

Ενδιαφέρουσα περίπτωση

Kingella kingae: Αίτιο σηπτικής αρθρίτιδας σε υγιές παιδί

Μ. Δασκαλάκη¹, Α. Μακρή¹, Ι. Παπαπαρασκευάς³, Μ. Πετρά², Ε. Στάϊκου¹, Ι. Χάγερ², Α. Τσακρής³, Α. Βογιατζή¹

¹Εργαστήριο Κλινικής Μικροβιολογίας, Γ.Ν. Παιδων Πεντέλης

²Ορθοπαιδική Κλινική, Γ.Ν. Παιδων Πεντέλης

³Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών



Περίληψη

Η *Kingella kingae* είναι ένα απαιτητικό βραδέως αναπτυσσόμενο Gram-αρνητικό βακτήριο, που αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως αίτιο διεισδυτικών λοιμώξεων σε υγιή νήπια. Αποικίζει συχνά το ανώτερο αναπνευστικό. Η πρόοδος των τελευταίων ετών στην ανίχνευση και απομόνωση απαιτητικών μικροβίων όπως η *K. kingae* συνέβαλε αποφασιστικά στην αναγνώριση του βακτηρίου αυτού ως σημαντικού αιτίου λοιμώξεων οστών και αρθρώσεων καθώς και βακτηριαμιών. Περιγράφεται περίπτωση σηπτικής αρθρίτιδας της δεξιάς κατ' ισχίον άρθρωσης σε θήλυ νήπιο από το αρθρικό υγρό του οποίου απομονώθηκε *K. kingae*. Η απομόνωση δεν κατέστη δυνατή από την πρωτοκαλλιέργεια στα συνήθη θεραπευτικά υλικά αλλά από την ανακαλλιέργεια του ζυμού φιάλης αιμοκαλλιέργειας στην οποία αρχικά είχε ενοφθαλμιστεί το αρθρικό υγρό. Ο έλεγχος ευαισθησίας στα αντιβιοτικά συνέβαλλε στην τροποποίηση της χορηγούμενης για σηπτική αρθρίτιδα εμπειρικής θεραπείας και η ασθενής εξήλθε μετά από νοσηλεία τριών εβδομάδων σε άριστη κατάσταση.



Λέξεις κλειδιά

Kingella kingae, αρθρίτις, διάγνωση

Υπεύθυνος αλληλογραφίας

Μαρία Δασκαλάκη

Δομά 3-5

16345, Ηλιούπολη

Τηλ: 6932768839

e-mail:ge21ma20@yahoo.gr

Εισαγωγή

Κατά την παιδική ηλικία, υπεύθυνα βακτήρια για τις λοιμώξεις οστών και αρθρώσεων είναι σε υψηλό ποσοστό (>60%) ο *Staphylococcus aureus* και ο *Streptococcus pyogenes* [1]. Την τελευταία εικοσαετία όμως διάφορα απαιτητικά βακτήρια έχουν αναγνωρισθεί ως σοβαρό αίτιο μυοσκελετικών λοιμώξεων στα παιδιά. Μεταξύ αυτών συμπεριλαμβάνεται η *Kingella kingae* που αποτελεί μέλος της οικογένειας *Neisseriaceae* [2]. Το είδος αυτό απομονώθηκε για πρώτη φορά, το 1960, από την Elizabeth O. King και αρχικά ταξινομήθηκε στο γένος *Moraxella* λόγω μορφολογικών και καλλιεργητικών ιδιοτήτων [3]. Μέχρι τη δεκαετία του 1990, δεν υπήρχαν βιβλιογραφικές αναφορές για την εμπλοκή του μικροοργανισμού στις λοιμώξεις και το γεγονός αυτό αποδόθηκε στη δυσκολία ανάπτυξης του στα στερεά θρεπτικά υλικά [2].

