



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE D  
**COIMBRA**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

BEATRIZ SERRA FELGUEIRAS

***IMPACTO DAS INFEÇÕES POR KINGELLA KINGAE EM  
PEDIATRIA – 10 ANOS EM RETROSPETIVA***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

MESTRE CÂNDIDA SOFIA FERNANDES CANCELINHA

PROFESSORA DOUTORA FERNANDA MARIA PEREIRA RODRIGUES

MAIO DE 2020

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**IMPACTO DAS INFEÇÕES POR *KINGELLA KINGAE* EM PEDIATRIA  
– 10 ANOS EM RETROSPETIVA**

Beatriz Felgueiras<sup>1</sup>

Cândida Cancelinha<sup>2,3</sup>

Fernanda Rodrigues<sup>3,4</sup>

1. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal
2. Clínica Universitária de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal
3. Serviço de Pediatria Médica, Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal
4. Serviço de Urgência e Unidade de Infeciologia, Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Portugal

Correspondência: Beatriz Felgueiras – bibassf@gmail.com

## Índice

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| Lista de abreviaturas ..... | 3  |
| Resumo.....                 | 4  |
| Abstract.....               | 6  |
| Introdução .....            | 8  |
| Métodos .....               | 10 |
| Resultados .....            | 11 |
| Discussão.....              | 17 |
| Conclusão .....             | 21 |
| Agradecimentos .....        | 22 |
| Referências .....           | 23 |

## Lista de abreviaturas

AS – artrite séptica

BO – bacteriémia oculta

Crp – *C-reactive protein*

ESR – *erythrocyte sedimentation rate*

HP-CHUC – Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

IOA – infeções osteoarticulares

LT – laringotraqueíte

OM – osteomielite

pCr – proteína C-reativa

PCT – procalcitonina

qPCR – *real-time polymerase chain reaction*

RM – ressonância magnética

VS – velocidade de sedimentação

# Resumo

## Introdução

A bactéria *Kingella kingae* tem sido crescentemente reconhecida como agente de doença invasiva, nomeadamente em crianças abaixo dos 3 anos de idade. O quadro clínico não é específico e a sua identificação por cultura tradicional é difícil, sendo a sensibilidade diagnóstica maior quando se utilizam técnicas de reação de polimerase em cadeia em tempo real (*real-time polymerase chain reaction* – qPCR). O presente estudo pretende caracterizar infeções por *K. kingae* num centro pediátrico terciário.

## Métodos

Estudo retrospectivo descritivo das crianças com doença invasiva por *K. kingae*, identificada através de cultura de materiais biológicos habitualmente estéreis, diagnosticadas num Hospital Pediátrico nível III entre Janeiro de 2010 e Junho de 2019.

## Resultados

Identificaram-se 10 casos, seis dos quais rapazes, com idade mediana de 12 meses (8-24 meses). Todos os doentes eram saudáveis e nove frequentavam infantário. Oito tinham sintomatologia respiratória prévia e oito apresentaram febre ( $T_{\text{máxima}}=39,3^{\circ}\text{C}$ ). A duração média dos sintomas até ao diagnóstico foi 3,9 dias (1-8 dias). O valor médio dos leucócitos foi  $15727/\mu\text{L}$  ( $>15000/\mu\text{L}$  em seis); da VS foi  $50 \text{ mm}/1^{\text{a}}\text{h}$  ( $32\text{-}65 \text{ mm}/1^{\text{a}}\text{h}$ ,  $n=8$ ) e da pCr  $1,6 \text{ mg}/\text{dL}$  ( $0,1\text{-}5,4 \text{ mg}/\text{dL}$ ). Os diagnósticos foram artrite séptica (AS) ( $n=5$ ), osteomielite (OM) ( $n=3$ ), bacteriemia oculta ( $n=1$ ) e laringotraqueíte ( $n=1$ ). Os locais mais afetados foram o joelho na AS e o úmero na OM. A identificação de *K. kingae* ocorreu em culturas de sangue ( $n=8$ ) e de líquido sinovial ( $n=4$ ). Seis das oito infeções osteoarticulares (IOA) foram inicialmente tratadas com flucloxacilina, posteriormente alterada para cefuroxima ou amoxicilina associada a clavulanato em três casos. Foi realizada cirurgia em quatro AS. Todos os casos evoluíram favoravelmente.

## Discussão

O número relativamente baixo de infeções com identificação de *K. kingae* provavelmente reflete o facto de não estarem disponíveis técnicas de biologia molecular para esta bactéria na instituição. A maioria das manifestações clínicas foi semelhante às descritas na literatura,

com exceção de três casos que apresentaram febre elevada e ter ocorrido um diagnóstico pouco frequente de laringotraqueíte. Apesar da baixa sensibilidade descrita para a flucloxacilina, houve uma boa resposta em três casos de IOA.

### Palavras-chave

*Kingella kingae*, infecção, diagnóstico, pediatria

# Abstract

## Introduction

*Kingella kingae* has been increasingly recognised as cause of invasive disease, mainly in children under 3 years old. Clinical features are not specific and its identification with standard culture is difficult, with higher diagnostic sensitivity when using real-time polymerase chain reaction (qPCR) techniques. The present study intends to characterize infections by *K. kingae* in a tertiary paediatric centre.

## Methods

Retrospective descriptive study of children with invasive disease by *K. kingae*, identified through culture of usually sterile biological specimens, in a level III Paediatric Hospital. Study period between January 2010 and June 2019.

## Results

Ten cases were identified, six male, with median age of 12 months (8-24 months). All patients were healthy and nine attended day care facilities. Eight had previous respiratory symptoms and eight presented with fever ( $T_{\text{maximum}}=39.9^{\circ}\text{C}$ ). The average duration of symptoms until diagnostic was 3.9 days (1-8 days). The average leucocyte count was 15727/ $\mu\text{L}$  (>15000/ $\mu\text{L}$  in six), ESR 50 mm/1<sup>st</sup>h (32-65 mm/1<sup>st</sup>h, n=8) and Crp 1.6 mg/dL (0.1-5.4 mg/dL). Main diagnosis were septic arthritis (SA) (n=5), osteomyelitis (OM) (n=3), occult bacteriemia (n=1) and laryngotracheitis (n=1). The most affected bones/joints were the knee in SA and the humerus in OM. The identification of *K. kingae* occurred in blood (n=8) and synovial fluid (n=4) cultures. Six of the eight osteoarticular infections (OAI) were initially treated with flucloxacillin, subsequently changed to cefuroxime or amoxicillin associated to clavulanate in three cases. Surgery was performed in four SA. All cases had a good outcome.

