

Pediatría práctica

Púrpura fulminante, infartos cerebrales y disfunción multiorgánica debido a infección por hantavirus. Revisión del tema y comunicación de un caso

Purpura fulminans, cerebral infarcts and multiorganic dysfunction due to hantavirus infection. Review and case report

Dr. Gustavo R. Marín*, Dra. Berta Baspineiro**, Dra. María R. Miranda*** y Dra. Manuela Cabello#

RESUMEN

El fallo multiorgánico es raro en la infección por hantavirus y debería ser incluido dentro de los diagnósticos diferenciales de disfunción multiorgánica en la edad pediátrica. Actualmente, no existe terapia eficaz para esta infección. Un alto índice de sospecha y la derivación temprana a una unidad de cuidados intensivos con disponibilidad de oxigenación con membrana extracorpórea pueden mejorar el pronóstico.

Con motivo de un caso fatal de una niña de 9 años infectada por hantavirus, que exhibió una enfermedad caracterizada por púrpura fulminante, infartos cerebrales, fallo cardiopulmonar e insuficiencia renal aguda, refractaria a todas las medidas de apoyo, decidimos comentar el cuadro clínico y hacer una revisión del tema.

Palabras claves: Hantavirus, edad pediátrica, disfunción multiorgánica, coagulación intravascular, púrpura fulminante.

SUMMARY

Multiorganic failure is a rare manifestation of hantavirus infection but it should be included among differential diagnoses of multiorganic failure in the pediatric age. Currently, there is no effective therapy for this infection. A high suspicion index and early referral to a pediatric intensive care unit with extracorporeal membrane oxygenation may lead to a favourable impact in the outcome.

We report a fatal case of hantavirus infection in a 9-year-old girl with a severe disease refractory to hemodynamic supportive measures, and characterized by purpura fulminans, cerebral infarcts, cardiopulmonary failure, and acute renal failure. Commentaries and review about these infrequent clinical manifestations are made.

Key words: hantavirus infection, childhood, multiorganic failure, purpura fulminans.

del virus, que es excretado por las heces, orina y saliva. El ser humano se contagia por la aspiración de partículas virales aerosolizadas o por la mordedura de un animal infectado; la transmisión interhumana también es posible. El espectro de manifestaciones clínicas oscila desde portadores asintomáticos con serología positiva hasta una enfermedad potencialmente letal. Se han descrito dos síndromes clínicos predominantes: la fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHRS), que afecta a poblaciones de Asia y Europa y el síndrome cardiopulmonar por hantavirus (SCPH), de aparición en el continente americano.¹⁻³ Una combinación de las dos formas clínicas rara vez puede manifestarse como una disfunción multisistémica en adultos.⁴ Entre los numerosos hantavirus descritos que ocasionan enfermedad en el ser humano, los prototípicos, asociados con el SCPH, son el virus Sin Nombre (América del Norte) y Andes virus (Sudamérica). En la Argentina, el país sudamericano con más casos notificados del SCPH, se han definido tres regiones endémicas, geográficamente y ecológicamente diferentes para la enfermedad: centro (Buenos Aires, Santa Fe y Entre Ríos), sur (Neuquén, Río Negro, Chubut y Santa Cruz) y norte (Salta, Jujuy, Misiones y Formosa). Esta última región geográfica es la más afectada, particularmente Salta y Jujuy.⁵⁻⁶ Comunicamos el caso fatal de una niña de 9 años de edad que cursó una disfunción multisistémica y rasgos clínicos no descritos anteriormente en este tipo de infección en pediatría.

* Unidad de Nefrología.

** Unidad de Terapia Intensiva.

*** Unidad de Infectología. Hospital de Niños "Héctor Quintana". Jujuy.

Servicio de Clínica Pediátrica. Hospital "Oscar Orías". Jujuy. Argentina.

Conflicto de intereses:
Nada que declarar.

