



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

## Primer brote documentado de artritis séptica por *Kingella kingae* en una guardería de España



Borja Guarch-Ibáñez<sup>a,\*</sup>, Alicia Cabacas<sup>b</sup>, Juan José González-López<sup>c</sup>,  
María del Mar García-González<sup>a,b</sup>, Carme Mora<sup>d</sup> y Pilar Villalobos<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta, Universitat de Girona, Girona, España

<sup>b</sup> Servicio de Pediatría, Fundació Salut Empordà, Figueres, Girona, España

<sup>c</sup> Servicio de Microbiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Institut de Recerca Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>d</sup> Sección de Microbiología, Fundació Salut Empordà, Figueres, Girona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 28 de julio de 2020

Aceptado el 3 de noviembre de 2020

On-line el 5 de enero de 2021

#### Palabras clave:

*Kingella kingae*

Brote

Salud pública

Infecciones osteoarticulares

Guardería

### R E S U M E N

**Introducción:** Recientemente, *Kingella kingae* (*K. kingae*) se ha descrito como el principal agente causal de infecciones osteoarticulares entre los 6 meses y 2 años de vida. Más excepcional es su presentación en forma de clúster de infección invasiva por *K. kingae*. Se describe la investigación del primer brote de 3 casos de artritis séptica causada por *K. kingae* documentado en España en una guardería de Roses, Girona.

**Pacientes y métodos:** En diciembre del 2015, se realizó frotis faríngeo a todos los niños de la misma clase de la guardería. La muestra estaba compuesta por 9 lactantes (rango de edad: 16-23 meses), que incluía los 3 casos índice. El estudio microbiológico se realizó mediante cultivo y RT-PCR específicos a *K. kingae*. Se administró amoxicilina y rifampicina profilácticas a todos los que presentaron colonización por *K. kingae*. Después de finalizar la profilaxis, se tomó un nuevo frotis faríngeo para confirmar la erradicación. **Resultados:** Se detectó *K. kingae* por RT-PCR en los 3 casos índices y 5/6 compañeros de clase. Los cultivos fueron negativos en todos los casos. Después de recibir profilaxis, 3 lactantes aún presentaban positividad a *K. kingae* en RT-PCR.

**Conclusiones:** *K. kingae* puede causar brotes de enfermedad invasiva en comunidades cerradas. Para una adecuada investigación, se requiere un mayor conocimiento de su existencia, así como una mejora de la sensibilidad de las pruebas diagnósticas. En nuestra experiencia, la administración de profilaxis antibiótica puede erradicar parcialmente la colonización orofaríngea por *K. kingae*. Después de la profilaxis no se detectaron nuevos casos.

© 2020 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## First documented outbreak of arthritis caused by *Kingella kingae* in a Spanish childcare center

### A B S T R A C T

#### Keywords:

*Kingella kingae*

Outbreak

Public health

Osteoarticular infections

Daycare centers

**Background:** Recently, *Kingella kingae* (*K. kingae*) has been described as the most common agent of skeletal system infections in children 6 months–2 years of age. More exceptional is the clinical presentation in clusters of invasive *K. kingae* infections. We describe the investigation of the first outbreak of 3 cases of arthritis caused by *K. kingae* documented in Spain detected in a daycare center in Roses, Girona.

**Patients and methods:** In December of 2015 surveillance throat swabs obtained from all attendees from the same class of the index daycare center were assessed to study the prevalence of *K. kingae* colonization. The sample was composed of 9 toddlers (range: 16–23 months of age). Investigation was performed by culture and *K. kingae*-specific RT-PCR. Combined amoxicillin-rifampicin prophylaxis was offered to all attendees who were colonized by *K. kingae*. Following antimicrobial prophylaxis, a new throat swab was taken to confirm bacterial eradication.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: bguarch.girona.ics@gencat.cat (B. Guarch-Ibáñez).

**Results:** *K. kingae* was detected by RT-PCR throat swabs in the 3 index cases and 5 of the 6 daycare attendees. Cultures were negative in all cases. After administration of prophylactic antibiotics, 3 toddlers were still positive for *K. kingae*-specific RT-PCR.

**Conclusions:** Clusters of invasive *K. kingae* infections can occur in daycare facilities and closed communities. Increased awareness and use of sensitive detection methods are needed to identify and adequately investigate outbreaks of *K. kingae* disease. In our experience, the administration of prophylactic antibiotics could result in partial eradication of colonization. No further cases of disease were detected after prophylaxis.