## Discussion

The relatively low number of infections with identification of *K. kingae* probably reflects the fact that molecular biology techniques for this bacteria are not available at our institution. The majority of clinical manifestations were similar to those described in literature, with the exception of three cases that presented high fever and the occurrence of one rare case of

laryngotracheitis. In spite of the low sensitivity described for flucloxacillin, there was a good response in three cases of OAI.

### Keywords

*Kingella kingae*, infection, diagnosis, paediatrics

## Introdução

A bactéria *Kingella kingae* é um coco-bacilo Gram-negativo, anaeróbio facultativo,  $\beta$ -hemolítico, da família *Neisseriaceae*, que foi primeiramente isolada por Elizabeth O. King em 1960 [1-2].

Nos últimos anos, a sua identificação tem sido cada vez mais frequente, o que se pode dever não necessariamente a um aumento da sua incidência na população, mas a um aumento da qualidade e disponibilidade de novos métodos de diagnóstico [3-7]. Um estudo Suíço, publicado em 2017, refere uma incidência anual calculada de 87,8 infeções osteoarticulares (IOA) por 100 000 crianças com 6-48 meses, sendo 47,8% por *K. kingae* [8], correspondendo a faixa etária abaixo dos 36 meses a cerca de 96% dos casos de doença invasiva na população do Sul de Israel [3].

A colonização orofaríngea, necessária para o desenvolvimento de doença invasiva por *K. kingae* [7], ocorre sobretudo em crianças entre os 6 e os 48 meses de idade [9], com taxas que chegam a atingir os 12% aos 24 meses [10], sendo rara no adulto [11]. Apesar de estar presente maioritariamente em portadores assintomáticos [12], tem capacidade de invadir a corrente sanguínea e de se alojar em outros locais provocando doença invasiva [13]. A porta de entrada pode ocorrer por fragilidades na pele ou mucosas provocadas por outras doenças como mão-pé-boca, varicela ou herpes, entre outras [14-15], sendo também muitas vezes precedida por infeções do aparelho respiratório superior [16-17].

A maior parte dos casos ocorre em indivíduos saudáveis [13]. Importa destacar que os portadores assintomáticos podem ser veículos de disseminação por contacto interpessoal próximo [18-19]. É frequente surgirem focos de doença invasiva e de colonização por *K. kingae* em infantários ou creches ou, inclusive, entre irmãos mais novos [20-22].

As formas de apresentação mais comuns em pediatria são as infeções osteoarticulares (IOA) [9,14], como a artrite séptica (AS), a osteomielite (OM) e a espondilodiscite [23], sendo a bacteriemia menos frequente [24] e rara a endocardite [25]. O facto do quadro clínico não ser específico, pode dificultar o diagnóstico. As crianças apresentam, geralmente, bom estado geral e apirexia ou apenas ligeira elevação da temperatura corporal [8,26]. As IOA cursam habitualmente com sinais inflamatórios nas regiões afetadas – ossos longos ou articulações de carga – podendo haver recusa de marcha [3,27].

Podem estar presentes discretas alterações dos parâmetros laboratoriais de inflamação, com ligeiros aumentos da contagem de leucócitos, da velocidade de sedimentação (VS) e da

proteína C-reativa (pCr), estando estes dentro dos valores normais de referência em cerca de metade dos casos, sendo por isso considerados pouco preditivos de etiologia [8,13,26].

Para além de não haver um quadro clínico patognomónico, a *K. kingae* é uma bactéria difícil de identificar através dos meios de cultura tradicionais – hemocultura, cultura do líquido sinovial ou de aspirados ósseos [5,28]. As técnicas de biologia molecular, como a *real-time polymerase chain reaction* (qPCR), têm sido cada vez mais utilizadas para a identificação deste gérmem em produtos biológicos através de uma amplificação universal (gene 16S rRNA) ou dirigida a genes específicos [5,29], podendo ser 10 vezes mais sensíveis [6].

Salienta-se, por isso, que a clínica subtil e não específica, associadas a dificuldades técnicas no isolamento cultural, obrigam a um elevado índice de suspeição para se conseguir estabelecer o diagnóstico etiológico [13].

Em Portugal existem alguns estudos de relato de casos em diferentes centros, não sendo, contudo, até à data, conhecido nenhum estudo de casuística publicado, nem nenhum registo sistematizado [30-34].

O objetivo principal deste trabalho foi caracterizar as infeções por *K. kingae* num Hospital Pediátrico de nível III através da análise de dados demográficos, clínicos, laboratoriais, terapêuticos e de evolução, e determinação de possíveis grupos de risco para infeção por este agente.

## Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo descritivo que incluiu as crianças/adolescentes (idade inferior a 18 anos) com isolamento de *K. kingae* em qualquer produto biológico estéril e que tenham sido admitidas no Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (HP-CHUC) no período compreendido entre Janeiro de 2010 e Junho de 2019.

Os doentes foram identificados a partir da base de dados do serviço de Patologia Clínica do HP-CHUC. Através da consulta dos processos clínicos, foi feita recolha de dados demográficos (sexo, frequência de infantário, idade à admissão, mês de diagnóstico), clínica de apresentação, existência de doença crónica associada, dados laboratoriais (hemograma completo, proteína C-reativa, velocidade de sedimentação, procalcitonina), microbiológicos (hemocultura, cultura do líquido sinovial), outros exames complementares efetuados, terapêutica instituída e evolução.

A consulta dos processos clínicos e o processamento da informação foram efetuados por colaborador independente do estudo, assegurando o anonimato dos doentes. Os dados foram inseridos numa base de registo anonimizada utilizando-se, para tal, o programa Excel – Microsoft Office Professional Plus 2013 ®. Deste modo, foram cumpridas todas as exigências éticas impostas pela Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, num estudo retrospectivo de revisão de casos clínicos e sem qualquer dado identificativo dos doentes.

Nos casos em que ocorreram vários episódios com identificação de *K. kingae*, cada doente foi incluído apenas uma vez, sendo que a informação recolhida foi a referente ao primeiro episódio de infeção.

Considerou-se infeção associada aos cuidados de saúde quando o diagnóstico ocorreu mais de 48 horas após a admissão hospitalar ou antes das 48 horas após a admissão se: o doente teve alta do hospital nas 2 semanas anteriores; foi transferido de outra unidade hospitalar, quando tinha dispositivos médicos (cateter); ou foi submetido a cirurgia no ano anterior ao diagnóstico.