Correspondencia:
Dr. Gustavo R. Marín.
tama@imagine.com.ar

Recibido: 26-8-08
Aceptado: 28-11-08

INTRODUCCIÓN

La infección por hantavirus es una zoonosis que según los genotipos puede tener una epidemiología urbana, periurbana o rural. Los roedores son el reservorio

CASO CLÍNICO

Una niña de 9 años de edad procedente de un área rural del departamento Ledesma –provincia de Jujuy– se presentó a la consulta con un cuadro clínico de cuatro días de evolución caracterizado por fiebre de 38°C, cefaleas, cólicos abdominales, tos seca y dificultad para respirar. Al examen físico se observó faringe hiperémica, aleteo nasal, retracciones intercostales, rales difusos bilaterales a la auscultación pulmonar, relleno capilar lento, taquicardia (140 por minuto), taquipnea (54 por minuto), hipotensión arterial (75/40 mmHg), fiebre (38°C), hipoxemia (saturación de oxígeno del 80% respirando aire ambiente). El laboratorio reveló: hemoglobina 14 g/dl, glóbulos blancos 18.600/mm³ (61% neutrófilos, 4% inmunoblastos), plaquetas 54.000/mm³, proteína C-reactiva (Pc-R) +++, la orina presentó proteinuria ++, y por campo 8-10 hematíes y 4-6 leucocitos, densidad de 1.025. La radiografía de tórax evidenció infiltrados intersticiales bilaterales con silueta cardíaca normal (Figura 1). Se indicó tratamiento empírico con cefotaxime, gentamicina y claritromicina.

Luego de su admisión, la paciente presentó una convulsión tónico-clónica hemicorporal izquierda y se transfirió a cuidados intensivos. El examen físico reveló un puntaje de Glasgow de 11/15, mala perfusión periférica, hipotensión arterial (70/40 mmHg). El laboratorio mostró: natremia 134 mEq/l, caliemia 5,1 mEq/l, cloremia 99 mEq/l, bicarbonatemia 12 mEq/l, glucemia 82 mg/dl, calcemia iónica 1,65 mEq/l, magnesemia 2,7 mg/dl, TGP 872 U/l, TGO 219 U/l, CPK 11060 U/l, LDH 2708 U/l, albuminemia 1,7 g/dl, C3 4 mg/dl (vn: 82-

120 mg/dl). El líquido cefalorraquídeo evidenció pleocitosis linfocítica con glucorraquia y proteinoorraquia normales. Debido al deterioro progresivo de conciencia se inició ventilación mecánica. Se hicieron dos expansiones con solución fisiológica a 20 cm³/kg cada una, se indicó furosemida endovenosa a 0,2 mg/kg/h, dopamina a 5 µg/kg/min y dobutamina a 15 µg/kg/min. A 24 h de internada presentó edemas generalizados y sangrado por sitios de venopuntura, la presión arterial descendió a 65/30 mmHg y presentó oliguria. Progresivamente aparecieron petequias en tronco y en miembros inferiores zonas equimóticas y necróticas con ampollas hemorrágicas (Figura 2).

El laboratorio mostró: fibrinógeno 165 mg/dl (vn: 200-400 mg/dl), D dímero 1.500 ng/ml (vn: < 500 ng/ml), KPTT 55 seg (vn: 32-42 segundos), tiempo de protrombina 17 seg (vn: 11-15 segundos), creatininemia 1,7 mg/dl. Un estudio Doppler de ambos miembros inferiores evidenció buen flujo sanguíneo. Se inició goteo con epinefrina a 0,1 µg/kg/min en reemplazo de dobutamina y se administró dos unidades de glóbulos rojos sedimentados y una de plaquetas. Al cabo de unas horas, la niña presentó un paro cardíaco que revirtió en menos de 5 minutos con masaje cardíaco, el laboratorio mostró una caliemia de 7,5 mEq/l se indicó infusión de gluconato de calcio al 10%, se inició diálisis peritoneal.

La ecografía renal evidenció hiperecogenicidad y nefromegalia bilateral. Se efectuó una biopsia renal percutánea que evidenció dilatación tubular con abundantes cilindros proteicos y hemáticos, las áreas intersticiales y vasculares no evidenciaron alteraciones destacables; la inmunofluorescencia fue negativa.

