Un caso adulto de neumonía grave y potencialmente mortal causada por una cepa de *Mycoplasma pneumoniae* resistente a los macrólidos, en Japón: reporte de un caso

Munehiro Matsumoto^a Kentaro Nagaoka^a Masaru Suzuki^a Satoshi Konno^a Kei Takahashi^b
Taichi Takashina^b Nobuhisa Ishiguro^c Masaharu Nishimura^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Faculty of Medicine and Graduate, School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japón;

^bDivision of Respiratory Medicine, Iwamizawa Municipal General Hospital, Iwamizawa, Japón;

^cDepartment of Infection Control, Hokkaido University Hospital, Sapporo, Japón

Palabras clave

Mycoplasma pneumoniae · Neumonía ·
Resistencia a los macrólidos · Adulto

Resumen

Antecedentes: Hasta ahora, la prevalencia de infecciones por *Mycoplasma pneumoniae* (MP) resistente a los macrólidos entre pacientes adultos ha sido baja, y los reportes de neumonía grave por MP debida a una cepa resistente a los macrólidos han sido escasos. En este trabajo describimos un caso raro de neumonía grave y potencialmente mortal en un adulto debido a una cepa de MP resistente a macrólidos, que finalmente se trató con fluoroquinolona y tetraciclina luego de un fracaso terapéutico con macrólido y corticosteroide.

Presentación del caso: Una mujer de 39 años, aparentemente saludable, refirió fiebre y tos productiva. Tres días después del inicio de los síntomas se le ingresó en un hospital general local. Al momento de su admisión sus signos vitales eran estables, excepto por una fiebre elevada. Imágenes de rayos X y tomografía computada del pecho de la paciente revelaron una consolidación subsegmentaria en el lóbulo inferior derecho. Se inició tratamiento con ampicilina/sulbactam y azitromicina, con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad. La fiebre no cedió con el tratamiento y la lesión pulmonar se extendió a todo el lóbulo inferior. Así, se administró prednisolona en pulsos a partir del día 7. Sin embargo, ni los síntomas ni la lesión pulmonar mejoraron, y se le trans-

firió a nuestro hospital para su examen y tratamiento. En la admisión (día 14 de progresión clínica), el título de hemaglutinación indirecta para MP se elevó hasta 1:2560, y el examen del fluido broncoalveolar dio resultados positivos para el antígeno de micoplasma. Con base en estos hallazgos clínicos, confirmamos un caso de neumonía grave y potencialmente mortal por MP. Puesto que la condición respiratoria de la paciente era extremadamente grave, iniciamos tratamiento con levofloxacina y tetraciclina. Dos días después (día 16 de progresión clínica) se resolvieron la fiebre, el malestar y la hipoxia, y las lesiones pulmonares mejoraron significativamente. Análisis moleculares identificaron el DNA de MP en el fluido broncoalveolar, y se reveló la mutación A2063G en el gen 23S rRNA. Con base en estos resultados y en la progresión clínica, confirmamos que nuestro caso se debió a neumonía grave por MP debido a una cepa resistente a macrólidos.

Conclusión: Se requiere mayor sensibilización ante la emergencia de infecciones por MP resistente a los macrólidos en adultos, puesto que la infección puede agravarse a pesar del tratamiento inicial con macrólidos y esteroide, la terapia estándar para MP.

© 2019 El/Los autor(es)

Fig. 1. Imagen de rayos X (A, B, C y D) y TC (F, G y H) del tórax. 10 días antes de la admisión a nuestro hospital (día 3 de progresión clínica), las imágenes del pecho revelaron infiltración subsegmentaria en el lóbulo inferior derecho, que se extendió al campo pulmonar inferior bilateral desde el día 7 hasta el día 14 de progresión clínica. Tras cambiar la terapia antibiótica, las imágenes del pecho mejoraron hasta el día 16.