O início do quadro clínico foi assumido com o surgimento do(s) primeiro(s) sintoma(s). Foram considerados os parâmetros clínicos e laboratoriais que mais divergiam dos valores normais/de referência, desde a admissão até à alta hospitalar. Considerou-se pseudoparalisia a limitação da mobilidade do membro. O momento de diagnóstico correspondeu à altura em que foi colocada a hipótese de doença invasiva, coincidindo com a colheita de produto biológico (sangue, líquido sinovial) para cultura. Considerou-se haver resolução do quadro quando os doentes se tornaram assintomáticos.

## Resultados

Foram incluídas 10 crianças, com idade mediana de 12 meses (8-24 meses), pertencendo seis ao género masculino.

Ao longo dos 10 anos analisados, o número de casos por ano variou entre zero e dois (Fig. 1).

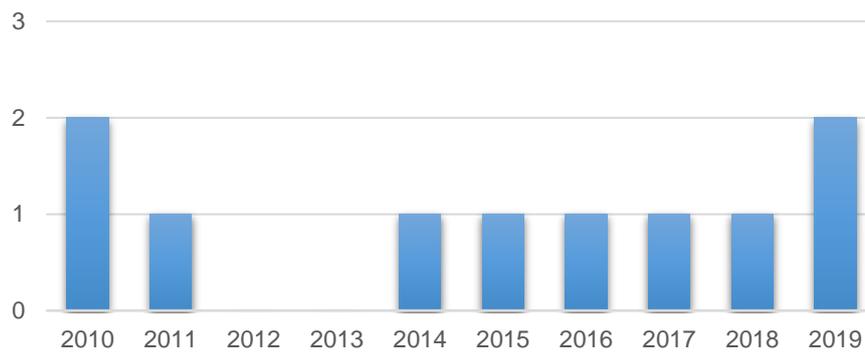


Figura 1. Distribuição anual de infecções por *K. kingae* durante o período de estudo (n=10)

Houve identificação ao longo de todas as estações do ano, mas a maioria dos casos (n=8) ocorreu entre Julho e Dezembro (Fig. 2).

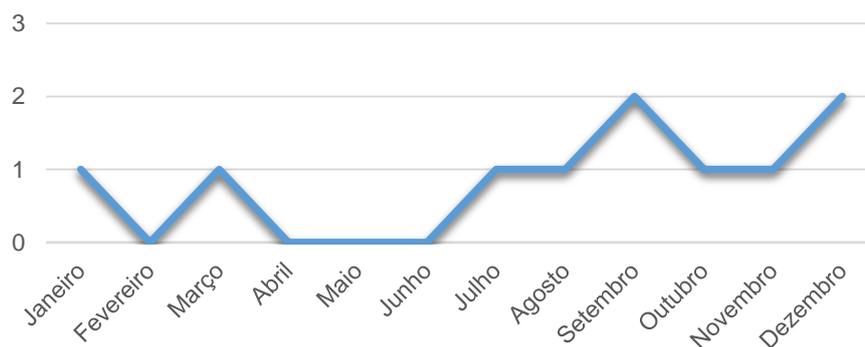


Figura 2. Distribuição mensal de infecções por *K. kingae* durante o período de estudo (n=10)

A grande maioria das crianças (n=9) frequentava infantário e nenhuma apresentava antecedentes de doença crónica.

Relativamente às formas de apresentação, a febre foi um sinal frequente (n=8), presente nas crianças afetadas desde o primeiro dia de doença (D1), com valor médio de 38,6°C (38,0-39,3°C) (Tabela 1) e uma duração mediana de 5,5 dias (2-6 dias). Tratando-se de um estudo retrospectivo, não foi possível apurar, em todos os casos, o local de medição da temperatura, por falta de registos.

| Tabela 1. Valores máximos de temperatura corporal nas crianças com febre |               |
|--|---------------|
| INTERVALOS DE TEMPERATURA  | TOTAL – n (%) |
| 38,0-38,4°C  | 4 (40)        |
| 38,5-38,9°C  | 1 (10)        |
| 39,0-39,4°C  | 3 (30)        |

A dor osteoarticular foi igualmente frequente, estando presente em oito das crianças e em cinco delas desde D1. A claudicação ou recusa da marcha estiveram presentes em cinco crianças, surgindo entre D1 (n=2) e D6 (n=1). A pseudoparalisia ocorreu em três crianças, em todas desde D1. Outros sinais inflamatórios locais (edema/rubor/calor) estiveram presentes em três crianças. O exantema surgiu em três crianças. Outras manifestações clínicas menos frequentes foram diarreia (n=1) e recusa alimentar (n=1) durante o quadro (Fig. 3).

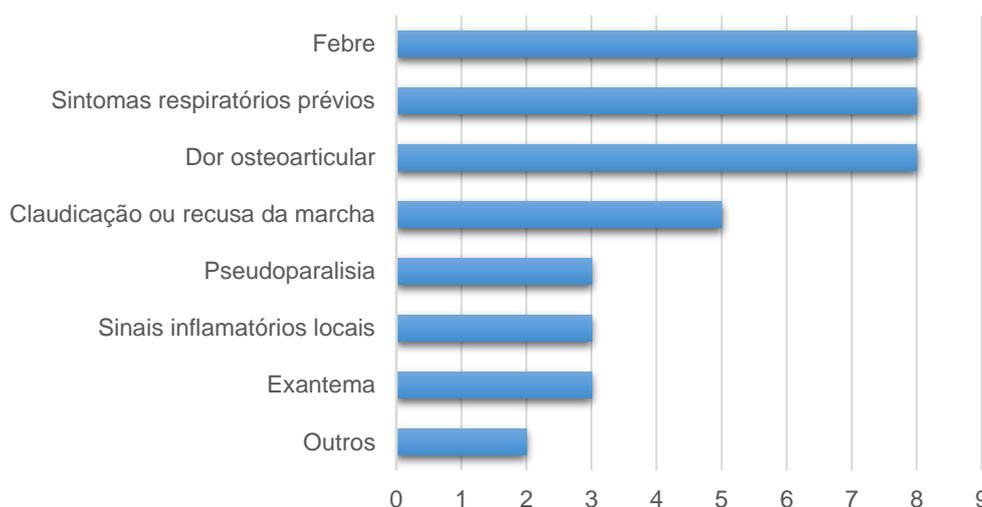


Figura 3. Principais sinais e sintomas apresentados pelas crianças com infeção por *K. kingae*

No que respeita à sintomatologia prévia ao início do quadro clínico, oito crianças apresentavam quadro respiratório anterior (tosse, rinorreia, congestão nasal, disфония) (Fig. 3), correspondendo a diagnósticos de nasofaringite (n=7) e amigdalite vírica (n=1). O início destes quadros ocorreu entre 1 e 30 dias antes do início da doença atual.