Η *K. kingae*, σποραδικά μόνο προκαλεί λοιμώξεις οστών και αρθρώσεων (65-75%), βακτηριαιμία (20-30%) και σπανιότερα ενδοκαρδίτιδα, ενδοφθαλμίτιδα, λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα και σπονδυλοδισκίτιδα [1, 4]. Σε πρόσφατες μελέτες σε ΗΠΑ, Δ. Ευρώπη και Ισραήλ διαπιστώνεται ότι το βραδέως αυτό αναπτυσσόμενο Gram-αρνητικό βακτήριο παρουσιάζεται ολοένα και περισσότερο ως αίτιο σοβαρών διεισδυτικών λοιμώξεων σε βρέφη και παιδιά, μετά την βελτίωση των καλλιεργητικών μεθόδων και την χρήση των μοριακών τεχνικών στην διάγνωση των λοιμώξεων [4]. Η πλειονότητα των διεισδυτικών λοιμώξεων (>95%) από *K. kingae* παρατηρείται κυρίως σε παιδιά, ηλικίας από 6 μηνών έως 4 ετών [5]. Στους ενήλικες αντίθετα, η ανάπτυξη λοίμωξης συμπίπτει με την ύπαρξη υποκείμενης χρόνιας νόσου, ανοσοκαταστολής, κακοήθειας ή προϋπάρχοντος καρδιαγγειακού νοσήματος [6].

Σχολιάζεται ότι σε ένα σημαντικό ποσοστό 33.2% των περιπτώσεων σηπτικής αρθρίτιδας κατά την καλλιέργεια του αρθρικού υγρού στα συνήθη θρεπτικά υλικά δεν απομονώνεται κανένας παθογόνος μικροοργανισμός [7]. Όταν η Gram χρώση είναι χωρίς ευρήματα και η καλλιέργεια του αρθρικού υγρού στείρα (40-50%) [8], σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα σηπτικής μονοαρθρίτιδας σε παιδιά ηλικίας <4 ετών τίθεται η υποψία λοίμωξης από *K. kingae*. Θεωρήθηκε χρήσιμη η περιγραφή περίπτωσης σηπτικής αρθρίτιδας της δεξιάς κατ' ισχίον άρθρωσης από *K. kingae*, λόγω των ειδικών χειρισμών που απαιτούνται κατά την καλλιέργεια.

Περιγραφή περίπτωσης

Θήλυ νήπιο ηλικίας 2 ετών προσήλθε στα εξωτερικά ιατρεία της Ορθοπαιδικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Παίδων Πεντέλης με εμπύρετο (38°C) από 24ωρου και έντονο άλγος δεξιού ισχίου. Η κλινική εξέ-

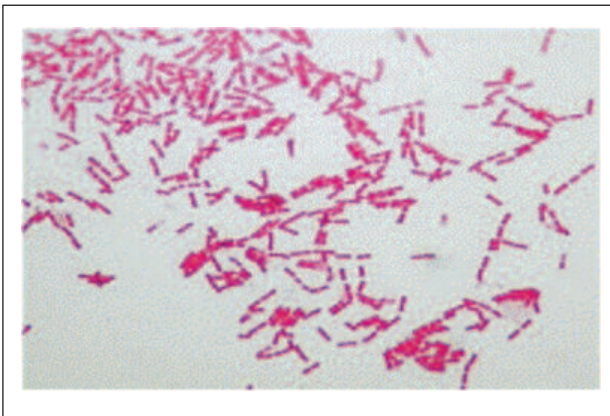
ταση της ασθενούς κατά συστήματα αποκάλυψε χαρακτηριστική ερυθρότητα στα παρίσθια και αξιοσημείωτο περιορισμό της κινητικότητας της δεξιάς κατ' ισχίον άρθρωσης.

