nachweist[6]. Die Analyse-Sensitivität dieser Technik (qPCR-rtx) ist 100-fach grösser als jene einer broad-range PCR. Es ist dehalb heute allgemein anerkannt, dass der Nachweis von *K. kingae* mittels PCR-Methoden geschehen muss, wobei die spezifische real-time PCR für die TRX-Toxine von *K. kingae* die sensibelste und spezifischste Methode zu sein scheint.

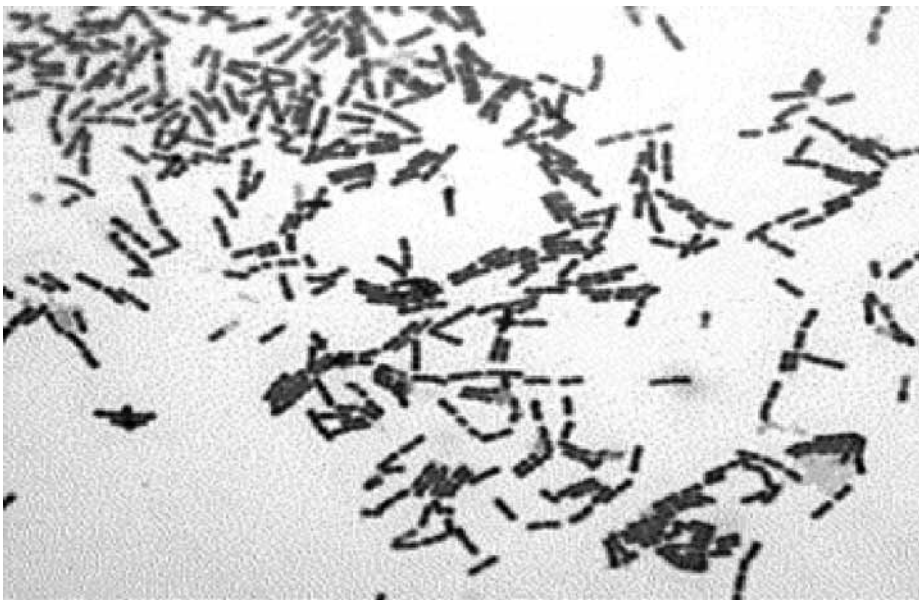


Abbildung 1: Gramfärbung eines *Kingella kingae*-Stammes. Abgebildet aus: P. P. Connell, B. Carey, D. Kollpiara and S. Fenton. *Kingella kingae* orbital cellulitis in a 3-year-old. Eye (2006) 20; 1086–1088.

* Faculté de Médecine, Université de Genève, 1211 Genève 14
** Laboratoire de Bactériologie, Hôpitaux Universitaires de Genève, 1211 Genève 14
*** Service de Radiologie, Hôpitaux Universitaires de Genève, 1211 Genève 14
**** Laboratoire de Recherche Génomique, Services des Maladies Infectieuses, Hôpitaux Universitaires de Genève, 1211 Genève 14
***** Service d'Orthopédie Pédiatrique, Hôpitaux Universitaires de Genève, 1211 Genève 14



Abbildung 2: *K. kingae*-bedingte Osteomyelitis der distalen Radiusmetaphyse: Das Kind wurde mit einer Schonhaltung der rechten oberen Extremität vorgestellt, die auf ein banales Trauma zurückgeführt worden war. Nach 20-tägiger Immobilisierung wurde eine lytische Läsion der Metaphyse sichtbar, Ausdruck einer lokalen eitrigen Infektion.

Osteo-artikuläre *K. kingae*-Infektionen

Vom epidemiologischen Standpunkt aus betrachtet, wurden bei akuten kindlichen OAI bisher in erster Linie Keime wie *Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes* und *pneumoniae* oder *Haemophilus influenzae* beschuldigt. Seit ca. 10 Jahren wird vemehrt über *K. kingae*-bedingte OAI berichtet und dieser Keim wird inzwischen als häufigste Ursache septischer Arthritiden im Säuglingsalter betrachtet. *K. kingae* ist ebenfalls für Osteomyelitiden verantwortlich und eine wichtige Ursache von Spondylodiscitis beim Kleinkind. *K. kingae* ist damit der am häufigsten isolierte Keim bei OAI bei Kindern unter 4 Jahren; mehrere Serien wiesen nach, dass *K. kingae* für 50–80% der OAI im Kleinkindesalter, bei welchen eine bakterielle Diagnose gestellt wird, verantwortlich ist[7), 8)].

Klinisches Bild der *K. kingae*-bedingten OAI

Klinisches Bild und Laboruntersuchungen der *K. kingae*-bedingten OAI lassen meist kaum oder gar nicht an eine OAI denken. Kinder mit einer *K. kingae*-bedingten OAI sind oft kaum symptomatisch, die Schonhaltung der oberen Extremität oder Hinken werden auf ein banales Trauma zurückgeführt.