Entre os diagnósticos principais, o mais frequente foi a artrite séptica (AS), presente em cinco crianças, seguido da osteomielite (OM) em três, bacteriémia oculta (BO) em uma e laringotraqueíte em uma (LT). Os locais afetados na AS foram o joelho (n=2), o punho (n=1), a anca (n=1) e o tornozelo (n=1) e em todos os casos de OM o úmero (n=3) (Tabela 2). Um dos doentes com AS foi, posteriormente, diagnosticado também com laringotraqueobronquite, em D7 de doença, embora não se tenha identificado agente etiológico.

| <b>Tabela 2. Diagnósticos principais de doença invasiva por <i>K. kingae</i> no período de estudo</b> |           |
|---|-----------|
| DIAGNÓSTICO PRINCIPAL   | TOTAL – n |
| Artrite séptica   | 5         |
| <i>Joelho</i>   | 2         |
| <i>Punho</i>  | 1         |
| <i>Anca</i>   | 1         |
| <i>Tornozelo</i>  | 1         |
| Osteomielite  | 3         |
| <i>Úmero</i>  | 3         |
| Bacteriémia oculta  | 1         |
| Laringotraqueíte  | 1         |

Todas as crianças realizaram investigação analítica. A contagem de leucócitos foi superior a 15000/ $\mu$ L em seis casos, com média de 15727/ $\mu$ L (6560-26140/ $\mu$ L). O valor mediano da contagem de neutrófilos foi de 5835/ $\mu$ L (3740-15130/ $\mu$ L). O valor médio da VS foi de 50 mm/1<sup>a</sup>h (32-65 mm/1<sup>a</sup>h, n=8), da pCr 1,6 mg/dL (0,1-5,4 mg/dL) e da PCT 0,13 ng/dL (0,06-0,23 ng/dL, n=3).

Todas as crianças com IOA efetuaram estudo imagiológico: radiografia osteoarticular (n=7), ecografia osteoarticular (n=5) e cintigrafia óssea (n=4).

Apenas uma radiografia numa criança com OM, efetuada em D1 de doença, mostrou lesão osteolítica. Três ecografias (efetuadas entre D2 e D7 de doença) mostraram derrame articular em crianças com AS. Das cinco crianças que realizaram cintigrafia (quatro com IOA e uma com BO), apenas uma mostrou alterações sugestivas de OM, realizada em D2 doença; as

restantes, efetuadas entre D4 e D12 não mostraram alterações. Nenhum doente realizou ressonância magnética (RM).

A criança com BO fez despiste de outros focos de infecção, nomeadamente através de um ecocardiograma que não evidenciou alterações.

Quanto ao estudo microbiológico, a hemocultura foi realizada em todos os doentes com identificação de *K. kingae* em oito casos. Foi feita a cultura do líquido sinovial em quatro doentes com AS tendo-se identificado *K. kingae* em três casos. Não foi efetuada qPCR para *K. kingae* em nenhum dos casos por indisponibilidade desta técnica no HP-CHUC no período de estudo. A duração média desde a instalação dos sintomas até à colheita de produtos biológicos para estudo microbiológico foi de 3,9 dias (1-8 dias).

A maioria das crianças (n=7) teve necessidade de internamento hospitalar, maioritariamente para antibioterapia endovenosa, com duração média de 8 dias (6-13 dias). Uma criança com AS e a criança com BO realizaram antibioterapia endovenosa em regime de hospital de dia, e a criança com LT realizou antibioterapia oral, não havendo necessidade de internamento nestes casos.

A duração da antibioterapia foi de 7 dias a 6 semanas (mediana de 4 semanas) (Tabela 3). Numa fase inicial, a administração antibiótica foi endovenosa em nove casos, com duração mediana de 6 dias (4-10 dias). Nas IOA a terapêutica inicial foi feita com recurso a flucloxacilina (n=6), cefalosporina de 3ª geração (n=1) ou cefalosporina de 2ª geração (n=1). Em alguns casos de IOA foi alterada a antibioterapia após identificação do gérmen (Tabela 3 e Fig. 4). Foi efetuado antibiograma em oito casos. Todos apresentavam suscetibilidade à ampicilina, à penicilina e às cefalosporinas de 3.ª geração. Apenas um caso foi testado para cefuroxima, com sensibilidade confirmada.

Foi necessária intervenção cirúrgica em quatro dos doentes com AS que realizaram artrotomia e lavagem (n=4) e artrocentese (n=1) (Tabela 3).

**Tabela 3. Terapêutica instituída de acordo com o diagnóstico**

| SEXO | IDADE (MESES) | DIAGNÓSTICO PRINCIPAL | TRATAMENTO                |     |           |          |
|------|---------------|-----------------------|---------------------------|-----|-----------|----------|
|      |               |                       | Antibiótico               | Via | Duração   | Cirurgia |
| 1    | M             | Artrite Séptica       | Flucloxacilina            | ev  | 4 dias    | AC+AT    |
|      |               |                       | Ceftriaxona               | ev  | 3 dias    |          |
|      |               |                       | Flucloxacilina            | po  | D         |          |
| 2    | F             | Artrite Séptica       | Flucloxacilina            | ev  | 6 dias    | AT       |
|      |               |                       | Flucloxacilina            | po  | D         |          |
| 3    | M             | Artrite Séptica       | Flucloxacilina            | ev  | 6 dias    | AT       |
|      |               |                       | Amoxicilina + clavulanato | po  | 5 semanas |          |
| 4    | F             | Artrite Séptica       | Flucloxacilina            | ev  | 5 dias    | AT       |
|      |               |                       | Flucloxacilina            | po  | 4 semanas |          |
| 5    | M             | Artrite Séptica       | Ceftriaxona               | ev  | 5 dias    | NR       |
|      |               |                       | Amoxicilina               | po  | 3 semanas |          |
| 6    | F             | Osteomielite          | Cefuroxima                | ev  | 4 dias    | NR       |
|      |               |                       | Cefuroxima                | po  | 1 dia     |          |
|      |               |                       | Amoxicilina + clavulanato | po  | 2 semanas |          |
| 7    | M             | Osteomielite          | Flucloxacilina            | ev  | 2 dias    | NR       |
|      |               |                       | Cefuroxima                | ev  | 7 dias    |          |
|      |               |                       | Cefuroxima                | po  | 4 semanas |          |
| 8    | M             | Osteomielite          | Flucloxacilina            | ev  | 3 dias    | NR       |
|      |               |                       | Cefuroxima                | ev  | 7 dias    |          |
|      |               |                       | Cefuroxima                | po  | 4 semanas |          |
| 9    | M             | Bacteriemia oculta    | Ceftriaxona               | ev  | 7 dias    | NA       |
| 10   | F             | Laringotraqueíte      | Amoxicilina + clavulanato | po  | 7 dias    | NA       |