Στο ατομικό αναμνηστικό της ασθενούς αναφέρθηκε εμπύρετη ιογενής συνδρομή προ 20ημέρου. Κατά την εισαγωγή στην Ορθοπαιδική κλινική από τον αιματολογικό έλεγχο προέκυψε λευκοκυττάρωση (12.400 ανά mm³) με πολυμορφοπυρηνικό τύπο (76%) και τοξική κοκκίωση. Η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών (ΤΚΕ) ήταν 35mm (1η ώρα), ενώ η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) κυμάνθηκε από 3,13 έως 16 mg/dl (Φ.Τ. <1mg/dl). Κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο των ισχίων αναδείχθηκε μέτρια ποσότητα αρθρικού υγρού και εικόνα υμενίτιδας στη δεξιά κατ' ισχίον άρθρωση. Ως πιθανή σηπτική μονοαρθρίτιδα, η ασθενής αντιμετωπίστηκε χειρουργικά και με παροχέτευση του αρθρικού υγρού και έκπλυση της άρθρωσης. Κατά την διάρκεια της επέμβασης παρακεντήθηκε η άρθρωση και ακολούθησε αναρρόφηση μικρής ποσότητας θολερού πυοαιματηρού αρθρικού υγρού, το οποίο εστάλη στο εργαστήριο για μικροβιολογική εξέταση. Ταυτόχρονα έγινε έναρξη θεραπείας με κλινδαμυκίνη (140mg/24h σε 4 δόσεις).

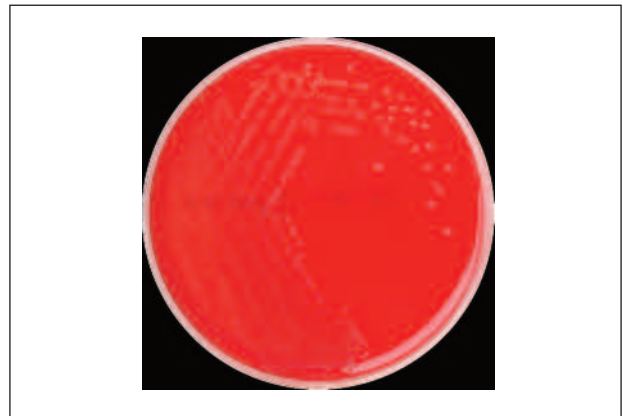
Σύμφωνα με το πρωτόκολλο εξέτασης του αρθρικού υγρού που ακολουθείται από το εργαστήριό μας γίνεται αρχικά καταμέτρηση και προσδιορισμός του τύπου των λευκοκυττάρων, έλεγχος των φυσικοχημικών χαρακτήρων του και ταυτόχρονα μικροσκοπική εξέταση ξηρού παρασκευάσματος με χρώση Gram. Ακολουθεί ενοφθαλμισμός του αρθρικού υγρού σε δύο παιδιατρικές φιάλες αιμοκαλλιεργείων (Bact/Alert 3D, bioMérieux, Marcy L' Etoile, France), σε ζωμό κρέατος (Cooked Meat Broth-CMB) και καλλιέργεια στους 37 °C για τέσσερις ημέρες στα ακόλουθα θρεπτικά υλικά: (α) Columbia άγαρ με αίμα προβάτου 5%, MacConkey άγαρ, Mannitol-Salt άγαρ, Sabouraud άγαρ εμπλουτισμένο με χλωραμφενικόλη, σε αερόβιες συνθήκες, (β) σοκολατόχρωμο άγαρ, σε συνθήκες CO₂ 5-10%, και (γ) Chalgren-Wilkins άγαρ με αίμα προβάτου 5%, αιμίνη 5mg/mL και βιταμίνη K1 10mg/mL, Bacteroides-Bile Esculin άγαρ και Phenylethyl Alcohol αιματούχο άγαρ, σε αναερόβιες συνθήκες [9]. Λόγω της μικρής ποσότητας του αρθρικού υγρού δεν έγινε καταμέτρηση των λευκοκυττάρων και προσδιορισμός των φυσικοχημικών χαρακτήρων του προκειμένου να χρησιμοποιηθεί το βιολογικό υγρό για την καλλιέργεια και τον ενοφθαλμισμό του στις φιάλες αιμοκαλλιεργείων. Η χρώση Gram βρέθηκε αρνητική για βακτήρια και η αερόβια και αναερόβια καλλιέργεια του αρθρικού υγρού απέβη στείρα. Τη 2η μετεγχειρητική ημέρα η φιάλη του ζωμού αιμοκαλλιεργείων θετικοποιήθηκε και στη Gram χρώση βρέθηκε Gram-αρνητικό βακτηρίδιο, κοντό, σε δυάδες ή μικρές αλυσίδες (Εικόνα 1). Κατά την ανακαλλιέργεια του ζωμού της αιμοκαλλιεργείας σε αιματούχο και σοκολατό-