Una biopsia de una lesión petequeal mostró necrosis epidérmica sin signos de vasculitis. En su

FIGURA 1: Rx tórax frente: Infiltrados perihiliares y bibasales bilaterales, líneas B de Kerley, silueta cardíaca normal

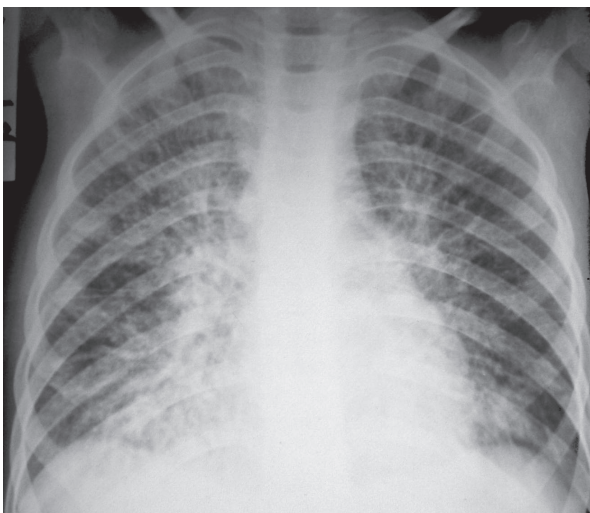


FIGURA 2: Ampollas hemorrágicas, púrpura fulminante y necrosis de dedos en ambos pies



evolución, la paciente presentó coma progresivo, hipotensión refractaria, cardiomegalia y anuria. Una tomografía computarizada estándar de cerebro reveló áreas hipodensas frontooccipitales bilaterales que involucraron predominantemente sustancia blanca y parcialmente corteza (*Figura 3*).

El aumento a dosis máximas de inotrópicos fue ineficaz y el óbito se produjo a las dos semanas de haber ingresado. Otros estudios realizados arrojaron resultados negativos: anticuerpos antinucleares (FAN), anticardiolipinas, antimembrana basal glomerular, anticitoplasma de neutrófilos (anca C-P), anticoagulante lúpico, antiADN, serología para VIH, VDRL y leptospira, cultivos de sangre, orina, líquidos cefalorraquídeo, pleural y peritoneal. No se solicitó serología para rickettsia. Pasados diez días del ingreso se recibió, proveniente del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas "Dr. Carlos G. Malbrán" de Buenos Aires, una prueba ELISA positiva para IgM y negativa para IgG para hantavirus, la genotipificación no fue posible. Se solicitó a los padres de la paciente la autorización para el estudio necrópsico, pero fue rechazada.

DISCUSIÓN

La infección sintomática por hantavirus en el continente americano es rara en la edad pediátrica y el número de casos infantiles notificados en Sudamérica supera a los del Norte. Por ejemplo, de los casos comunicados con el SCPH en EE.UU., los menores de 16 años representan el 5%;⁷ en Chile, un 16%;⁸ en la zona sur de Argentina, 16%¹² y en nuestra provincia, un 20% son menores de 19 años.⁹ Al igual que en el resto del continente, la infección

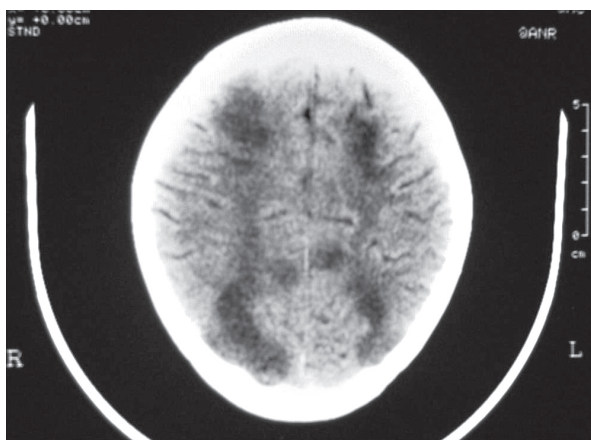
muestra una alta letalidad: 33-46%.^{7,8} Los escasos casos pediátricos comunicados en nuestro país muestran una mortalidad del 33-60%, aunque no hay datos actualizados al respecto.^{10,11} La mortalidad depende del tipo de virus y probablemente del terreno genético del huésped.