**LEGENDA:** M=masculino; F=feminino; ev=endovenosa; po=*per os*; D=desconhecida; AC=artrocentese; AT=artrotomia; NR=não realizada; NA=não se aplica

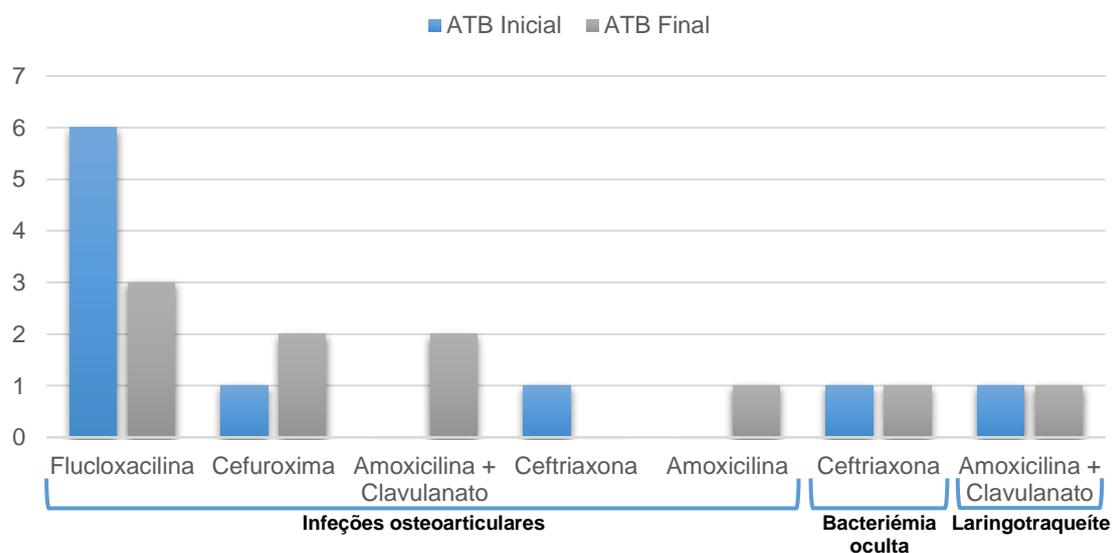


Figura 4. Antibioterapia utilizada ao longo do quadro de infecção por *K. Kingae*

A duração média das manifestações clínicas de doença invasiva foi de 8,9 dias (6-11 dias). A evolução foi favorável em todos os casos, com resolução completa dos sintomas em até 11 dias. Oito doentes mantiveram seguimento após a alta em consulta de Infeciologia ou Ortopedia, durante 2 dias a 10 meses. No doente com laringotraqueíte foi feito contacto telefónico posterior, confirmando a boa evolução clínica. No doente com bacteriémia oculta não foi feito seguimento posterior.

## Discussão

A doença invasiva por *K. kingae*, que tem vindo a ser responsável sobretudo por IOA em crianças pequenas [35-36], emergiu também em Portugal, tal como verificado nesta casuística que constitui o primeiro estudo na Região Centro de Portugal Continental [30-34]. Pensa-se que seja extremamente raro que a doença invasiva ocorra em crianças abaixo dos 6 meses, pela proteção conferida pela imunidade materna ainda presente nessa fase, havendo especial relevância na faixa etária entre os 6 e os 24 meses de idade [8,13,26,37], como se constatou neste estudo.

O predomínio verificado no género masculino vai ao encontro do descrito noutros estudos [9,37].

Mesmo não havendo uma clara tendência sazonal, outros estudos referem que a maior parte dos casos ocorre no segundo semestre do ano [9,13,17]. No nosso estudo, apesar de haver distribuição de casos em todas as estações do ano, a maioria ocorreu também nesse período. De realçar que o número de casos por ano não aumentou nos 10 anos de estudo o que poderá ser explicado pela ausência de técnicas de biologia molecular para esta bactéria [35-36] no HP-CHUC durante este período.

Apenas um doente não frequentava infantário. Sabe-se que as taxas de colonização são elevadas sobretudo em contextos de creches e infantários, podendo a frequência destes locais constituir um fator de risco para tal [18-20]. Apesar de creches e infantários poderem ser o ponto de origem de diversos surtos [22], a administração de antibioterapia profilática não está recomendada devido à erradicação incompleta da colonização orofaríngea [21].

Pensa-se que o desenvolvimento de doença invasiva em crianças mais velhas ou adultos possa ser explicado por um estado de imunossupressão ou associação com doença crónica [38]. No entanto, num estudo Israelita, cerca de 93% dos participantes eram crianças previamente saudáveis [13], à semelhança dos nossos resultados.

É frequente a presença de infeção vírica prévia ou concomitante com a doença invasiva por *K. kingae* [9,13,17,23] estando documentados surtos em creches e infantários [14,15] que envolvem vírus como o herpes simplex, varicela-zoster e coxsackie que lesam a mucosa orofaríngea. Uma vez que a integridade anatómica da mucosa funciona como primeira barreira de defesa contra a invasão sanguínea, estas fragilidades podem servir de porta de entrada e facilitar a disseminação hematológica de *K. kingae* [39-40]. Outros vírus respiratórios, como o rinovírus [16], também estão muitas vezes envolvidos explicando a

sintomatologia do aparelho respiratório superior que se observa [17,23]. Isto pode justificar a presença prévia de sintomatologia do foro respiratório em oito dos 10 doentes.

Para além de sintomas do aparelho respiratório superior, por vezes surgem alterações gastrointestinais, nomeadamente diarreia [9,17,38], e exantemas [24], quer previamente, quer de forma concomitante com o episódio agudo, o que corrobora alguns dos nossos achados.

Apesar de a febre ter sido um sintoma frequente na nossa amostra (elevada em três casos), a literatura descreve que a maioria dos doentes pode permanecer apirética ou com elevação apenas ligeira da temperatura corporal [8,26]. Um estudo que procura distinguir *K. kingae* de outros agentes típicos de doença invasiva refere que apenas 10% dos doentes tinha temperatura superior a 38,0°C à admissão, 50% tinha história de um pico superior a 38,5°C e cerca de 40% não teve febre em nenhum período [41].