χρωμο άγαρ, σε μικροαερόφιλες συνθήκες αναπτύχθηκε ένα β-αιμολυτικό στέλεχος (Εικόνα 2), θετικό στην αντίδραση της οξειδάσης που επιπλέον ζύμωνε την γλυκόζη και τη μαλτόζη. Αντίθετα η παραγωγή καταλάσης, ινδόλης και ουρεάσης ήταν αρνητική. Με το σύστημα API NH (bioMérieux) ο μικροοργανισμός ταυτοποιήθηκε ως *K. kingae*. Η ταυτοποίηση επιβεβαιώθηκε με την τεχνική της PCR και αλληλούχιση του γονιδίου του 16S rRNA, με την χρήση δύο ειδικών πρωτοκόλλων της βιβλιογραφίας [10, 11]. Ο προσδιορισμός της αντιμικροβιακής ευαισθησίας του μικροοργανισμού στα αντιβιοτικά πραγματοποιήθηκε με τη χρήση ταινιών διαβαθμισμένης συγκέντρωσης Etest (bioMérieux), σε Mueller-Hinton άγαρ με αίμα ίππου 5% στους 37°C για 48h κατόπιν ενοφθαλμισμού

του με μικροβιακό εναιώρημα θολερότητας 0.5 McFarland σύμφωνα με τις οδηγίες του CLSI [12]. Ο μικροοργανισμός βρέθηκε ευαίσθητος στην κεφουροξίμη, κεφτριαζόνη, αμπικιλίνη, αμοξυκιλλίνη-κλαβουλανικό οξύ, ερυθρομυκίνη, σιπροφλοξασίνη, και κοτριμοξαζόλη, ενώ ήταν ανθεκτικός στην κλινδαμυκίνη, που διακόπηκε, με άμεση έναρξη κεφουροξίμης (700mg/8ωρο). Το νήπιο παρουσίασε σε χρονικό διάστημα 3 εβδομάδων προοδευτική βελτίωση της κλινικής εικόνας με σταδιακή υποχώρηση των δεικτών φλεγμονής (CRP) και εξήλθε σε άριστη κλινική κατάσταση. Μετά από ένα μήνα ο υπερηχογραφικός έλεγχος επιβεβαίωσε τη καλή έκβαση της νόσου και τη λειτουργική αποκατάσταση της άρθρωσης.



Εικόνα 1. Μορφολογία της *K. kingae* στην Gram χρώση



Εικόνα 2. Μακροσκοπική εικόνα των αποικιών της *K. kingae* σε αιματούχο άγαρ μετά από 48η επώαση.

Συζήτηση

Η *K. kingae* ανήκει στα βακτήρια της ομάδας HACEK (*Haemophilus spp*, *Actinobacillus actinomycescomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *K. kingae*), τα οποία θεωρούνται ως ιδιαίτερα απαιτητικά βακτήρια και έχουν τη χαρακτηριστική ιδιότητα να προκαλούν βλάβη στις καρδιακές βαλβίδες του ανθρώπου [6]. Από ερευνητικές μελέτες βρέθηκε ότι η *K. kingae* αποικίζει κυρίως το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα (45-70%) των υγιών βρεφών και νηπίων, (6 μηνών έως 4 ετών), τα οποία επισκέπτονται παιδικούς σταθμούς ημερήσιας φύλαξης. Στο νότιο Ισραήλ, σε ερευνητική μελέτη αναζήτησης της οικολογικής φωλιάς της *K. kingae* στο ανώτερο αναπνευστικό διενεργήθηκαν καλλιέργειες με ρινοφαρυγγικά και αμυγδαλικά επιχρίσματα σε παιδιά ηλικίας <6 μηνών έως 14 ετών. Αποδείχθηκε ότι η *K. kingae* αποικίζει συχνότερα τα παιδιά ηλικίας 6 έως 42 μηνών. Ο αποικισμός αυτός αφορά την επιφάνεια των αμυγδαλών και όχι τα υπόλοιπα τμήματα του ρινοφαρυγγικού σωλήνα [13]. Επιπλέον