Antecedentes

Mycoplasma pneumoniae (*M. pneumoniae*, MP) es una causa importante de neumonía adquirida en la comunidad en niños y adultos [1]. La neumonía por MP (NMP), descrita con frecuencia como una enfermedad autolimitante, suele ser benigna y sanar sin tratamiento. Sin embargo, se sabe que aproximadamente 0.5–2% de todos los casos de NMP presentan un curso fulminante, con complicaciones graves como la insuficiencia respiratoria [2]. Se ha reconocido que la administración temprana de medicamentos anti-micoplasma, tales como los macrólidos (eritromicina, claritromicina y azitromicina), y corticosteroides es ventajosa para el tratamiento de NMP grave y potencialmente mortal [2, 3, 4]. La prevalencia de MP resistente a los macrólidos ha surgido recientemente en varios países de Asia y Europa, así como en los Estados Unidos. Se ha reportado la presencia de una mutación de resistencia a macrólidos en más de 60% de las cepas de MP en pacientes pediátricos de Japón [8]. En contraste, la prevalencia de infecciones por MP resistente a macrólidos entre pacientes adultos se ha considerado baja hasta ahora [9], y los reportes de NMP grave debida a cepas resistentes a macrólidos han sido escasos. En este trabajo describimos un caso de NMP grave y potencialmente mortal debido a una cepa resistente a los macrólidos (A2063G en el gen 23S rRNA) en un adulto, que al final recibió tratamiento con fluoroquinolona y tetraciclina luego del fracaso terapéutico con la administración de macrólido y corticosteroide.

Presentación del caso

Una mujer de 39 años, aparentemente saludable, acudió a consulta refiriendo fiebre y tos productiva, en marzo de 2017. Su historia médica no reveló ninguna enfermedad específica, incluyendo el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, enfermedad reumatoidea del colágeno e inmunodeficiencia congénita. La paciente no fumaba ni consumía alcohol. Tres días luego del inicio de los síntomas (día 3 de progresión clínica), la paciente ingresó en un hospital general local debido a fiebre progresiva, malestar general y anorexia. En el momento de su admisión, sus signos vitales fueron: temperatura corporal, 39.2 °C; presión arterial, 106/64 mm Hg; pulso, 80 latidos/min con ritmo regular; SpO₂, 97% en una habitación con aire acondicionado, y frecuencia respiratoria, 16 respiraciones/min. No se detectaron cianosis, soplo cardíaco ni sonidos de respiración anormal. Ni el hígado, el bazo ni los nódulos linfáticos de la paciente fueron palpables. La cuenta de glóbulos blancos fue 5600/μL, con un desplazamiento a la izquierda (81.2% fueron neutrófilos). Los niveles de aspartato aminotransferasa fueron 23 IU/L; de alanina aminotransferasa, 12 IU/L; de lactato deshidrogenasa, 206 IU/L, y de proteína C reactiva, 2.4 mg/dL (rango normal, 0–0.3 mg/dL). Adicionalmente, las imágenes de rayos X y de tomografía computada (TC) revelaron una consolidación subsegmentaria en el lóbulo inferior derecho (Figs. 1a, f). Tras la admisión se inició la administración de ampicilina/sulbactam (ABPC/STB) a una dosis de 6 g/día, con un diagnóstico de

Fig. 2. Ciclo de tratamiento. m-PSL: metilprednisolona, PSL: prednisolona, AZM: azitromicina, ABPC/STB: ampicilina/sulbactam, MEPM: meropenem, LVFX: levofloxacino, MINO: minociclina, GRNX: garenoxacino.

neumonía grave adquirida en la comunidad. Al día 3 de progresión clínica se administró azitromicina (AZM) a una dosis de 2 g/día por vía oral (Fig. 2). El título de hemaglutinación indirecta para MP fue negativo (1:40) en el día 4. Tras su admisión (día 7 de progresión clínica) la fiebre no había cedido y las lesiones pulmonares se habían extendido a todo el lóbulo inferior derecho, así como al lóbulo inferior izquierdo (Figs. 1b, g). Así, se practicaron un lavado broncoalveolar (LBA) y una biopsia transbronquial del lóbulo inferior derecho. Estos exámenes revelaron la presencia de inflamación no-específica con infiltración de neutrófilos, pero no se identificó ningún patógeno en el examen patológico o microbiológico. En contraste con la progresión extremadamente rápida de las lesiones pulmonares, la condición general de la paciente no se había deteriorado significativamente, lo que no era compatible con una infección bacteriana grave. Debido a la presentación clínica peculiar, se consideró un diagnóstico de neumonía organizada. Por tanto, se inició un tratamiento con prednisolona (PSL) a una dosis de 40 mg/día desde el día 7 de progresión clínica, y en los días 10–12 se dio terapia de pulso con esteroides (metilprednisolona, 1 g/día). Sin embargo, ni los síntomas ni la lesión pulmonar mejoraron (Figs. 1 c, h). En vez de eso, la insuficiencia respiratoria empeoró significativamente después de la terapia de pulso con esteroides (día 14 de progresión clínica), y requirió la inhalación de oxígeno a una tasa de 15 L/min al estar en movimiento; por tanto, la paciente fue transferida a nuestro centro (hospital de la Universidad de Hokkaido) para practicar exámenes y brindar tratamiento adicional. Considerando la existencia de una infección de las vías respiratorias inferiores debido a algún patógeno infrecuente, la administración de ABPC/STB se sustituyó por me-