En resumen, se piensa que las manifestaciones clínicas son el resultado de la respuesta inmunitaria del organismo a la invasión viral de células endoteliales, macrófagos y células dendríticas sin causar efecto citopático. Estas células elaboran quimioquinas que producen una fuerte activación de células T, especialmente linfocitos CD8+, y mononucleares, los cuales a su vez sintetizan citoquinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa e interferón gama) e inducen la formación de óxido nítrico local. Cuando mayor es el número de CD8+ circulantes existen tanto más probabilidades de un curso clínico grave. Los factores mencionados, actuando en conjunto, producen una disfunción vascular generalizada con un síndrome de pérdida capilar. A esta cascada de episodios se opone la formación de anticuerpos neutralizantes que producen inmunidad aguda y contra una reinfección.¹³

Nuestra paciente presentó una combinación grave de las dos formas clínicas de presentación antes descriptas: insuficiencia cardiorrespiratoria, fallo renal agudo, compromiso neurológico y coagulopatía con resultado fatal. La afectación pulmonar en el SCPH es característica y al comienzo se expresa en forma de un edema intersticial hiliar, perihiliar o basal, a veces asociado con derrame pleural de aparición precoz y características de un exudado a medida que avanza la enfermedad. El compromiso pulmonar es variable de acuerdo a la gravedad del cuadro clínico y resulta la expresión clínica más significativa del síndrome de pérdida capilar.^{14,15}

En una fase avanzada puede adoptar las características del síndrome de dificultad respiratoria del adulto. El shock cardiogénico hipodinámico es la principal causa de óbito en estos pacientes. Previamente, se suponía que la disfunción miocárdica podría ser de carácter funcional, pero en una publicación reciente sobre autopsias cardíacas de pacientes fallecidos por el SCPH, los autores demostraron una miocarditis intersticial con focos de necrosis miocárdica e invasión de partículas virales en células miocárdicas, con una fuerte expresión del factor de necrosis tumoral alfa en macrófagos.¹⁶ Este factor es capaz de producir necrosis miocárdica, la que podría explicar la falta de respuesta terapéutica tan marcada a los agentes inotrópicos. El hallazgo de una miocarditis mononuclear había sido comunicado previamente en dos

FIGURA 3: TAC sin contraste cerebral: lesiones hipodensas en sustancia blanca, unión de cortical y sustancia blanca y corteza



pacientes fallecidos en el sur argentino, pero no se comprobó necrosis miocárdica.¹²

Un aspecto clínico interesante de nuestro caso fue el fallo renal agudo anúrico prolongado. El compromiso renal grave no es un rasgo habitual del SCPH y en América se ha descrito con mayor frecuencia en pacientes del sur que del norte.^{7,8,24} La médula renal y particularmente la región externa es la zona más afectada. En pacientes con FHSR, la lesión habitualmente encontrada es la de una nefritis tubulointersticial con compromiso glomerular mínimo; en otras situaciones hay franca necrosis tubular y hemorragia medular; este último hallazgo es sugestivo de esta infección.¹⁷

No hay estudios comparativos de biopsias renales en enfermos con el SCPH. No se conoce exactamente el mecanismo del fallo renal agudo en la infección por hantavirus. Por inmunohistoquímica se pueden detectar partículas virales en túbulos y capilares. Se ha propuesto que una respuesta inmunológica a estos antígenos desencadenaría la formación de complejos inmunitarios con activación de ambas vías del complemento y reclutamiento de células inflamatorias, con liberación de citoquinas que causarían lesión vascular con isquemia medular y lesión tubular directa e indirecta por hipoperfusión; esto causaría un descenso del filtrado glomerular por activación del reflejo glomerulotubular y por obstrucción tubular debido a restos celulares.¹⁸

Otros trabajos, sin embargo, cuestionan el papel de los complejos inmunitarios en la patogenia, pues no siempre son detectados y le atribuyen mayor importancia a los linfocitos T citotóxicos y macrófagos hallados en el intersticio como sintetizadores de citoquinas.¹⁹ Nuestra paciente presentó hematuria y extrema elevación de la CPK, lo que haría suponer una rabdomiólisis como causante o contribuyente del fallo renal; pero en la biopsia renal, numerosos cilindros hemáticos intratubulares fueron el hallazgo dominante sin signos de necrosis o compromiso glomerular significativo. Nosotros especulamos que, quizás, en la patogenia de su fallo renal contribuyó una obstrucción y toxicidad tubular por hemoglobina, mecanismo que ha sido sugerido en enfermedades glomerulares acompañadas de hematuria y fallo renal agudo.²⁰