© 2020 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Hasta la década de los 90, *Kingella kingae* (*K. kingae*) fue considerada un patógeno humano excepcional como agente etiológico infrecuente de infecciones osteoarticulares y endocarditis. En los últimos años, gracias a la mejoría de las técnicas de diagnóstico microbiológico y a la mayor concienciación en su reconocimiento, *K. kingae* está siendo más frecuentemente identificada como causa de enfermedad invasiva (EI) en niños<sup>1,2</sup>. De hecho, actualmente *K. kingae* es considerada como el primer agente causal de infecciones osteoarticulares en niños menores de 4 años<sup>3-5</sup>.

*K. kingae* forma parte de la flora comensal de la orofaringe. La colonización representa el primer paso en la patogénesis de la EI y está estrechamente relacionada con la edad, detectándose principalmente en niños entre 6 y 48 meses de vida. Presenta un patrón estacional, más frecuente en invierno y principios de primavera<sup>3,6,7</sup>.

Aunque la mayoría de los casos de EI por *K. kingae* son esporádicos, en las últimas 2 décadas han sido detectados brotes en guarderías de Francia, Israel, Estados Unidos y Luxemburgo<sup>8</sup>.

Se describe la investigación del primer brote documentado en España, de 3 casos de EI por *K. kingae* en forma de artritis séptica (AS) en una misma clase de guardería en Roses, Girona.

## Métodos

Entre el 23 y el 26 de noviembre del 2015 se diagnosticaron 2 casos de AS por *K. kingae* en 2 lactantes pertenecientes a una misma clase de una guardería en Rosas, Girona. En ambos casos el diagnóstico se llevó a cabo mediante RT-PCR positiva en líquido articular. Posteriormente, apareció un tercer caso probable de AS por *K. kingae* (clínica compatible y aislamiento mediante RT-PCR específica para *K. kingae* en frotis orofaríngeo) en una lactante de la misma clase. Dos de los 3 casos presentaron el antecedente de una infección respiratoria alta los días previos al inicio del cuadro clínico. Las principales características demográficas y clínicas de los 3 pacientes se encuentran resumidas en la [tabla 1](#).

A raíz de la aparición de los casos conectados epidemiológicamente, se decidió investigar la prevalencia de colonización nasofaríngea por *K. kingae* en los 9 niños asistentes a la misma clase de la guardería. Como único criterio de exclusión se estableció el haber recibido antibióticos las 2 semanas previas al inicio del estudio. Se obtuvo el consentimiento verbal de los padres para participar en el estudio, que quedó registrado en la historia clínica del paciente.

En diciembre del 2015, se llevó a cabo una entrevista clínica y toma de muestras de frotis faríngeo (FF) de todos los asistentes a la misma clase de guardería. Las muestras se enviaron para su estudio al laboratorio de Microbiología del Hospital Universitario Vall d'Hebrón. La presencia de *K. kingae* en FF se investigó mediante cultivo, utilizando medios no selectivos y selectivos para dicho microorganismo, y mediante RT-PCR específica de *K. kingae*. La clonalidad de *K. kingae* se estudió por *multilocus sequence typing* y secuenciación del gen que codifica la toxina RTX-A.

Una vez obtenido el resultado se ofreció profilaxis combinada con amoxicilina (80 mg/kg/día) y rifampicina (20 mg/kg/día) durante 2 días a todos los asistentes que presentaran colonización orofaríngea por *K. kingae* (cultivo o RT-PCR positivos). A los 14 días de finalizar la quimioprofilaxis secundaria (QS) se tomaron nuevas muestras de FF a aquellos colonizados para confirmar la erradicación bacteriana.

## Resultados

Todos los niños estudiados presentaban edades comprendidas entre los 16 y 23 meses, con predominio del sexo masculino (6/9). Mediante RT-PCR se detectó *K. kingae* en FF de 8/9 niños investigados (tasa de colonización: 88,9%; tasa de ataque: 33,3%). Entre los niños colonizados, se encontraban los 3 casos índice de AS y 5 compañeros sanos de la misma clase. Todos los cultivos fueron negativos.