roopenem (MEPM) en el día 14 de progresión clínica, y se inició tratamiento concomitante con levofloxacino (LVFX) y minociclina (MINO). Al momento de su admisión (día 14), el título de hemaglutinación indirecta para MP se había elevado a 1:2560, más alto que el determinado el día 4 de progresión clínica en la institución referente. Adicionalmente, el examen de fluido del LBA (FLBA) que se practicó el día de su admisión en nuestro hospital usando Ribotest™ Mycoplasma (Asahi Kasei Pharma Corporation, Japón) dio resultados positivos para el antígeno de micoplasma. No se identificó ningún otro patógeno en el examen microbiológico del FLBA. Con base en estos hallazgos clínicos, confirmamos que el nuestro es un caso de neumonía grave, potencialmente mortal, por MP. Se continuó la terapia antibiótica de manera empírica, con LVFX, MINO y MEPM, y la terapia esteroide con PSL a una dosis de 40 mg/día. Dos días después (día 16 de progresión clínica), la fiebre, el malestar general y la hipoxia se habían resuelto, y las lesiones pulmonares mejoraron significativamente (Fig. 1d). Por tanto, reemplazamos los antibióticos con garenoxacino (GRNX) como monoterapia a una dosis de 400 mg/día, y se redujo la dosis de PSL a partir del día 18 de progresión clínica. Se dio de alta a la paciente el día 24 y se continuó administrando la terapia de GRNX y corticosteroide hasta el día 30 de progresión clínica (Fig. 2). Posteriormente, la paciente se recuperó sin complicaciones y sin recurrencia de fiebre o neumonía.

Dada la rareza del curso clínico de nuestra paciente, realizamos pruebas adicionales de identificación molecular usando DNA extraído del FLBA. Se identificó el DNA de MP por reacción en cadena de polimerasa (PCR) en tiempo real con Mp181-F y Mp181-R como iniciadores y Mp181-P como sonda [10]. Se utilizó

un análisis por RFLP, descrito previamente, de mutación puntual en el dominio V del gen 23S rRNA de MP [11] para identificar mutaciones conocidas por conferir resistencia a los macrólidos (2063, 2064 y 2617 en la región del dominio V del gen 23S rRNA de MP). El resultado del análisis molecular fue positivo para la mutación A2063G, que en ese momento era una cepa común de MP resistente a los macrólidos en Japón. Con base en estos resultados y en el cuadro clínico, confirmamos nuestro caso como neumonía grave debida a una cepa de MP resistente a los macrólidos.

Discusión y conclusiones

En este reporte describimos un caso grave, potencialmente mortal, de NMP debido a una cepa resistente a los macrólidos. En nuestro caso, la terapia inicial con dosis elevadas de AZM y corticosteroides fue ineficaz, y fue necesario administrar LVFX y MINO para mejorar los síntomas clínicos y reducir las lesiones pulmonares. La posibilidad de una coinfección bacteriana persistía, por lo que se administró otro antibiótico (MEPM). Sin embargo, el cuadro clínico y las manifestaciones de la TC no fueron compatibles con una infección bacteriana generalizada, y los cultivos bacterianos repetidamente negativos de muestras del tracto respiratorio no pudieron explicar completamente la presencia de extensas lesiones pulmonares. Por tanto, consideramos que el extremo deterioro que se observó hasta el día 14 se debió principalmente a NMP resistente a macrólidos.