σε παιδιά με διεισδυτικές λοιμώξεις καταγράφηκε συχνότητα φαρυγγικής φορείας έως και 45% [1, 14]. Στη διεθνή βιβλιογραφία χρησιμοποιείται ειδικό εκλεκτικό υλικό με βανκομυκίνη 2μg/ml για την αναστολή της ανάπτυξης των μόνιμων αποικιστών του ανώτερου αναπνευστικού (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus spp*) προκειμένου να απομονωθεί η *K. kingae* από τα οπισθοφαρυγγικά επιχρίσματα [13]. Επισημαίνεται ότι η σηπτική αρθρίτιδα προσβάλλει συχνότερα τα αγόρια σε αναλογία άρρενος/θήλυ 3/1 [6]. Στο Ισραήλ παρατηρείται χαρακτηριστική εποχιακή κατανομή της νόσου κατά το φθινόπωρο και τους χειμερινούς μήνες ενώ στη Σουηδία αναφέρεται ότι ο επιπολασμός της νόσου είναι αυξημένος κατά τους καλοκαιρινούς μήνες και την αρχή του φθινοπώρου [6]. Μετά τον αποικισμό του ανώτερου αναπνευστικού, ο μικροοργανισμός παραβιάζει ενίοτε τον αναπνευστικό βλεννογόνο και με την αιματογενή διασπορά μεταναστεύει σε απομακρυσμένες περιοχές (όπως το ενδοκάρδιο, τα οστά και τις αρθρώσεις), στα οποία διενεργείται καταστροφή των ιστών και λοίμωξη [2]. Στις διεισδυτικές λοιμώξεις από *K. kingae*

πολύ συχνά προηγείται ιογενής λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, ερπητική ή και αφθώδης ουλοστοματίτιδα [6]. Σημαντικό ρόλο στην παθογένεση των διεισδυτικών λοιμώ-

ξεων από *K. kingae* έχουν οι κυτταροτοξίνες RTX. Στην συγκεκριμένη ομάδα των κυτταροτοξινών περιλαμβάνονται αιμολυσίνες, κυτοκίνες και λευκοκτονίνες. Ο τροπισμός των τοξινών είναι χαρακτηριστικός προς ορισμένα είδη κυττάρων και αποδίδεται κυρίως στη δράση των αιμολυσινών. Στη βιβλιογραφία περιγράφεται ότι οι τοξίνες RTX επαυξάνουν τη φλεγμονώδη διεργασία στην πάσχουσα άρθρωση είτε άμεσα με την καταστροφή των κυττάρων του αρθρικού υγρού είτε έμμεσα μετά την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών που επηρεάζουν την λειτουργία των μακροφάγων και πολυμορφοκυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος [2].

Η *K. kingae* προκαλεί κυρίως σηπτική αρθρίτιδα των μεγάλων αρθρώσεων όπως του γόνατος, του αγκώνα, του ισχίου και της καρ' ώμον άρθρωσης ενώ η οστεομυελίτιδα επηρεάζει τα μακρά οστά, όπως επίσης και τα οστά της φτέρνας, του αστραγάλου, του στέρνου και της κλείδας [6].