Weniger als 10% der Kinder mit einer *K. kingae*-bedingten OAI sind bei Spitalaufnahme fiebrig[8)] und die klinische Untersuchung des betroffenen Gliedes ist wenig ergiebig. Die Schmerzen sind weniger ausgeprägt als bei Kindern mit einer Infektion durch klassische Keime, die betroffene Stelle ist wenig gerötet oder geschwollen, der Gelenkerguss ist diskret, die Funktionseinschränkung ist geringer, oft dank Einnahme von NSAID. Das Blutbild trägt nur wenig zur Diagnose bei; weniger als 10% der Patienten haben eine Leukozytose, eine Linksverschiebung wird sozusagen nie beobachtet, die CPR ist in 50% der Fälle normal und die Thrombozytose fehlt bei 40% der Patienten. Einzig die BSG scheint ein verwertbarer Parameter zu sein, ist sie doch bei 80% der Fälle von *K. kingae*-bedingten OAI beschleunigt[8)]. Kinder mit einer *K. kingae*-bedingten OAI können demnach afebril sein und normale Blutparameter aufweisen; diese Tatsache trägt zur Erschwerung der Diagnosestellung bei[8)].

Radiologische Befunde der *K. kingae*-bedingten OAI

Wie dies klassischerweise der Fall ist, ist das Röntgenbild auch im Frühstadium einer *K. kingae*-bedingten OAI enttäuschend, radiologische Zeichen fehlen. Im besten Falle kann ein periossäres Oedem mit Verwischung der Muskelgrenzen oder ein Gelenkserguss sichtbar sein. Im späteren Verlauf können *K. kingae*-bedingte OAI zu Unregelmässigkeiten der Kortikalis oder zu metaphysären oder epiphysären Abszessen führen *(Abb. 2)*. Die immer häufigere Verwendung von MRI hat zur Beschreibung von Veränderungen geführt, die für *K. kingae* spezifisch sind. So ist das Oedem bei *K. kingae* Osteomyelitis weniger ausgeprägt als bei Schädigung durch grampositive Kokken. Auch die Befunde im Bereich der benachbarten Weichteile sind, im Vergleich zu denen bei Befall durch grampositive Kokken, weniger ausgeprägt. Der auffallendste Befund ist jedoch die Neigung dieses Keimes zur epi- und apophysärem Befall.

Behandlung von *K. kingae*-bedingten OAI

Erschwert wird die Behandlung von *K. kingae*-bedingten OAI vor allem durch die Schwierigkeit, eine bakteriologische Diagnose zu erhalten. *K. kingae* ist ein an und für sich wenig virulenter Keim und die geringe Keimzahl führt dazu, dass diese OAI dazu neigen, selbstlimitierend zu sein. Es wurde sogar gezeigt, dass *K. kingae*-bedingte OAI spontan, ohne antibiotische Behandlung heilen können[9)]. Trozdem wird die Heilung durch die antibiotische Behandlung drastisch beschleunigt und Komplikationen wie Knochenabszesse werden damit wahrscheinlich vermieden. Mehrere Studien weisen nach, dass die parenteral begonnene Behandlung sehr schnell (48 Stunden) zum Verschwinden der klinischen Symptome führt und dass perorales Fortführen der Behandlung während 14 zusätzlichen Tagen die Heilung gewährleistet[7), 8)]. Der Keim ist sehr empfindlich auf Penizillin, Ampizillin, Cephalosporine zweiter und dritter Generation, Makrolide, Cotrimoxazol, Tetrazykline und Chloramphenicol[10)]. Chirurgische Eingriffe wie Gelenkspülungen oder metaphysäre Dekompression scheinen, insbesondere bei frühzeitiger Diagnose, weniger notwendig zu sein als bei Infektionen durch grampositiven Kokken.

Zukunftsaussichten

Wir stehen zweifellos vor dem Anbruch einer neuen Zeit und der Behandlung der OAI eröffnen sich bedeutende Änderungen. Das Erscheinen und die Verbesserung molekularbiologischer Techniken zur Amplifikation bakterieller DNA und RNA werden in naher Zukunft bestimmt zu einer präziseren Diagnose des verantwortlichen Keimes führen, und den Therapeuten von der Frustration der Infektion «ohne Keim» erlösen. Die extreme Sensitivität der molekularen Amplifikation und v. a. deren höhere Spezifizität werden zweifellos zu einer immer schnelleren, lediglich auf einer Blutentnahme beruhenden bakteriologischen Diagnosestellung führen. Man kann deshalb hoffen, dass in naher Zukunft Gelenks- und Knochenpunktionen (wie auch Gelenksspülungen oder Knochenfenestrationen) nur noch bei Kindern mit einer durch pyogene Keime bedingten OAI notwendig sein werden. Die genaueren Kenntnisse des ätiologischen Profils der OAI werden bestimmt dazu führen, dass OAI des Kleinkindes frühzeitiger erkannt werden und ihre Behandlung dem verantwortlichen Keim angepasst werden kann.