La prevalencia de aislados de MP resistentes a macrólidos se incrementó recientemente en todo el mundo. El mecanismo de resistencia más frecuente es una mutación A-a-G en la posición 2063 en el dominio V del gen 23S rRNA de MP (A2063G), seguida por A2063T, A2064G y A2063C [12]. Como se reportó previamente, el fracaso de la terapia inicial con macrólidos contra NMP resistente a macrólidos resulta a menudo en episodios prolongados de fiebre y tos; sin embargo, la insuficiencia respiratoria o un desenlace fatal son raros [12, 13, 14]. Es probable que la NMP resistente a macrólidos no progrese hacia una infección grave debido a una síntesis proteica menos eficiente, causada por una mutación puntual en su rRNA [15]. Puesto que MP solamente tiene un operón para construir ribosomas, una mutación puntual en una cepa resistente a los macrólidos puede afectar exclusivamente la actividad ribosomal.

Algunos casos de NMP son potencialmente mortales, llevando a una insuficiencia respiratoria grave o a la muerte, y ocasionalmente se definen como NMP fulminante [2, 3, 4]. En los casos potencialmente mortales de NMP se ha reportado que el lapso promedio entre el inicio de la infección y el desarrollo de insuficiencia respiratoria es 9–15 días [2]; estos casos incluyen aquellos que involucran el deterioro del paciente tras administrar ciertas terapias, como la administración de macrólidos o esteroides. Puesto que el desarrollo de insuficiencia respiratoria se observó en nuestro caso hasta el día 14 de progresión clínica, consideramos muy probable que este caso sea del tipo grave y mortal/fulminante.

Reconocida como el mecanismo y la etiología de la NMP grave/fulminante, se considera que la respuesta hiperinmune celular a MP tiene un papel central en la progresión de la enfermedad [2]. Puesto que MP no posee pared celular bacteriana, comúnmente se usan antibióticos que inhiben la síntesis de DNA, como los macrólidos, la tetraciclina y la fluoroquinolona, para tratar una infección por MP. Además, se recomienda ampliamente emplear corticosteroides para casos de NMP graves/fulminantes, que se acompañan con una respuesta inmune hiperactiva [2, 3, 4]. Izumikawa et al. reportaron que una dosis relativamente alta de metilprednisolona (>500 mg/día) combinada con agentes anti-mycoplasma apropiados mejoró efectivamente los síntomas en una mayoría de casos de NMP fulminante en 3–5 días [16]. Miyashita et al. recomendaron iniciar la terapia con corticosteroides en casos de NMP grave con un nivel sérico de LDH superior a 364 IU/L [17]. Sin embargo, no se ha establecido un tratamiento definitivo para la NMP fulminante, particularmente aquellos casos causados por una cepa resistente a los macrólidos.

Hasta la fecha existen pocos reportes que describan casos fulminantes de NMP resistente a la terapia con macrólidos y esteroides. En un caso pediátrico, Shen et al. describió una NMP fulminante debida a una cepa resistente a los macrólidos, en la cual la sensibilidad a los fármacos se confirmó mediante cultivos [18]. En este caso, la NMP se exacerbó luego de administrar AZM y una dosis estándar de metilprednisolona (2 mg/kg/día), y sólo se observó mejoría luego de cambiar el tratamiento antibiótico a moxifloxacino con inmunoglobulina intravenosa. En un caso adulto, Kawakami et al. reportaron que la NMP se agravó a pesar de la administración de AZM y 30 mg/día de prednisolona, pero se observó mejoría después de administrar minociclina [19]. De manera similar a estos reportes, nuestro caso de NMP también mostró una rápida mejoría luego de la adición de fluoroquinolona y minociclina. En general, proponemos que no sólo la actividad hiperinmune, sino la proliferación de MP puede tener un papel crítico en la NMP grave/fulminante debida a una cepa resistente a los macrólidos. Así, el tratamiento con fluoroquinolona o tetraciclina para suprimir la proliferación de MP puede ser indispensable en estos casos.

En nuestro caso, el hospital referente no disponía de una prueba rápida de antígeno, y el diagnóstico definitivo no se confirmó hasta el día 14 de progresión clínica. Aunque la prueba serológica de anticuerpos generalmente se acepta como método estándar para el diagnóstico de NMP, no es adecuada durante la fase aguda de la infección, puesto que requiere muestras pareadas de suero con un intervalo de 2–4 semanas [20]. En esta situación, Ribotest™ Mycoplasma, una prueba rápida de antígeno de micoplasma basada en inmunocromatografía, está disponible en Japón desde 2013 [21]. Esta prueba detecta la proteína ribosomal L7/12 de *M. pneumoniae*, un componente del ribosoma 50S, y se ha reportado que su sensibilidad para NMP es aproximadamente 60% la de la PCR en tiempo real [21]. Hasta ahora, la experiencia clínica y los datos sobre Ribotest aún se limitan a Japón, y su utilidad en el manejo de NMP en adultos todavía no está clara. En nuestro caso, la prueba Ribotest en FLBA practicada el día 14 de progresión clínica