As IOA são a forma de apresentação de doença invasiva por *K. kingae* mais comum sendo que dois estudos Israelitas reportam a sua ocorrência em 64,9% [9] e em 52,6% [13] dos casos podendo, inclusivamente, a AS e a OM ocorrer em simultâneo [23]. Na AS, as articulações de carga como o joelho e a anca são as mais atingidas, seguidas pelo pulso e o tornozelo [13,23]. Relativamente à OM, a maior parte dos casos ocorre em ossos longos como a tibia, o fémur, o úmero, o rádio e o cúbito, podendo afetar outros ossos como o calcâneo [13,23]. As manifestações clínicas tipicamente associadas a IOA incluem, entre outras, sinais inflamatórios locais com dor osteoarticular, podendo haver claudicação e/ou recusa da marcha ou pseudoparalisia [27,42].

Além das IOA, estão descritos casos de bacteriemia oculta, nos quais não há outro foco de infeção clinicamente identificado [9,13,24,40]. Estes doentes podem recuperar espontaneamente [28], devendo, contudo, ser feito despiste de outros focos de infeção, nomeadamente de endocardite [13,24].

As infeções do aparelho respiratório inferior por *K. kingae* são pouco comuns, correspondendo a menos de 5% dos casos [3,9,13], à semelhança do nosso estudo.

Habitualmente, a maior parte dos doentes apresenta alterações ligeiras no estudo analítico [8,13,25], havendo controvérsia sobre o seu poder na discriminação de *K. kingae* enquanto agente etiológico [41,43]. Um estudo Suíço reporta contagem mediana de leucócitos de 11,7 x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> e valores medianos de pCr de 24,0 mg/L e de VS de 34,1 mm/h em doentes com IOA por *K. kingae* [8]. Outro estudo, Israelita, que inclui doentes com bacteriemia oculta e endocardite infecciosa, refere contagem de leucócitos inferior a 15 000/mm<sup>3</sup> em 51,1% dos casos e pCr e VS não elevadas em 22% e 31,8% dos casos, respetivamente [13].

A apresentação clássica de IOA nas radiografias é de imagens líticas podendo também detetar derrame articular, mas estas alterações podem ter um atraso de 7 a 21 dias desde o início dos sintomas [42] o que não parece ter sido o caso no nosso estudo, com deteção de uma lesão osteolítica no primeiro dia de doença. A ecografia permite avaliar os tecidos moles, detetar derrame articular, guiar aspiração e orientar para a necessidade de outros exames [44], tal como verificámos neste estudo. A cintigrafia óssea permite localizar a infeção e não requer sedação, mesmo em crianças pequenas [44]. No entanto, apresenta limitações sendo que um estudo de 2009 refere uma sensibilidade de 0,81 e uma especificidade de 0,84 para diagnóstico de OM [45]. Numa revisão de 566 casos de crianças com IOA por *K. kingae*, publicada em 2016, a utilização da cintigrafia só permitiu detetar anomalias em cerca de 60% dos casos [23], percentagem que no nosso estudo foi inferior. Importa mencionar que a ressonância magnética (RM), não realizada em nenhum dos casos, é considerada o método de imagem mais sensível e específico para diagnosticar IOA por *K. kingae*, atingindo elevados valores preditivos positivo de 0,82 e negativo de 0,75 [46].

O isolamento de *K. kingae* nos meios de cultura tradicionais é difícil, demorando em média 3,7 dias (1-10 dias) até obtenção de resultados [4]. A permanência da bactéria na corrente sanguínea é transitória, o que dificulta a sensibilidade da hemocultura [24,40]. Por outro lado, o líquido sinovial tem componentes que exercem um efeito inibitório sobre o desenvolvimento de *K. kingae* [4] pelo que uma inoculação direta em frascos de hemocultura, previamente à cultura em meio sólido (placas de gel de agarose), aumenta significativamente o isolamento de *K. kingae* [4,28]. Assim, tem sido crescente o recurso a técnicas de biologia molecular, como a qPCR, sendo advogado o seu uso sistemático perante culturas negativas pois é mais rápida e superior na capacidade de identificação do agente [8,29,47]. Pode ser feita uma amplificação universal (gene 16S rRNA) [5] ou dirigida à *K. kingae* (genes específicos como o da toxina RTX) [6]. Enquanto a deteção por métodos de cultura tradicionais pode identificar 24,8% dos casos, com as técnicas de biologia molecular chega-se a atingir os 99,5% [3]. Todavia, a *Kingella negevensis*, outra espécie de *Kingella*, é indistinguível da *K. kingae* por qPCR dirigida ao gene da toxina RTX havendo um estudo recente que sugere o gene da malato desidrogenase (*mdh*) como alvo [48]. Vários estudos reforçam a importância de realizar qPCR em todas as situações com suspeita de infeção osteoarticular de etiologia desconhecida e com culturas negativas [5,8,47]. Recentemente também tem sido sugerida a realização de qPCR dirigida a *K. kingae* em amostra orofaríngea de crianças entre os 6 e 48 meses com IOA devido aos elevados valores de sensibilidade (100%) e especificidade (95%) nesta deteção e fiabilidade na sua identificação de *K. Kingae* como agente etiológico da IOA [7,39,49].

Há alguma variabilidade nos protocolos de terapêutica dirigida a *K. kingae* [8,13,26]. Sabe-se que, apesar de algumas estirpes serem produtoras de beta-lactamases [50], grande parte é sensível a beta-lactâmicos, mas resistente à clindamicina e vancomicina [3,27,38,51-53]. Também está documentada suscetibilidade reduzida de *K. kingae* a oxacilina [51-52]. Recomenda-se verificar a produção de beta-lactamases e, na sua presença, associar clavulanato à amoxicilina [50-53]. Em alternativa, pode optar-se por cefalosporinas de segunda (como cefuroxima) ou terceira geração (como ceftriaxona), pois as estirpes produtoras de beta-lactamases permanecem suscetíveis a estes antibióticos [8,13,51-53]. No HP-CHUC, o tratamento empírico das IOA é habitualmente feito com flucloxacilina pois o *Staphylococcus aureus* é o microrganismo mais frequentemente envolvido, sendo a antibioterapia ajustada posteriormente em função da evolução clínica, resposta à terapêutica e agente identificado. Nesta série, os oito casos com antibiograma mostravam suscetibilidade à ampicilina. Embora a flucloxacilina/oxacilina não tivesse sido testada, a boa resposta clínica em três casos levou a que fosse mantida.

A passagem da via endovenosa para antibioterapia oral deve ser feita consoante a resposta clínica e descida dos valores da pCr abaixo de 20 mg/L ou 30-50% do valor máximo [3,27]. O tempo total de tratamento pode variar entre 2 a 3 semanas na AS, 3 a 6 na OM e 1 a 2 na BO [3]. Um estudo recente sugere equacionar antibioterapia exclusivamente oral em doentes com menos de 2 anos e bom estado geral com IOA provavelmente por *K. kingae* [54].

