

Kingella kingae

(*Kingella kingae*: from medical rarity to an emerging paediatric pathogen)

Yagupsky Pablo (Ben Gurion University of Negev)

The Lancet Infectious Diseases, Vol 4 June 2004, s. 358-67

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Souhrn

V devadesátých letech 20. století se ukázalo, že *Kingella kingae* (dále jen Kk) je u malých dětí významným původcem invazivních infekcí, zvláště septické artritídy, osteomyelitídy, spodylodiscitídy, bakteriémie a endokarditídy, méně častá je při onemocnění dolních cest dýchacích a meningitídě. Kk je součástí faryngeální mikroflóry malých dětí, mezi nimiž se šíří. Klinické projevy invazivní infekce Kk jsou často nevelké a laboratorní nálezy bývají zpravidla normální. Značná část dětí s invazivní infekcí Kk mívá v anamnéze nedávné prožití stomatitídy nebo onemocnění horních cest dýchacích (OHCD). Mikrob je citlivý na většinu antibiotik, která se obvykle empiricky podávají malým dětem, včetně β laktamátů. Průběh nemoci bývá zpravidla benigní, výjimkou jsou však endokarditídy. Izolace a průkaz Kk není obtížný, ale je třeba aby klinik i mikrobiolog pamatovali na jeho zvláštnosti. Pro optimální záchyt Kk je naléhavě doporučována hemokultura vzorku synoviální tekutiny.

Taxonomie

Prvně roku 1960 objevená nová hemolytická, Gram negativní bakterie, izolovaná z krve, krku, kloubní tekutiny a z exudátů, byla na základě morfologie zařazena do rodu *Moraxella*. Po zjištění dalších vlastností byla r. 1976 převedena do nového samostatného rodu *Kingella* a přejmenována na Kk. Dlouho byla považována za ojedinělého původce onemocnění lidí, ale v devadesátých letech začaly přibývat zprávy z USA, Jižní Ameriky, Západní Evropy, Středního Východu a Austrálie o jí vyvolávaných infekcích. Kk není novým patogenem lidí, častější záchyt je dán lepšími technikami kultivace a znalostí mikrobiologů o její identifikaci.

Kk je vzdáleně příbuzná příslušníkům k čeledi *Neisseriaceae*. Rod *Kingella* má ještě dva další druhy, nevyvolávající hemolýzu: *Kingella denitrificans*, která je u pacientů s AIDS vzácným původcem endokarditídy, chorioamniotídy a granulomatosního onemocnění; *Kingella oralis* bývá nalézána při periodontitídě.

Bakteriologická charakteristika Kk

Je to aerobní až fakultativně anaerobní β -hemolytická bakterie, viditelná v mikroskopu jako dvojice, nebo krátké řetízky malých bacilů. Roste na krevním a čokoládovém agaru, selektivním médiem je krevní agar s přidavkem 2 $\mu\text{g/mL}$ vankomycinu, který potlačuje růst ostatní mikroflóry. Růst podporuje vyšší koncentrace CO_2 v prostředí.

Ukázalo se, že primoizolace Kk z exudátů silně závisí na použité kultivační metodě. K průkazu Kk je také možné užít PCR. Mikrob je vysoce citlivý na penicilin, ampicilin, cefalosporiny II. a III. generace, makrolidy, kotrimoxazol, ciprofloxacin, tetracyklin a chloramfenikol. Lehce resistantní je vůči oxacilinu, zcela odolný je vůči trimetoprimu a vankomycinu.

EPIDEMIOLOGIE**Nosičství v respiračním traktu**

Dlouho se předpokládalo, že Kk může být součástí mikroflóry respiračního traktu. Ve studii u kohorty 48 dětí ve věku 19-48 měsíců ze školky v jižním Izraeli zjistili, že nosiči Kk

se na dobu 2 – 11 měsíců stalo 35 (73 %) dětí. Zvláštní bylo, že Kk se dařilo izolovat jen ze stěrů s mandlí, ale nikdy z výtěru nosohltanu. Nosičství Kk bylo mnohem častější než nosičství β -hemolytických streptokoků. V jiných studiích se nikdy nepodařilo prokázat Kk u dětí mladších šesti měsíců, nosičství bylo nejčastější (10 %) u dětí ve věku okolo čtyř let.