nica fue positiva, lo que demostró la existencia de una infección pulmonar persistente por MP. Puesto que MP se ha encontrado en mayores cantidades en el esputo que en muestras del tracto respiratorio superior [22, 23], podría ser más útil examinar el FLBA, la muestra más directa del tracto respiratorio inferior, mediante Ribotest. Si se hubiera hecho un diagnóstico inmediato para nuestra paciente, por lo menos habríamos elegido los antibióticos apropiados en una etapa más temprana de la infección, lo que habría conducido a una mejoría más rápida. Considerando la dificultad del diagnóstico de NMP, particularmente en casos debidos a cepas resistentes a macrólidos, sugerimos que podrían requerirse estudios adicionales para examinar la utilidad de la prueba rápida de antígeno.

Hasta donde sabemos, el presente reporte es el primer caso documentado de NMP grave y potencialmente mortal debida a una cepa resistente a macrólidos, en donde la resistencia a los macrólidos se confirmó por análisis genético. Con base en la experiencia obtenida del caso presente, sugerimos que la NMP grave debida a una cepa resistente a macrólidos debe considerarse en un diagnóstico diferencial cuando se encuentren casos de neumonía debilitante adquirida en la comunidad. Esto es particularmente importante cuando se hayan administrado antibióticos distintos a la fluoroquinolona o a la tetraciclina. También debe reconocerse la alta prevalencia en el mundo de MP resistente a macrólidos, porque casos similares de NMP potencialmente mortal podrían estar siendo sustancialmente subdiagnosticados.

En conclusión, reportamos un caso infrecuente de NMP grave y potencialmente mortal causado por una cepa resistente a los macrólidos en un adulto. Resalta la importancia de una elección apropiada de fármacos anti-micoplasma en el tratamiento de esta condición. Adicionalmente, se requiere mayor sensibilidad sobre la emergencia de NMP resistente a macrólidos, especialmente en casos donde se desarrolla una infección grave luego de un fracaso terapéutico inicial.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Miki Kaiho, del Departamento de Pediatría, Hospital de la Universidad de Hokkaido, Japón, por su excelente apoyo técnico.

Financiamiento

No se recibió financiamiento.

Disponibilidad de datos y materiales

Toda la información que apoya nuestras conclusiones y las referencias relevantes están incluidas en el manuscrito. No hay conjuntos de datos relacionados con este reporte de caso.

Contribuciones de los autores

MM, KN, MS, SK, KT y TT contribuyeron con el manejo de esta paciente. KN fue el líder del equipo clínico. MM y KN realizaron la revisión de la literatura y escribieron el manuscrito. MN revisó el artículo. NI contribuyó con la identificación molecular. Todos los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

Autorización ética y consentimiento para participar

No es aplicable.

Consentimiento para publicación

Se obtuvo el consentimiento informado de la paciente para la publicación de este reporte de caso y de cualquier imagen incluida. Está disponible una copia del consentimiento escrito para su revisión por el editor en jefe de esta revista.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

Información de licencia

Munehiro Matsumoto, Kentaro Nagaoka, Masaru Suzuki, Satoshi Konno, Kei Takahashi, Taichi Takashina, Nobuhisa Ishiguro, Masaharu Nishimura: Un caso adulto de neumonía grave y potencialmente mortal causada por una cepa de *Mycoplasma pneumoniae* resistente a los macrólidos, en Japón: reporte de un caso. BMC Infect Dis 2019;19:204 (<https://doi.org/10.1186/s12879-019-3846-1>). © El/Los autor(es) 2019 (traducción, nota del editor acortada), licenciado bajo CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.es>)