Tal como aconteceu neste estudo, a cirurgia pode ser realizada com intenção exploratória ou para recolha de material [8].

De salientar que, regra geral, excetuando situações de endocardite [3], o curso clínico da doença invasiva por *K. kingae* é benigno e os doentes evoluem favoravelmente sem complicações ou sequelas [23-24] mediante a instituição adequada e atempada de tratamento.

Assinalam-se como principais limitações deste estudo o reduzido tamanho da amostra, que poderá estar relacionado com a baixa frequência de *K. kingae* na comunidade ou com os métodos diagnósticos utilizados, a indisponibilidade, durante o período de estudo, de técnicas de biologia molecular com maior sensibilidade na identificação deste agente, e a natureza retrospectiva do estudo, que limitou a recolha de alguns dados clínicos.

## Conclusão

A *Kingella kingae* deve ser considerada como agente de IOA nas crianças com idades compreendidas entre 6 e 48 meses.

A ampla disponibilização de técnicas de diagnóstico por biologia molecular, nomeadamente da qPCR, tem potencial de clarificar o papel da *K. kingae* enquanto agente etiológico de doença invasiva, o que poderá ter implicações na terapêutica empírica a instituir.

Posteriormente à introdução alargada de métodos de diagnóstico mais sensíveis, seria útil a criação de um registo nacional de casos de doença invasiva por *K. kingae*, de forma a conhecer a sua incidência anual, evolução e, eventualmente, redefinir a necessidade de orientação diagnóstica e terapêutica.

## Agradecimentos

Agradeço à Dr.<sup>a</sup> Cândida Cancelinha por ter aceitado orientar este trabalho, pela revisão científica e conhecimentos transmitidos e ainda pela dedicação, paciência infinita e toda a disponibilidade prestadas ao longo da realização deste trabalho.

Agradeço à Prof.<sup>a</sup> Fernanda Rodrigues pela coorientação deste trabalho, não só pelos ensinamentos e experiência transmitidos, mas também pela revisão científica.

Agradeço à Dr.<sup>a</sup> Inês Gameiro pela sua valiosa contribuição na recolha de dados e processamento dos mesmos e pelo apoio prestado durante a realização deste trabalho.

Agradeço aos meus pais, Paula e Marcial, por cuidarem de mim, e ao meu irmão Zé, pelo seu constante otimismo.

Agradeço aos meus avós, Zé, Mariana e Virgínia, sem os quais não teria sido possível a realização deste curso.

Agradeço aos meus amigos – aos de longa data por todo esse tempo, aos da faculdade pela presença, estudo e convívio de ouro, e aos do GBU por serem família e orarem por mim.

Agradeço ao Pedro pelas boleias, conversas e chocolates, e por trazer música aos meus dias.

Agradeço a Deus, pois d'Ele e por Ele e para Ele são todas as coisas – a Ele seja a glória para sempre (Romanos 11:36).

## Referências

1. Henriksen SD, Bøvre K. *Moraxella kingii* sp.nov., a haemolytic, Saccharolytic species of the genus *Moraxella*. J Gen Microbiol. 1968;51:377-385.
2. Henriksen SD, Bøvre K. Transfer of *Moraxella kingae* Henriksen and Bøvre to the genus *Kingella* gen. nov. in the family Neisseriaceae. Int J Syst Bacteriol. 1976;26(4):447-450.
3. Yagupsky P. *Kingella kingae*: carriage, transmission, and disease. Clin Microbiol Rev. 2015;28(1):54-79.
4. 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(5):1278-1281.
5. Levy P, Fournier P, Fenollar F, Raoult D. Systematic PCR detection in culture-negative osteoarticular infections. Am J Med. 2013;126(12):1143.e25-33.
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;58:65-68.
7. Ceroni D, Dubois-Ferriere V, Cherkaoui A, Gesuele R, Combescure C, Lamah L, et al. Detection of *Kingella kingae* osteoarticular infections in children by oropharyngeal swab PCR. Pediatrics. 2013;131(1):e230-5.
8. Juchler C, Spyropoulou V, Wagner N, Merlini L, Dhouib A, Manzano S, et al. The contemporary bacteriologic epidemiology of osteoarticular infections in children in Switzerland. J Pediatr. 2018;194:190-196.e1.
9. Yagupsky P, Peled N, Katz O. Epidemiological features of invasive *Kingella kingae* infections and respiratory carriage of the organism. J Clin Microbiol. 2002;40(11): 4180-4.
10. Amit U, Flaishmakher S, Dagan R, Porat N, Yagupsky P. Age-dependent carriage of *Kingella kingae* in young children and turnover of colonizing strains. J Pediatric Infect Dis Soc. 2014;3(2):160-2.
11. Brändle G, Spyropoulou V, Maggio ABR, Llana RA, Cherkaoui A, Renzi G, et al. Identifying reservoirs of infections caused by *Kingella kingae*: a case-control study of oropharyngeal carriage of *K. kingae* among healthy adults. Pediatr Infect Dis J. 2016;35(8):869-871.
12. Ceroni D, Dubois-Ferrière V, Anderson R, Combescure C, Lamah L, Cherkaoui A, et al. Small risk of osteoarticular infections in children with asymptomatic oropharyngeal carriage of *Kingella kingae*. Pediatr Infect Dis J. 2012;31(9):983-4.
13. 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(7):639-43.

