



Revista Médica Sinergia
Vol. 7, Núm. 2, febrero 2022, [e763](#)



<https://doi.org/10.31434/rms.v7i2.763>



revistamedicasinergia@gmail.com

Síndrome de Lemièrre por *Fusobacterium nucleatum*: a propósito de un caso

Fusobacterium nucleatum Lemièrre syndrome: purpose of a case

¹Dr. Erick David Méndez Ramírez

Hospital San Carlos, Alajuela, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0003-3409-321X>

²Dr. Pedro Pablo Chacón Arce

Hospital San Carlos, Alajuela, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-9327-2560>

³Dra. Stephanie Quesada Solano

Hospital San Carlos, Alajuela, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-2593-338X>

Recibido
10/12/2021

Corregido
02/01/2022

Aceptado
10/01/2022

RESUMEN

El síndrome de Lemièrre es una patología poco frecuente, potencialmente mortal, que se produce por la trombosis venosa que envuelve la vena yugular interna posterior a la infección de vías respiratorias superiores por microorganismos anaerobios gram negativos. La inflamación producida puede provocar émbolos sépticos en otros órganos, como pulmones, tejidos blandos, bazo, hígado y cerebro. Esta condición fue llamada previamente “la enfermedad olvidada” debido a su rareza y a la poca familiaridad de los médicos con la misma. En este artículo se presenta el caso de una paciente femenina de 18 años, sana, en quien posterior a un cuadro agudo de faringoamigdalitis se documenta bacteremia por *Fusobacterium nucleatum* asociado a trombosis de la vena yugular izquierda y múltiples embolismos sépticos pulmonares.

PALABRAS CLAVE: infecciones por *Fusobacterium*; *Fusobacterium nucleatum*; síndrome de Lemièrre; tromboflebitis séptica.

ABSTRACT

Lemierre's syndrome is a rare, life-threatening pathology that is caused by venous thrombosis involving the internal jugular vein after infection of the upper respiratory tract by gram-negative anaerobic microorganisms. The inflammation produced can cause septic emboli in other organs, such as the lungs, soft tissues, spleen, liver and brain. This condition was previously



called "the neglected disease" due to its rarity and the unfamiliarity of physicians with it. This article presents the case of a healthy 18-year-old female patient, in whom *Fusobacterium nucleatum* bacteremia associated with thrombosis of the left jugular vein and multiple pulmonary septic embolisms is documented after an acute picture of pharyngotonsillitis.

KEYWORDS: *Fusobacterium* infections; *Fusobacterium nucleatum*; Lemièrre syndrome; septic thrombophlebitis.

¹Médico especialista en medicina interna, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR). Cód. [MED10435](#). Correo: davidmen12@hotmail.com

²Médico general, graduado de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Cód. [MED12620](#). Correo: ppch_10@hotmail.com

³Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Cód. [MED15154](#). Correo: squesadasolano@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Lemièrre (SL), descrito por primera vez por el médico francés André Lemièrre en 1936 (1), es una condición poco común en la era de los antibióticos. Típicamente inicia con una infección orofaríngea complicada por una tromboflebitis de la vena yugular interna (VYI) (2). La trombosis de la VYI puede provocar embolismos sépticos pulmonares y sistémicos, y llevar a un proceso séptico generalizado que pone en riesgo la vida del paciente si no se trata adecuadamente (3).

Fusobacterium necrophorum es un bacilo anaerobio gram negativo, es el germen aislado con mayor frecuencia. Sin embargo, han sido descritos otros patógenos como *Fusobacterium nucleatum*, *Streptococcus spp.*, y *Staphylococcus spp.* (4).

Los pacientes afectados suelen ser adultos jóvenes sanos (2) y los factores de riesgo no se conocen con exactitud, pero parecen estar relacionados con la ubicación de la infección primaria (5,6). Debido al carácter poco frecuente de esta patología es necesario un alto índice de sospecha para identificar los hallazgos clínicos, radiológicos y de laboratorio presentes, realizar un diagnóstico oportuno e iniciar un tratamiento eficaz que reduzca la morbimortalidad.