Cesty přenosu

Pomocí různých typizačních metod zachycených kmenů Kk zjistili několikaměsíční (5-11) cirkulaci stejného typu v kolektivu s častějším výskytem invazivních infekcí. Výsledky u malých dětí svědčily pro přenos od jednoho ke druhému. Mezi dětmi v předškolních kolektivech častěji po týdny až měsíce prevaloval stejný kmen Kk, který pak nahradil jiný kmen. Ukázalo se, že podobně jako u jiných respiračních patogenů je nosičství Kk dynamický proces s občasnými změnami kmenů a že některé kmeny děti častěji kolonizovaly, než jiné. Kmeny izolované od pacientů s invazivní infekcí byly stejné jako kmeny vyvolávající asymptomatickou nákazu dětí z téhož kolektivu. Zdá se tedy, že některé děti mohou být asymptomatickými nosiči potenciálně virulentních kmenů Kk.

V dětských kolektivech, kde je více vnímavých dětí, může během krátké doby dojít k nahromadění infekcí vyvolávaných Kk. U dětí ve věku 17-21 měsíců, navštěvujících stejné oddělení, vznikly v jediném týdnu tři případy osteomyelitidy a septické artritidy. Ze vzorků synoviální tekutiny byla u dvou pacientů izolována Kk, třetí byl pro zánět středouší léčen antibiotiky a izolační pokus byl negativní. U 20 (45 %) batolat z téhož oddělení bylo prokázáno nosičství Kk, zatím co v jiných odděleních bylo nosičství zjištěno jen u 7 z 95 dětí (7,4 % ; $p=0,003$ dle χ^2 testu). Podle bližší typizace izolovaných Kk, patřily kmeny od pacientů i nosičů ke stejnému virulentnímu typu Kk.

Souvislost incidence invazivních infekcí Kk s věkem, pohlavím a sezónou

Podle publikovaných zpráv bylo téměř 90 % pacientů s invazivní infekcí Kk mladších pěti let a více než 60 % takových infekcí postihlo děti ve věku do dvou let. Tato věková distribuce je podobná výskytu invazivních onemocnění, vyvolávaných *Haemophilus influenzae* typu b.

Častěji (66 %) onemocněli chlapci než děvčata (34 %), ale pro tuto nerovnost není přijatelné vysvětlení. Vyšší podíl nemocných mužů než žen se udává také u infekcí vyvolaných *Streptococcus pneumoniae* a *Neisseria meningitidis*.

Vyšší attack rate invazivních infekcí Kk bývá v chladnějším období roku, kdy je také vyšší výskyt jiných respiračních patogenů. Vzhledem k tomu, že velikost podílu nosičů Kk v kolektivu dětí nesouvisí s frekvencí invazivních infekcí Kk, je možné, že se na jejich vzniku účastní také sezónní virové infekce.

Příčiny vzniku invazivní infekce Kk

Patogeneze invazivní infekce Kk není zcela objasněna, předpokládá se spoluúčast virové infekce. Častější byl současný průběh stomatitidy, včetně slizničních aftů při varicele, nebo virové OHCD. Zdá se, že Kk kolonizující orofarynx, proniká při poškození slizniční bariéry viry do organismu a šíří se do dolních cest dýchacích, nebo proniká do krve. Krátkodobá, jinak benigní bakteriémie, může vést k uchycení Kk v endokardu, kloubu, kostní dřeni či mezižeberní ploténce s následujícím hnisavým procesem.

Imunitní reakce na Kk

Výsledky dosud uskutečněných studií objasnily podíl vrozené a získané imunity na frekvenci nosičství Kk a výskytu onemocnění v dětství. Nízká prevalence nosičství a malý výskyt invazivních nákaz Kk v prvním půlroce života, spolu s nedetekovatelnou hladinou IgA v séru a vysokou hladinou IgG svědčí o tom, že v tomto období života je dítě chráněno mateřskými protilátkami. Vysoká prevalence Kk v hrdle a častý výskyt invazivní infekce Kk

u dětí ve věku 6-24 měsíců souvisí s obdobím, kdy děti mají nejnižší hladiny protilátek. Malý podíl nosičů a stoupající hladiny protilátek u starších dětí a dospělých je nejspíše důsledkem nahromadění imunitních zkušeností s antigeny Kk při kolonizaci dýchacích cest.