14. Amir J, Yagupsky P. Invasive *Kingella kingae* infection associated with stomatitis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(8):757-8.
15. El Houmami N, Mirand A. Hand, foot and mouth disease and *Kingella kingae* infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(5):547-8.
16. Basmaci R, Bonacorsi S, Ilharreborde B, Doit C, Lorrot M, Kahil M, et al. High respiratory virus oropharyngeal carriage rate during *Kingella kingae* osteoarticular infections in children. *Future Microbiol*. 2015;10(1):9-14.
17. Yagupsky P, Dagan R. Population-based study of invasive *Kingella kingae* infections. *Emerg Infect Dis*. 2000;6(1):85-7.
18. Slonim A, Walker ES, Mishori E, Porat E, Dagan R, Yagupsky P. Person-to-person transmission of *Kingella kingae* among day care center attendees. *J Infect Dis*. 1998;178:1843-6.
19. Yagupsky P, Dagan R, Prajgrod F, Merires M. Respiratory carriage of *Kingella kingae* among healthy children. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14(8):673-8.
20. Amit U, Dagan R, Yagupsky P. Prevalence of pharyngeal carriage of *Kingella kingae* in young children and risk factors for colonization. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(2):191-3.
21. Kampouroglou G, Dubois-Ferrière V, Llana RA, Renzi G, Manzano S, Cherkaoui A, Schrenzel J, et al. A prospective study of intrafamilial oropharyngeal transmission of *Kingella kingae*. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(4):410-1.
22. El Houmami N, Minodier P, Dubourg G, Mirand A, Jouve J, Basmaci R, et al. Patterns of *Kingella kingae* disease outbreaks. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(3):340-6.
23. Al-Qwbani M, Jiang N, Yu B. *Kingella kingae*-associated pediatric osteoarticular infections: an overview of 566 reported cases. *Clin Pediatr*. 2016;55(14):1328-37.
24. Yagupsky P, Dagan R. *Kingella kingae* bacteremia in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13(12):1148-9.
25. Webb R, Voss L, Roberts S, Hornung T, Rumball E, Lennon D. Infective endocarditis in New Zealand children 1994-2012. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(5):437-442.
26. 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(3):301-4.
27. 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(8):788-799.
28. Gené A, García-García J, Sala P, Sierra M, Huguet R. Enhanced culture detection of *Kingella kingae*, a pathogen of increasing clinical importance in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(9):886-8.
29. Verdier I, Gayet-Ageron A, Ploton C, Taylor P, Benito Y, Freydiere A, 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. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(8):692-6.
30. Jorge S, Sampaio I, Pedroso H, Fialho M, Brito A, Fonseca A. Doença invasiva por *Kingella kingae* – a importância da hemocultura. *Acta Pediátrica Portuguesa*. 2010;41(5):214-6.
  31. Alcaface M, Ramos S, Alves P, Tavares D, Gouveia C. Uncommon *Kingella kingae* lytic bone lesions in children. *Pediatr Int*. 2016;58(3):244-5.
  32. Machado SAF, Freitas JMF, Silva NPA, Moreira JMCC, Pinto RAP, Costa FGM. Spondylodiscitis by *Kingella kingae*: An emerging pathogen in an older pediatric population. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(11):1096-7.
  33. Alves S, Rodrigues L, Santos M, Moreira D. *Kingella kingae* sternoclavicular osteoarthritis. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr2017223213.
  34. Arcângelo J, Norte Ramos S, Alves P, Tavares D, Gouveia C. Sacroileítis piógena: Lecciones aprendidas de una serie de casos atípicos. *An Pediatr (Barc)*. 2019;91:42-46.
  35. Chometon S, Benito Y, Chaker M, Boisset S, Ploton C, Bérard J, Vandenesch F, Freydiere AM. Specific real-time polymerase chain reaction places *Kingella kingae* as the most common cause of osteoarticular infections in young children. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(5):377-81.
  36. Basmaci R, Lorrot M, Bidet P, Doit C, Vitoux C, Penneçot G, Mazda K, Bingen E, Ilharreborde B, Bonacorsi S. Comparison of clinical and biologic features of *Kingella kingae* and *Staphylococcus aureus* arthritis at initial evaluation. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(10):902-4.
  37. Slonim A, Steiner M, Yagupsky P. Immune response to invasive *Kingella kingae* infections, age-related incidence of disease, and levels of antibody to outer-membrane proteins. *Clin Infect Dis*. 2003;37(4):521-7.
  38. Dubnov-Raz G, Scheuerman O, Chodick G, Finkelstein Y, Samra Z, Garty B. Invasive *Kingella kingae* infections in children: clinical and laboratory characteristics. *Pediatrics*. 2008;122(6):1305-9.
  39. Yagupsky P, Porat N, Pinco E. Pharyngeal colonization by *Kingella kingae* in children with invasive disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(2):155-7.
  40. Yagupsky P, Porsch E, St Geme JW 3rd. *Kingella kingae*: an emerging pathogen in young children. *Pediatrics*. 2011;127(3):557-65.
  41. Ceroni D, Cherkaoui A, Combescure C, François P, Kaelin A, Schrenzel J. Differentiating OAI caused by *Kingella kingae* from those due to typical pathogens in young children. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(10):906-9.
  42. Le Saux N. Diagnosis and management of acute osteoarticular infections in children. *Paediatr Child Health*. 2018;23(5): 336-343.

43. Basmaci R, Ilharreborde B, Lorrot M, Bidet P, Bingen E, Bonacorsi S. Predictive score to discriminate *Kingella kingae* from *Staphylococcus aureus* arthritis in France. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(12):1120-1; author reply 1121-2.
44. Nguyen JC, Lee KS, Thapa MM, Rosas HG. US evaluation of juvenile idiopathic arthritis and osteoarticular infection. *Radiographics*. 2017;37(4):1181-201.
45. Malcius D, Jonkus M, Kuprionis G, Maleckas A, Monastyreckienė E, Uktveris R, et al. The accuracy of different imaging techniques in diagnosis of acute hematogenous osteomyelitis. *Medicina (Kaunas)*. 2009;45(8):624-31.
46. Kanavaki A, Ceroni D, Tchernin D, Hanquinet S, Merlini L. Can early MRI distinguish between *Kingella kingae* and gram-positive cocci in osteoarticular infections in young children? *Pediatr Radiol*. 2012;42:57-62.
47. 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(6):1837-41.
48. El Houmami N, Durand GA, Bzdrenga J, Darmon A, Minodier P, Seligmann H, et al. A new highly sensitive and specific real-time PCR assay targeting the malate dehydrogenase gene of *Kingella kingae* and application to 201 pediatric clinical specimens. *J Clin Microbiol*. 2018;56(8):e00505-18.
49. Basmaci R, Ilharreborde B, Bidet P, Doit C, Lorrot M, Mazda K, et al. Isolation of *Kingella kingae* in the oropharynx during *K. kingae* arthritis in children. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:e134-6.
50. Basmaci R, Bonacorsi S, Bidet P, Balashova NV, Lau J, Muñoz-Almagro C, et al. Genotyping, local prevalence and international dissemination of  $\beta$ -lactamase-producing *Kingella kingae* strains. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(11):O811-7.
51. Kugler KC, Biedenbach DJ, Jones RN. Determination of antimicrobial activity of 29 clinically important compounds tested against fastidious HACEK group organisms. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1999;34(1):73-6.
52. Yagupsky P. Antibiotic susceptibility of *Kingella kingae* isolates from children with skeletal system infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(2):212.
53. Matuschek E, Åhman J, Kahlmeter G, Yagupsky P. Antimicrobial susceptibility testing of *Kingella kingae* with broth microdilution and disk diffusion using EUCAST recommended media. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(4):396-401.
54. Alcobendas R, Murias S, Remesal A, Calvo C. Oral treatment of osteoarticular infections caused by *Kingella kingae* in children. *Eur J Rheumatol*. 2018;5:147-8.