La presencia de cilindros hemáticos en los túbulos podría interpretarse como debida a una disfunción e hiperpermeabilidad de la barrera endotelial para los eritrocitos. La médula renal es una zona con muy baja tensión de oxígeno, pero con alto trabajo metabólico. La hipotensión, déficit de volumen y coagulopatía de nuestra paciente, probablemente

agravaron la isquemia y potenciaron la hipoxemia, acentuando la disfunción tubular que en un estadio precoz puede ser funcional (y por lo tanto no asociarse con alteraciones histológicas significativas en una biopsia al inicio del fallo renal) hasta evolucionar a una franca necrosis tubular.

Manifestaciones neurológicas graves se han descritos principalmente en la FHSR, no así en el SCPH, e incluyen convulsiones, panhipopituitarismo, trastornos visuales, hemorragia endocraneana, síndrome de Guillain Barré y encefalomiелitis diseminada aguda.^{21,22} Las lesiones cerebrales de nuestra paciente no descritas previamente probablemente representen infartos cerebrales en la llamada zona limítrofe (*border zone*) y expliquen su coma irreversible. Dos mecanismos pueden causarlos: hipotensión arterial prolongada y émbolos oclusivos.²³ Nuestra paciente presentó una combinación de factores que pueden haberlos ocasionado: hipoxemia, hipotensión refractaria, paro cardíaco y coagulopatía. Como los hantavirus causan disfunción endotelial no se puede descartar una vasculopatía isquémica inducida por un mecanismo inmunológico. Diátesis hemorrágicas de variable gravedad caracterizan a la FHSR, pero también se observan complicaciones hemorrágicas en el SCPH y son más frecuentes en casos sudamericanos.²⁴

Un rasgo clínico no comunicado en este tipo de infección es una púrpura fulminante con gangrena de ambos pies, como en nuestro caso. La oclusión de vénulas y capilares dérmicos por microtrombos causa infarto hemorrágico; la necrosis ocurre a pesar de un buen flujo arterial periférico.²⁵ Esta manifestación clínica es más frecuente en infecciones bacterianas y es la marca de una coagulación intravascular diseminada (CID).²⁶ El blanco principal de los hantavirus es el endotelio, por ende, no es improbable que su disfunción active la cascada de la coagulación.²⁸

Un reciente trabajo sobre CID en pediatría reveló que el 86% de los pacientes presentó disfunción multiorgánica con mortalidad elevada: 56%; la disfunción cardiorrespiratoria y el uso de ventilación mecánica e inotrópicos fueron los predictores más importantes de muerte.²⁷ En otro estudio de pacientes con FHSR, los autores correlacionaron positivamente la presencia de complejos inmunitarios e hipocomplementemia con la gravedad de la enfermedad y la presencia de CID.²⁸ Los predictores de gravedad de estos estudios concuerdan con los de nuestra paciente y su evolución final. La infección por hantavirus, a pesar de ser endémica en nuestro país, requiere un alto índice de sospecha pues no se considera habitualmente esta etiología en un sín-

drome con compromiso multisistémico. Esta infección puede sospecharse en un paciente con un pródromo febril de tipo viral e infiltrados intersticiales pulmonares con datos de laboratorio muy sugestivos asociados, como plaquetopenia, inmunoblastos (leucocitos inmaduros) y hematócrito elevado por hemoconcentración. A veces, puede observarse leucocitosis neutrofílica sin gránulos tóxicos significativos;²⁹ una brusca descompensación cardiorrespiratoria en cuestión de horas también es un dato a tener en cuenta. La confirmación en fase aguda se basa en la detección de IgM específica para hantavirus o de una elevación de cuatro o más títulos de IgG con técnica de ELISA.