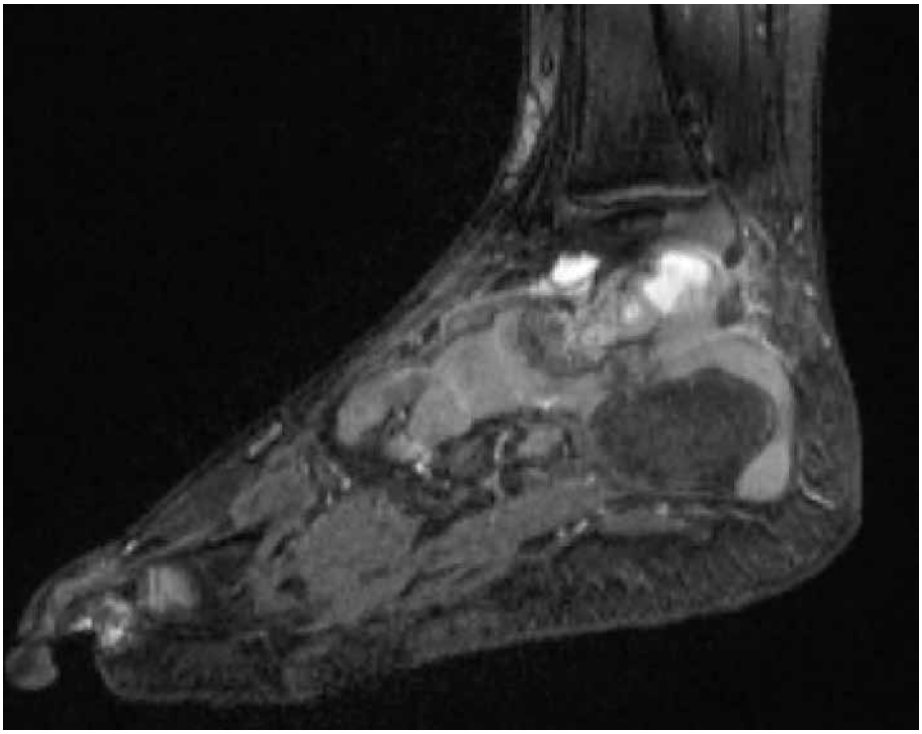


Abbildung 3: *K. kingae*-bedingte Osteoarthritis des Fussgelenkes; der Infekt sitzt in diesem Fall vor allem im knorpeligen Anteil des Sprungbeins, während die entzündliche Reaktion des übrigen Knochens gering ist.

Schlussfolgerung

K. kingae ist heutzutage der am häufigsten gefundene Keim bei OAI des Kleinkindes. Die durch *K. kingae*-bedingten OAI zeichnen sich durch ihr diskretes klinisches Bild und die meist nur wenig veränderten Laborparameter aus. *K. kingae* kann mit konvetionellen bakteriologischen Methoden nur schwer nachgewiesen werden; die Diagnose wird oft mittels molekularbiologischen Techniken erbracht. *K. kingae* ist ein wenig virulenter Keim, stark auf die meisten Antibiotika empfindlich, die Keimzahl am Infektionsort ist gering. Die antibiotische Behandlung der *K. kingae*-bedingten OAI ist deshalb leicht durchzuführen, mit Therapieschemata, die einen raschen Übergang zur peroralen Verabreichung erlauben. Im Gegensatz zu den durch pyogene Keime bedingten OAI, ist der Nutzen chirurgischer Eingriffe bei *K. kingae*-bedingten Infekten fraglich.

Referenzen

1) Yagupsky P, Dagan R, Prajgrod F, Merires M. Respiratory carriage of Kingella kingae among healthy children. The Pediatric infectious disease journal 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) Kehl-Fie TE, St Geme JW, 3rd. Identification and characterization of an RTX toxin in the emerging pathogen Kingella kingae. J Bacteriol 2007; 189: 430–6.
4) 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. The Pediatric infectious disease journal 2003; 22: 837–9.
5) Verdier I, Gayet-Ageron A, Ploton C, Taylor P, Benito Y, Freydiere AM, et al. Contribution of a broad range polymerase chain reaction to the diagnosis of osteoarticular infections caused by Kingella kingae: description of twenty-four recent pediatric diagnoses. The Pediatric infectious disease journal 2005; 24: 692–6.
6) 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.
7) Ilharreborde B, Bidet P, Lorrot M, Even J, Mariani-Kurkdjian P, Liguori S, 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.
8) 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. Journal of pediatric orthopedics; 30: 301–4.
9) Lebel E, Rudensky B, Karasik M, Itzchaki M, Schlesinger Y. Kingella kingae infections in children. J Pediatr Orthop B 2006; 15: 289–92.
10) Yagupsky P, Katz O, Peled N. Antibiotic susceptibility of Kingella kingae isolates from respiratory carriers and patients with invasive infections. The Journal of antimicrobial chemotherapy 2001; 47: 191–3.

Korrespondenzadresse
Dr D. Ceroni
Service d'Orthopédie Pédiatrique
Hôpitaux Universitaires de Genève
1211 Genève 14
dimitri.ceroni@hcuge.ch