Se describe el caso de una mujer costarricense de 18 años con SL asociado a *Fusobacterium nucleatum*. Hasta donde sabemos, es el primer caso de SL descrito en Costa Rica.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una femenina de 18 años conocida sana, con el antecedente de una faringoamigdalitis tratada con azitromicina (3 días) y doxiciclina oral (7 días). Se presenta al servicio de emergencias a los 22 días del inicio de los síntomas por malestar general, síntomas constitucionales, sensación febril no cuantificada y disnea. Se encuentra febril con temperatura en 38 °C, frecuencia cardíaca en 144lpm, presión arterial 136/75-95 mmHg. El examen neurológico es normal, sin evidencia de procesos infecciosos dentales.

Los laboratorios muestran un recuento leucocitario en 24420 uL (85.5 % neutrófilos, 8.2 % linfocitos), conteo plaquetario 825000 UI, hemoglobina en 7.8 g/dL con volumen y hemoglobina corpuscular media normal, velocidad de eritrosedimentación mayor a 140 mm/h, presepsina en 693 pg/mL, proteína C reactiva en 16 mg/dL y función renal y hepática dentro de límites normales.

Hemocultivos positivos a las 40 horas por *Fusobacterium nucleatum*. La tomografía axial computarizada de tórax con medio de contraste describe trombosis de la vena yugular izquierda más focos embólicos pulmonares múltiples con cavitación secundaria, la ecografía transesofágica no evidencia vegetaciones ni valvulopatías. La gastroscopia y ultrasonido de abdomen dentro de límites normales.

Se indica tratamiento antibiótico intravenoso con clindamicina (900 mg cada 8 horas), más metronidazol (500 mg cada 8 horas) durante 21 días y anticoagulación con enoxaparina (40 mg cada 12 horas vía subcutánea) por 10 días. El ultrasonido doppler control reporta un pequeño trombo residual en vena yugular interna izquierda. La paciente fue dada de alta sin secuelas tras 18 días de hospitalización con seguimiento en consulta externa y tratamiento oral con trimetoprima-sulfametoxazol (160/800 mg cada 12 horas) más metronidazol (500mg cada 12 horas) y anticoagulación oral por 1 mes.

REVISIÓN DE TEMA

En 1900, dos médicos franceses Courtmont y Code fueron los primeros en caracterizar una condición en la cual una infección orofaríngea causada por bacterias anaerobias producía émbolos sépticos pulmonares. Posteriormente, los americanos Godman y Mosher en 1917-1920 y el alemán Frankel en 1925 describieron la transición de amigdalitis a tromboflebitis de las venas tonsilares a trombosis de la VVI y a su fragmentación en émbolos sépticos. Sin embargo, ninguno de ellos fue capaz de identificar el agente causal. Fue hasta 1936 que profesor parisino André Lemièrre en su descripción de 20 casos confirmó que el agente etiológico más frecuente era *Bacillus*

funduliformis, hoy conocido como *Fusobacterium necrophorum* (7).

André Lemièrre concluyó que era “relativamente fácil realizar un diagnóstico sobre los hallazgos clínico, el síndrome es tan característico que un error es casi imposible”. No obstante, la familiaridad con los elementos más característicos del SL ha disminuido en la era de los antibióticos (8).

Epidemiología

Se estima que la incidencia anual ronda los 0,8 a 3,6 casos por millón de habitantes. En adolescentes y adultos jóvenes entre 14 y 25 años la incidencia anual aumenta a 14.4 casos por millón y llega a ser máxima entre los 15 a 19 años con 16 casos por millón (7). Las razones por las cuales el SL afecta predominantemente adultos jóvenes son inciertas. Además, algunos sugieren una mayor probabilidad de SL en hombres con una proporción de 2:1 (9).