Otras técnicas, de menor disponibilidad en la práctica clínica habitual y útiles sobre todo en la evaluación de tejidos necróticos, incluyen la detección de ARN viral con la técnica de reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa (RT-PCR) e inmunohistoquímica para detección de antígenos virales. Debe plantearse el diagnóstico diferencial con otras infecciones graves de presentación clínica similar (como las provocadas por meningococos, rickettsias y leptospiras) y aunque poco frecuentes con síndromes vasculíticos.^{30,31}

A diferencia de estos síndromes que emplean terapias específicas, no se ha podido demostrar una terapéutica altamente efectiva contra los hantavirus, a pesar del uso de ribavirina. En casos con SCPH, este fármaco no alteró el curso de la enfermedad, en contraposición con los pacientes afectados por la FHSR, en los que resultó más beneficiosa. La discrepancia estaría relacionada, en parte, por la administración más precoz en fase prodrómica, la cual es más prolongada en la FSHR, con mayor tiempo de acción del fármaco antes del colapso circulatorio.^{32,34} Los pacientes sospechados de una infección por hantavirus requieren una vigilancia extrema, dada la posibilidad de una rápida evolución (en cuestión de horas) a un cuadro clínico grave con colapso cardiorrespiratorio; la derivación precoz a cuidados intensivos es esencial. El monitoreo hemodinámico invasivo en casos graves es fundamental: la terapia de apoyo se basa en la combinación de oxigenoterapia, inotrópicos y expansores de volumen. Es necesario mencionar la extrema labilidad de estos pacientes a la utilización de coloides y cristaloides por el síndrome de pérdida capilar que padecen, con un potencial agravamiento del edema pulmonar, de allí el necesario uso juicioso e individualizado de estos compuestos.³⁴ Algunos pacientes graves pueden responder a esta terapia.³³

Quizás, el empleo precoz de oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) como terapia de

rescate en el shock refractario podría mejorar la sobrevida. Dos estudios recientes mostraron una sobrevida del 60-72% con el empleo de este recurso terapéutico en pacientes adultos, aunque la experiencia en niños es limitada.^{34,35}

En conclusión: la infección grave y potencialmente fatal por hantavirus es rara en pediatría. En la Argentina se han comunicado varios casos pediátricos, la mayoría graves. Esta forma clínica no es habitual, puede manifestarse como una disfunción multisistémica de rápida evolución, que carece de tratamiento específico, y simular otras enfermedades con posibilidades terapéuticas específicas. Ante la sospecha clínica, una pronta derivación a un centro con disponibilidad de cuidados intensivos pediátricos es crítica. El tratamiento de sostén incluye oxigenoterapia, inotrópicos y uso cuidadoso de expansores de volumen. La utilización precoz de ECMO puede resultar el recurso terapéutico más eficaz. ■

BIBLIOGRAFÍA

- Peters CJ, Khan AS. Hantavirus pulmonary syndrome: The new American hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1224-31.
- Vapalahti O, Mustonen J, Lundkvist Å, et al. Hantavirus infections in Europe. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:653-61.
- Martínez VP, Bellomo C, San Juan J, et al. Person-to-person transmission of Andes virus. *Emerg Infect Dis* 2005; 12:1848-53.
- Finsterer J, Valentin A, Stollberger C, et al. Puumala virus infection with multiorgan involvement. *Int Care Med* 2003; 29:501-2.
- González Della Valle A, Edelstein S, Miguel V, et al. Andes virus associated with hantavirus pulmonary syndrome in Northern Argentina and determination of the precise site of infection. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 66(6):713-20.
- Ministerio de Salud de la República Argentina. Sala de situación. Boletín epidemiológico periódico. Zoonosis y vectores. [Acceso: 20 de Octubre de 2008] Disponible en: http://www.msal.gov.ar/html/Site/sala_situacion/boletines_ultimos.asp.
- Ramos M, Overturf GD, Crowley MR, et al. Infection with Sin Nombre hantavirus: Clinical presentation and outcome in children and adolescents. *Pediatrics* 2001; 108(2):e27-8.
- Ferrés M, Vial P. Hantavirus infection in children. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16:70-5.
- Ministerio de Salud de la provincia de Jujuy-Argentina. Área de epidemiología. Departamento de control de vectores. [Acceso: 10 de noviembre de 2008] Disponible en: <http://www.msaludjujuy.gov.ar/cargapag/actualizar/epidemiologia/Hantavirus.-/Hanta.pdf>.
- Pini N, Resa A, Laime G, et al. Hantavirus infection in children in Argentina. *Emerg Infect Dis* 1998; 1:85-7.
- González Ayala S. Séptimo congreso argentino de zoonosis. Síndrome pulmonar por hantavirus en niños. *Acta Bioquim Clin Latinoam* 2004; 384:537-41.
- Lázaro ME, Resa AJ, Barclay CM, et al. Síndrome pulmonar por hantavirus en el sur andino argentino. *Medicina* 2000; 60:289-301.
- Borges AA, Campos GM, Moreli ML, et al. Hantavirus cardiopulmonary syndrome: immune response and pathogenesis. *Microb Infect* 2006; 8:2324-30.