Ο Yagupski και συνεργάτες αναφέρουν ότι συχνότερα παθογόνα σε περιπτώσεις σηπτικής οστεοαρθρικής λοίμωξης είναι ο *S. aureus* (44%), η *K. kingae* (14%), ο *S. pyogenes* (10%) και ο *S. pneumoniae* (10%). Ο ίδιος ερευνητής σχολιάζει ότι η πορεία της νόσου παρατείνεται πάνω από τρεις εβδομάδες όταν υπάρχουν υψηλές τιμές CRP και λευκοκυττάρων στη γενική αίματος όπως συνέβη και στην περίπτωση μας. Αντίθετα σε ήπιας μορφής περιπτώσεις σηπτικής αρθρίτιδας, η μέση διάρκεια της νόσου δεν ξεπερνά τις 6 ημέρες [6].

Η δυσκολία απομόνωσης του βακτηρίου από τις

καλλιέργειες αποδίδεται σε διάφορους παράγοντες όπως οι χαμηλές συγκεντρώσεις του μικροβιακού φορτίου στο αρθρικό υγρό, η βραδεία βακτηριακή ανάπτυξη στα συνήθη θεραπευτικά υλικά και πιθανόν η ύπαρξη ανασταλτικών παραγόντων στο αρθρικό υγρό οι οποίοι επηρεάζουν την απομόνωση του μικροοργανισμού. Η στρατηγική άμεσου ενοφθαλμισμού του αρθρικού υγρού σε φιάλες αιμοκαλλιιεργειών αποτελεί πάγια τακτική του εργαστηρίου μας για τα δείγματα βιολογικών υγρών και επαυξάνει την συχνότητα απομόνωσης του μικροοργανισμού από περιστατικά σηπτικής αρθρίτιδας στην παιδική ηλικία περίπου στο 50%. Όταν το πυώδες αρθρικό υγρό αραιώνεται στο συνολικό όγκο του ζωμού των αιμοκαλλιιεργειών περιορίζεται η δράση των ανασταλτικών παραγόντων και διευκολύνεται η ανάπτυξη της *K. kingae*, όπως αποδείχθηκε με αντίστοιχες ερευνητικές μελέτες στη Γαλλία και το Ισραήλ [6] [15]. Κατά την ανάλυση του αρθρικού υγρού με τις μοριακές τεχνικές χρησιμοποιούνται με αξιόπιστα αποτελέσματα, ως ανιχνευτές είτε ολιγονουκλεοτίδια προς ορισμένη σταθερή περιοχή του γονιδίου του 16S ριβοσωματικού RNA του βακτηρίου είτε των γονιδίων των RTX τοξινών. Συνολικά τα ποσοστά των θετικών καλλιιεργειών για *K. kingae* στη σηπτική αρθρίτιδα ποικίλλουν και ανέρχονται περίπου σε 32,9%, ενώ με τις μοριακές τεχνικές η διάγνωση αυξάνει σε 99,4% [6].

Συμπερασματικά, η *K. kingae*, μέλος της ομάδας HACEK, είναι ένα απαιτητικό βακτήριο του οποίου η απομόνωση επιβάλλει ιδιαίτερους χειρισμούς. Η κλινικοεργαστηριακή συνεργασία θεωρείται απαραίτητη για την κατανόηση της επιδημιολογίας και της παθογένεσης της σηπτικής αρθρίτιδας ώστε να σχεδιαστεί με επιτυχία η στρατηγική προσέγγισης και αντιμετώπισης των διεισδυτικών λοιμώξεων από *K. kingae*.