Referencias

- 1 Principi N, Esposito S: Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*: its role in respiratory infection. J Antimicrob Chemother 2013;68: 506–511.
- 2 Izumikawa K: Clinical features of severe or fatal *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. Front Microbiol 2016;1(7):800. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00800>. eCollection2016.
- 3 Chan ED, Welsh CH: Fulminant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. West J Med 1995; 162:133–142.
- 4 Miyashita N, Obase Y, Ouchi K, et al.: Clinical features of severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in adults admitted to an intensive care unit. J Med Microbiol 2007;56: 1625–1629.
- 5 Li X, Atkinson TP, Hagood J, et al.: Emerging macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae* in children: detection and characterization of resistant isolates. Pediatr Infect Dis J 2009;28:693–696.
- 6 Pereyre S, Charron A, Renaudin H, et al.: First report of macrolide-resistant strains and description of a novel nucleotide sequence variation in the P1 adhesin gene in *Mycoplasma pneumoniae* clinical strains isolated in France over 12 years. J Clin Microbiol 2007;45: 3534–3539.
- 7 Eshaghi A, Memari N, Tang P, et al.: Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* in humans, Ontario, Canada, 2010–2011. Emerg Infect Dis 2013;19.
- 8 Kawai Y, Miyashita N, Kubo M, et al.: Nationwide surveillance of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infection in pediatric patients. Antimicrob Agents Chemother 2013;57: 4046–4049.
- 9 Miyashita N, Oka M: Atypical pathogen study group, Kawai Y, Yamaguchi T, Ouchi K. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* in adults with community-acquired pneumonia. Int J Antimicrob Agents 2010;36:384–385.
- 10 Winchell JM, Thurman KA, Mitchell SL, et al.: Evaluation of three real-time PCR assays for detection of *mycoplasma pneumoniae* in an outbreak investigation. J Clin Microbiol 2008; 46:3116–3118.
- 11 Matsuoka M, Narita M, Okazaki N, et al.: Characterization and molecular analysis of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* clinical isolates obtained in Japan. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:4624–4630.
- 12 Kawai Y, Miyashita N, Kubo M, et al.: Therapeutic efficacy of macrolides, minocycline, and tosufloxacin against macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in pediatric patients. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57:2252–2258.

- 13 Ishiguro N, Koseki N, Kaiho M, et al.: Hokkaido pediatric respiratory infection study group. Therapeutic efficacy of azithromycin, clarithromycin, minocycline and tosufloxacin against macrolide-resistant and macrolide-sensitive *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in pediatric patients. *PLoS One* 2017; 12(3):e0173635. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173635>. eCollection2017.
- 14 Miyashita N, Akaike H, Teranishi H, et al.: Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in adolescents and adults: clinical findings, drug susceptibility, and therapeutic efficacy. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:5181–5185.
- 15 Narita M: Two unexpected phenomena in macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infection in Japan and the unique biological characteristics of *Mycoplasma pneumoniae*. *J Infect Chemother* 2011;17:735–736.
- 16 Izumikawa K, Izumikawa K, Takazono T, et al.: Clinical features, risk factors and treatment of fulminant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: a review of the Japanese literature. *J Infect Chemother* 2014;20:181–185.
- 17 Miyashita N, Kawai Y, Inamura N, et al.: Setting a standard for the initiation of steroid therapy in refractory or severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in adolescents and adults. *J Infect Chemother* 2015;21:153–160.
- 18 Shen Y, Zhang J, Hu Y, et al.: Combination therapy with immune-modulators and moxifloxacin on fulminant macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infection: a case report. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:519–522.
- 19 Kawakami N, Namkoong H, Ohata T, et al.: A fulminant case of acute respiratory distress syndrome associated with *Mycoplasma Pneumonia* treated with nasal high-flow oxygen therapy. *Case Rep Crit Care* 2018;2018: 1067593.
- 20 Thurman KA, Walter ND, Schwartz SB, et al.: Comparison of laboratory diagnostic procedures for detection of *Mycoplasma pneumoniae* in community outbreaks. *Clin Infect Dis* 2009;48:1244–1249.
- 21 Miyashita N, Kawai Y, Kato T, et al.: Rapid diagnostic method for the identification of *mycoplasma pneumoniae* respiratory tract infection. *J Infect Chemother* 2016;22:327–330.
- 22 Dorigo-Zetsma JW, Verkooyen RP, van Helden HP, et al.: Molecular detection of *mycoplasma pneumoniae* in adults with community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *J Clin Microbiol* 2001;39:1184–1186.
- 23 Rättyä R, Rönkkö E, Kleemola M: Sample type is crucial to the diagnosis of *mycoplasma pneumoniae* pneumonia by PCR. *J Med Microbiol* 2005;54:287–291.