Spektrum invazivních infekcí *Kingella kingae*

Většina zpráv o infekcích vyvolávaných Kk se týká ojedinělých případů, nebo série několika pacientů se závažným základním onemocněním. Přehled případů publikovaných v letech 1988 – 2002 umožňuje přesnější pohled na šíři invazivních infekcí Kk. Z celkového počtu 85 případů byly nejčastější (53; 62,4 %) infekce kostí a kloubů (septická artritída – 42, osteomyelitis se septickou artritidou –1, osteomyelitis – 5), následované okultní bakteriemií (27; 31,8 %). Dále byly popsány případy infekce dolních cest dýchacích (3), abortivní infekce skeletu (3), endokarditídy (2), a po jednom případě daktylitídy a tenosynovitídy. Septická artritída postihla nejčastěji kolena, kyčle a kotníky, osteomyelitída pak femur.

Vyjma několika dětských pacientů s primárním imunodeficitem nebo s leukémií vznikla infekce Kk u jinak zdravých dětí. V literatuře je dokumentována možná predispozice dospělých k infekci Kk v podobě systémového lupus erythematosus, cirhosis jater, revmatické artritídy, diabetu, konečné fáze onemocnění ledvin, transplantace ledvin, nádorů a AIDS.

Onemocnění dětí často začínalo příznaky zánětu horních cest dýchacích, stomatitídou, nebo průjemem. Příznaky byly zpravidla mírné, průběh byl nehořečnatý. U dětí s osteomyelitídou byl v KO počet leukocytů v mezích normálu, stejně jako hodnota sedimentace krve a C-reaktivního proteinu. Zdá se, že tyto časné známky akutního procesu mají při infekci Kk jen malou diagnostickou cenu.

Terapie

Chybí doporučený způsob terapie invazivních infekcí Kk, pacienti jsou empiricky léčeni různými antibiotiky a jejich kombinacemi podle obvyklého postupu při léčení infekcí kostí, endokarditídy nebo meningitídy, které častěji vyvolávají jiní původci.

Při postižení kostí bývá u dětí léčba zahajována zpravidla i.v. aplikací cefalosporinů druhé a třetí generace. Po obdržení výsledků kultivace a citlivosti na atb dochází často ke změně na podávání penicilinu, ampicilinu nebo cefuroximu. Normalizace tělesné teploty, sedimentace, hodnoty C-reaktivního proteinu je důvodem pro přechod na orální atb léčbu (obvykle některým β-laktamovým atb) a určuje trvání atb terapie. Při artritidě se atb podávala po 17 dnů až 3 měsíce, při osteomyelitidě po 3 týdny až 6 měsíců. Chirurgická drenáž kloubu se někdy provádí u dětí se septickým zánětem kyčle, nebo paže.

Pacientům s okultní bakteriemií je obvykle i.v. podáno β-laktamové atb, které po zlepšení klinického stavu nahradí orální aplikace. U většiny popsaných případů trvala tato léčba 7 dnů až 2 týdny. Při endokarditidě vyvolané Kk se obvykle i.v. podávají jen β-laktamová atb, nebo v kombinaci s aminoglykosidovým atb po dobu 4-7 týdnů.

Prognóza

Většina invazivních infekcí Kk probíhá po nasazení atb terapie benigně a správně léčení pacienti vyzdraví bez následné ztráty funkce postiženého orgánu. Pacienti s okultní bakteriemií jsou zpravidla během 48 hodin afebrilní a nedochází u nich ke vzniku sekundárních ložisek infekce.

Přes benigní průběh jiných infekcí vyvolaných Kk, je však výskyt komplikací u pacientů s endokarditídou vysoký. Dochází k embolizaci do arterií femuru nebo brachia, k insuficienci chlopní, k městnavému srdečnímu selhání, kardiogennímu šoku, k infarktu plic, cerebrovaskulární příhodě, meningitidě a smrti. Zdá se, že tento neobvykle závažný průběh souvisí s pozdním rozpoznáním původce nemoci.

148 citací, kopie u překladatele.