Los casos índice en tratamiento antibiótico no recibieron QS. Tanto el caso con RT-PCR negativa como el único caso que no quiso participar fueron excluidos del estudio.

La QS fue bien tolerada, sin presentar efectos adversos. A los 14 días de finalizarla, 2/4 contactos y 1/3 casos índice todavía presentaban RT-PCR positiva para *K. kingae*. Todos los cultivos fueron, de nuevo, negativos. La tasa de descolonización fue del 57%.

El estudio de clonalidad demostró que todos los contactos y casos eran genéticamente idénticos, concretamente pertenecían a la clona ST-25 y presentaban el alelo 1 del gen *rtxA*.

No se presentaron nuevos casos de EI por *K. kingae* en la clase de la guardería durante el año posterior de seguimiento.

## Discusión

El primer brote documentado de AS por *K. kingae* en una guardería de España presentó una evolución satisfactoria, con una elevada tasa de colonización orofaríngea entre los asistentes de la misma clase de la guardería, como ha sido descrito previamente<sup>8,9</sup>.

La prevalencia global de colonización orofaríngea en niños de 2 años es alrededor del 9%, con una prevalencia de hasta un 35% entre los asistentes a guardería<sup>9</sup>. Diversos factores intervienen en la colonización y la diseminación de *K. kingae* en una comunidad cerrada: factores relacionados con el microorganismo (virulencia), factores inmunitarios y del huésped, y factores relacionados con el entorno (infección viral previa, ventilación, número de asistentes, grado de hacinamiento, tiempo diario en la guardería, época del año y edad de los asistentes). La edad parece ser el factor fundamental que condiciona la colonización de la orofaringe<sup>9,10</sup>.

En los últimos 16 años se han recogido en la literatura 22 brotes confirmados de EI por *K. kingae* en guarderías de Francia, Israel, EE. UU. y Luxemburgo. Se registraron un total de 59 casos, 45% casos confirmados por aislamiento del microorganismo en cultivo o PCR de muestra estéril<sup>8,9,11</sup>. La mayoría de los casos se presentaron en forma de infección osteoarticular (AS u osteomielitis), de localiza-

**Tabla 1**  
Características demográficas y clínicas de los pacientes con artritis séptica por *K. kingae*

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Edad (meses)	16	15	16
Sexo	M	F	F
Inicio de síntomas	25/11/15	26/11/15	23/11/15
Localización	Rodilla derecha	Rodilla derecha	Cadera derecha
T. <sup>o</sup> máxima (°C)	37,7	38,7	36,7
Leucocitos (cél/mm <sup>3</sup> )	16.450	26.200	16.110
PCR (mg/l)	23,6	29,4	15,9
Hemocultivo	Negativo	Negativo	Negativo
Leucocitos en LA (cél/mm <sup>3</sup> )	99.600	182.400	No realizada
Cultivo de LA	Negativo	Negativo	No realizada
RT-PCR <i>K. kingae</i> en LA	Positiva	Positiva	No realizada
RT-PCR <i>K. kingae</i> en orofaringe	Positiva	Positiva	Positiva
Tratamiento	Cefuroxima × 21 días	Cefuroxima × 21 días	Ibuprofeno × 5 días
Evolución	Curación sin secuelas	Curación sin secuelas	Curación sin secuelas

F: femenino; M: masculino; T.<sup>o</sup>: temperatura; RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa.

ción única (62/70). La evolución con tratamiento fue favorable en la mayoría de los casos<sup>11</sup>.

Posterior a nuestro brote, se registró otro brote en Madrid en noviembre del 2016 de 2 casos de AR cuyos datos no han sido publicados<sup>11,12</sup>.

En nuestro brote, 2/3 casos presentaban antecedente de infección respiratoria previa, que facilita la disrupción de la barrera mucosa de la orofaringe y el paso al torrente circulatorio de *K. kingae*, con especial tropismo por el tejido osteoarticular<sup>10</sup>.

El estudio de la clonalidad puso en evidencia que la clona ST-25, que presentaba el alelo 1 del gen *rtxA*, era la responsable del brote y su diseminación en nuestra guardería. Cuatro clonas de *K. kingae* de distribución intercontinental (ST-6, ST-14, ST-23 y ST-25) fueron las causantes de la mayoría de brotes documentados a nivel mundial y mostraron idéntico perfil genómico<sup>9,11,13</sup>.