14. Ketai LH, Williamson MR, Telepak RJ, et al. Hantavirus pulmonary syndrome: radiographic findings in 16 patients. *Radiology* 1994; 191:665-68.
15. Borja M, Barrie JR, Raymond GS. Radiographic Findings in 20 patients with hantavirus pulmonary syndrome correlated with clinical outcome. *AJR* 2002; 178:159-63.
16. Saggiaro FP, Rossi MA, Duarte MIS, et al. Hantavirus infection induces a typical myocarditis that may be responsible for myocardial depression and shock in hantavirus pulmonary syndrome. *J Infect Dis* 2007; 195:1541-49.
17. Mustonen J, Helin H, Pietilä K, et al. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in nephropathia epidemica. *Clin Nephrol* 1994; 41:121-6.
18. Papadimitriou E. Hantavirus nephropathy. *Kidney Int* 1995; 48:887-902.
19. Ferluga D, Vizjak A. Hantavirus nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:1653-58.
20. Feith GW, Assmanan KJM, Wetzels JFM. Acute renal failure in patients with glomerular diseases: a consequence of tubular cell damage caused by haematuria? *Neth J Med* 2003; 4:146-50.
21. Alexeyev OA, Morozov VG. Neurological manifestations of hemorrhagic fever with renal syndrome caused by Puumala virus: review of 811 cases. *Clin Infect Dis* 1995; 20:255-58.
22. Toivanen AL, Valanne L, Tatlisumak T. Acute disseminated encephalomyelitis following nephropathia epidemica. *Acta Neurol Scand* 2002; 105:333-36.
23. Belden JR, Caplan LR, Pessin MS, Kwan E. Mechanisms and clinical features of posterior border-zone infarcts. *Neurology* 1999; 53:1312-27.
24. Pini N. Hantavirus pulmonary syndrome in Latin America. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17:427-31.
25. Dempfle CE. Coagulopathy of sepsis. *Thromb Haemost* 2004; 91:213-24.
26. Betrosian AP, Berlet T, Agarwal B. Purpura fulminans in sepsis. *Am J Med Sci* 2006; 332:339-45.
27. Ören H, Cingöz I, Duman M, et al. Disseminated intravascular coagulation in pediatric patients: clinical and laboratory features and prognostic factors influencing the survival. *Pediatr Hematol Oncol* 2005; 22:679-88.
28. Lee M. Coagulopathy in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *J of Korean Med Sci* 1987; 4:201-11.
29. Koster F, Foucar K, Hjelle B, et al. Rapid presumptive diagnosis of hantavirus cardiopulmonary syndrome by peripheral blood smear review. *Am J Clin Pathol* 2001; 116:665-72.
30. Launay D, Thomas Ch, Fleury D, et al. Pulmonary renal syndrome due to hemorrhagic fever with renal syndrome: an unusual manifestation of Puumala virus infection in France. *Clin Nephrol* 2003; 4:297-300.
31. von Vigier R, Trummel SA, Laux-End R, et al. Pulmonary renal syndrome in childhood: a report of twenty-one cases and a review of the literature. *Ped Pulmonol* 2000; 29:382-88.
32. Mertz GJ, Miedzinski K, Goade D, et al. Placebo-controlled, double-blind trial of intravenous ribavirin for the treatment of hantavirus cardiopulmonary syndrome in North America. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1307-13.
33. Marrone Y, Sarkis C, Buamscha D, et al. Síndrome pulmonar por hantavirus: ¿como la peste? *Arch Argent Pediatr* 2004; 102:384-89.
34. Chang B, Crowley M, Campen M, Koster F. Hantavirus cardiopulmonary syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28:193-200.
35. Dietl CA, Wernly JA, Pett SB, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support improves survival of patients with severe hantavirus cardiopulmonary syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135:579-84.