Summary

Kingella kingae: a cause of a septic arthritis in a healthy child

M. Daskalaki¹, A. Makri¹, J. Papaparaskevas³, M. Petra², E. Staikou¹, I. Chager², A. Tsakris³, A. Voyatzi¹

¹ Department of Clinical Microbiology, Paediatric Hospital Pentelis

² Orthopedic Clinic, Paediatric Hospital Pentelis

³ Department of Microbiology, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens

Kingella kingae is a fastidious and slow-growing Gram-negative bacterium that is lastly increasingly recognized as a cause of invasive infections in young children aged < 4 years. It is a frequent colonizer of the upper respiratory tract. The recent increase in the incidence of the osteoarticular infections and bacteremia can be attributed to the improvement of laboratory methodology applied to the detection and isolation of such fastidious bacteria. The purpose of this article is to describe a case of a septic arthritis in the joint of right hip in a female infant aged 24 months at whose synovial fluid *K. kingae* was isolated. The isolation of *K. kingae* was not possible from the primary culture of the synovial fluid but from subculturing blood culture vial, where the synovial fluid had been primarily inoculating, onto solid media. Susceptibility testing to antibiotics helped to modify the initial given empirical antibiotic therapy for the septic arthritis and the patient was discharged in perfect condition after being hospitalized for three weeks.



Key words

Kingella kingae, arthritis, diagnosis

Βιβλιογραφία

1. Kiang KM, Ogunmodele F, Juni BA, Boxrud DJ, Glennen A, Bartkus JM et al. Outbreak of osteomyelitis/arthritis caused by *Kingella kingae* among child care center attendees. *Pediatrics* 2005;116:206-213.
2. Kehl-Fie TE and St.Geme III JW Identification and characterization of an RTX toxin in the emerging pathogen *Kingella kingae*. *Journal of Bacteriology* 2007;189:430-436.
3. Henrisken S. D. and Bovre K. *Moraxella kingii* sp. nov., a haemolytic, saccharolytic species of the genus *Moraxella* J. gen. *Microbiol* 1968, 51, 377-385.
4. Yagupsky P and Dagan R. *Kingella kingae*: An emerging cause of invasive infections in young children. *Clinical Infectious Diseases* 1997;24:860-6.
5. Dubnov-Raz G, Ephros M, Garty BZ, Schlesinger Y, Maayan-Metzger A, Hasson J, et al. Invasive pediatric *Kingella kingae* infections: a nationwide collaborative study *Pediatr Infect Dis J* 2010 Jul;29(7): 639-43.
6. Yagupsky P, Porsch E, and St. Geme III JW. *Kingella kingae*: En emerging pathogen in young children. *Pediatrics* 2011;127:557-565.
7. Yagupsky P. *Kingella kingae*: An emerging pediatric pathogen. In:Pollard AJ, FinnA(eds). *Hot topics in infection and immunity in children*. New York, Springer, 2006:179.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Osteomyelitis/septic arthritis caused by *Kingella kingae* among day care attendees- Minnesota, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53:241-243.
9. Isenberg. *Clinical Microbiology Procedures Handbook*, 2nd edition, Volume 1, American society for Microbiology, 2004.
10. Siala M, Jaulhac M, Gdoura R, Sibilia J, Fourati H, Younes M, et al. Analysis of bacterial DNA in synovial tissue of Tunisian patients with reactive and undifferentiated arthritis by broad-range PCR, cloning and sequencing. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R40.
11. Sipsas NV, Papaparaskevas J, Stefanou I, Kalatzis K, Vlachoyiannopoulos P, and Avlami A. Septic arthritis due to *Roseomonas mucosa* in a rheumatoid arthritis patient receiving infliximab therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;55:343-345.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2010. Methods for antimicrobial dilution and disk susceptibility testing of infrequently isolated or fastidious bacteria. Approved guideline, 2nd ed. CLSI Document M45-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
13. Yagupsky P, Merires M, Bahar J, Dagan R. Evaluation of novel vancomycin-containing medium for primary isolation of *Kingella kingae* from upper respiratory tract specimens. *Journal of Clinical Microbiol May* 1995;33:1426-1427.
14. Yagupsky P, Erlich Y, Ariela S, Trefler R, Porat N Outbreak of *Kingella kingae* skeletal system infections in children in daycare. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(6):526-532.
15. Saphyakhajon P, Greene G *Kingella kingae*: An emerging pathogen of acute osteoarticular infections in children *Pediatrics* 2006;117(1) 249.