En nuestro brote, la QS con rifampicina y amoxicilina fue correctamente tolerada y presentó una erradicación parcial a los 14 días, similar a la reportada en trabajos previos<sup>8,14-16</sup>. En consecuencia, su indicación continúa siendo controvertida. Por contra, después de la administración de QS no se detectaron nuevos casos en todos los brotes hasta la fecha<sup>8-11</sup>.

Nuestro trabajo presenta ciertas limitaciones. La no realización de terapia directamente observada en QS y la dificultad de obtención de crecimiento de *K. kingae* en el frotis faríngeo, limitando la diferenciación entre colonización y detección de material genético de bacteria no viable en orofaringe, podrían comprometer los resultados obtenidos en la erradicación posterior de la bacteria de la orofaringe.

Aunque no era el objetivo de nuestro trabajo, también consideramos que la evaluación de la transmisión intrafamiliar de *K. kingae*, particularmente entre hermanos de edades comprendidas entre 6 y 48 meses, podría ser interesante para conocer mejor la cinética de colonización orofaríngea por dicho microorganismo en otro entorno clave a esa edad.

En conclusión, *K. kingae* puede causar brotes de EI en comunidades cerradas. Para su correcta identificación e investigación se requiere una elevada sospecha diagnóstica y uso de métodos sensibles, fundamentalmente métodos moleculares. En nuestra experiencia, la administración de QS podría resultar en la parcial erradicación de la colonización orofaríngea por *K. kingae*. No se

detectaron nuevos casos de EI por *K. kingae* en el año posterior de seguimiento.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Otero Reigada MC, Fernández Silveira L, Negre Policarpo S, Pérez Tamarit MA, Ortí Martín A, Santos Duránte M. Infecciones por *Kingella kingae* en la edad pediátrica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:29–32.
- Dubnov-Raz G, Ephros M, Garty B, 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.
- Wong M, Williams N, Cooper C. Systematic review of *Kingella kingae* musculoskeletal infection in children: Epidemiology, impact and management strategies. *Pediatric Health Med Ther*. 2020;11:73–84.
- Saavedra-Lozano J, Falup-Pecurariu O, Faust SN, Girschick H, Hartwig N, Kaplan S, et al. Bone and joint infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36:788–99.
- Hernández-Rupérez MB, Suárez-Arrabal MDC, Villa-García Á, Zarzoso-Fernández S, Navarro-Gómez M, Santos-Sebastián M, et al. *Kingella kingae* as the main cause of septic arthritis: Importance of molecular diagnosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37:1211–6.
- Yagupsky P. *Kingella kingae*: From medical rarity to an emerging paediatric pathogen. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:358–67.
- Principi N, Esposito S. *Kingella kingae* infections in children. *BMC Infect Dis*. 2015;15:260.
- Yagupsky P. Outbreaks of *Kingella kingae* infections in daycare facilities. *Emerg Infect Dis*. 2014;20:746–53.
- El Houmami N, Minodier P, Dubourg G, Mirand A, Jouve JL, Basmaci R, et al. Patterns of *Kingella kingae* disease outbreaks. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35:340–6.
- Yagupsky P. *Kingella kingae*: Carriage transmission, and disease. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28:54–79.
- Yagupsky P, El Houmami N, Fluss R. Outbreaks of *Kingella kingae* Infections in Daycare Centers suggest tissue tropism of the causative strains. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020, piz099.
- Gestion de cas groupés d'infections invasives à *Kingella kingae* en collectivités d'enfants. Haut Conseil de la Santé Publique. Collection Avis et Reports, 2018. (19)-Revisado.
- Basmaci R, Bidet P, Yagupsky P, Muñoz-Almagro C, Balashova NV, Doit C, et al. Major intercontinentally distributed sequence types of *Kingella kingae* and development of a rapid molecular typing tool. *J Clin Microbiol*. 2014;52:3890–7.
- Yagupsky P, Erlich Y, Ariela S, Trefer R, Porat N. Outbreak of *Kingella kingae* skeletal system infections in children in daycare. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:526–32.
- Kiang KM, Ogunmodede F, Juni BA, et al. Outbreak of osteomyelitis/septic arthritis caused by *Kingella kingae* among child care center attendees. *Pediatrics*. 2005;116, e206–13.
- 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.