Algunos autores han reportado un aumento en la incidencia de SL a partir de 1980 (3,7,8). Sigue sin estar claro si este hallazgo se debe a cambios en los patrones de prescripción de antibióticos, resistencia antibiótica, diagnósticos más eficientes y/o tendencias en el número de casos publicados (10).

Microbiología y patogenia

Fusobacterium necrophorum es un bacilo anaerobio gram negativo altamente prevalente en la orofaringe, tracto gastrointestinal y tracto genitourinario de individuos sanos (7,11) y entre adolescentes con faringoamigdalitis, especialmente en aquellos con enfermedad crónica y/o recurrente. No se ha podido establecer una causalidad clara entre *Fusobacterium necrophorum* y faringoamigdalitis (8).

Fusobacterium necrophorum es capaz de adherirse a las células epiteliales e invadir a través del tejido extracelular al unirse al plasminógeno, el cual es más fácilmente activado a plasmina (una enzima fibrinolítica) en la superficie bacteriana que como plasminógeno libre; así mismo, la plasmina unida a la superficie bacteriana es protegida de la inactivación por la α -antiplasmina. Su capacidad protrombótica se atribuye a hemaglutininas que promueven la agregación plaquetaria y a su competencia para ensamblar y activar el sistema de contacto en su superficie, lo que lleva a la activación de la vía intrínseca de la coagulación y a la liberación de bradiquinina, que a su vez favorece la estabilización del trombo y la fuga vascular. Además, es capaz de evadir el sistema inmune al unir el factor H a su superficie (limita la activación del complemento), secretar toxinas contra neutrófilos e inhibir la migración leucocitaria (7,10).

Algunas de estas propiedades patógenas son compartidas por otros miembros del mismo género, como *Fusobacterium nucleatum*; así como por otros géneros frecuentemente aislados en pacientes con SL y cultivos negativos por *Fusobacterium spp.*, concretamente, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp* y *Bacterioides spp.* (7). Los factores que desencadenan el proceso invasivo no se conocen claramente, pero parecen depender del sitio primario de infección (6). La combinación de una disrupción de la mucosa orofaríngea por cualquier causa, junto con una infección inicial de etiología viral o bacteriana (virus Epstein-Barr, citomegalovirus, estreptococos hemolíticos) podrían causar una invasión local por *Fusobacterium spp* (8,11,12). Con la posterior propagación del patógeno desde el foco primario hasta el espacio intravascular vía linfática,

hematógena o por extensión directa a través del tejido conectivo (7,8). *Fusobacterium necrophorum* y *Fusobacterium nucleatum* causan la mayoría de las infecciones invasivas por *Fusobacterium spp.* en humanos; específicamente, son responsables del 42 y 38% de las bacteremias (13). Particularmente, *Fusobacterium nucleatum* se identifica como agente causal de infecciones de cabeza y cuello. *Fusobacterium necrophorum* es aislado en 50% de los casos de SL, seguido por *Fusobacterium nucleatum* en solo 3,6%. *Streptococcus spp.* y *Staphylococcus spp.* son los géneros detectados más frecuentemente en pacientes con cultivos negativos por *Fusobacterium spp.* (5,14).

Criterios diagnósticos

En 2007 plantearon lo que hoy reconocemos como los criterios diagnósticos clásicos de SL (15):

1. Historia de infección orofaríngea o hallazgos clínicos compatibles en las 4 semanas previas
2. Evidencia de tromboflebitis de la vena yugular interna
3. Evidencia de lesiones metastásicas en pulmón y/u otro sitio
4. Aislamiento de *Fusobacterium necrophorum* o *Fusobacterium spp.* en cultivos de sangre u otro sitio estéril.

Otras definiciones más amplias son encontradas en la literatura, e incluyen otros focos infecciosos de cabeza y cuello y complicaciones tromboembólicas muy heterogéneas, que van desde la afectación de los senos venoso hasta la arteria carótida, solas o en combinación con trombosis de la vena yugular interna (7,10,11).

La definición clásica de SL no encaja con el concepto original de Lemièrre de una secuencia patológica común a ciertas bacteriemias por anaerobios. Afirmando a su vez que el proceso podía originarse de lesiones inflamatorias en nasofaringe, cavidad oral, mandíbula, oído medio, endometrio, apéndice y vías urinarias (8).

Hoy en día, los casos derivados de un foco infeccioso fuera de cabeza y cuello son generalmente excluidos o denominados atípicos o variantes de SL (6,7), estos habitualmente se presentan en personas mayores con otros factores de riesgo. El cáncer colorrectal, la enfermedad inflamatoria intestinal, la malignidad genitourinaria, el parto pretérmino y la corioamnionitis se han asociado a bacteriemias por anaerobios secundaria a infecciones de tracto gastrointestinal y genitourinario (6,16).

Los términos “SL atípico”, “variante del SL” o “síndrome similar al de Lemièrre” también son utilizados para describir casos causados por bacterias distintas a *Fusobacterium spp.* o por patógenos no anaeróbicos (8,17).

En un análisis reciente de 712 pacientes diagnosticados con SL, solo el 47% de los casos satisfacían la definición clásica; es decir, infección orofaríngea aguda con trombosis de cabeza o cuello/embolismo séptico y aislamiento de *Fusobacterium spp.* (18).

Presentación clínica

Se debe sospechar SL, idealmente antes de que se manifiesten los signos de sepsis, en adolescentes o adultos jóvenes con odinofagia (33%), fiebre y edema (23%) y/o dolor unilateral en cuello (20%). Especialmente si la prueba rápida de detección de estreptococos resulta negativa

y hay datos de neumonía multifocal en la radiografía de tórax (9,10,19).

La segunda etapa de infección, es decir, la invasión del espacio parafaríngeo y de la vena yugular interna, puede manifestarse con disfagia (17,4%) y/o dolor y edema unilateral en el ángulo de la mandíbula típicamente irradiado a musculo esternocleidomastoideo (9).

En la tercera etapa de infección, la fiebre persistente (80%) es uno de los primeros signos de infección sistémica. Los émbolos sépticos (80%) pueden producir hallazgos clínicos característicos dependiendo del sitio de metástasis (7,9). Los embolismos pulmonares sépticos, el sitio más común de diseminación metastásica (79-100%), llevan a la formación de infiltrados nodulares bilaterales con cavitación. El derrame pleural, los abscesos y el empiema también son comunes (9). Otras manifestaciones incluyen artritis séptica, osteomielitis y, en raras ocasiones, abscesos esplénicos o hepáticos (20).

De no ser diagnosticado e interrumpido de forma temprana, este fenómeno de diseminación bacteriana a través de émbolos sépticos lleva a falla multiorgánica y finalmente a la muerte del paciente.

Diagnóstico

La identificación de bacterias anaerobias en sangre mediante cultivo o técnicas de diagnóstico molecular como la reacción en cadena de la polimerasa suele confirmar el diagnóstico (8,10). Sin embargo, el 12,8% de los pacientes con características clásicas de SL tienen cultivos estériles (9).

La tomografía computarizada con medio de contraste es el estudio de elección para evaluar trombosis de la VVI, así como émbolos pulmonares sépticos (10,20,21). El ultrasonido es menos sensible que la TC

para detectar trombosis de la VVI por lo que su uso como modalidad diagnóstica primaria es limitada (9).

Las metástasis sépticas pueden ser identificadas a través de múltiples modalidades diagnósticas, incluyendo radiografía de tórax (normal en el 10% de los pacientes), resonancia magnética o TC de cabeza y cuello, ultrasonido abdominal, artrocentesis y cultivo de pústulas (9). El diagnóstico diferencial de SL varía según las manifestaciones clínicas al momento de la presentación e incluye condiciones relativamente comunes como faringitis estreptocócica, infecciones virales, artritis séptica, meningitis, neumonía adquirida en la comunidad; hasta a otras menos usuales como leptospirosis, síndrome de shock tóxico, síndrome antifosfolípido catastrófico y lupus eritematoso sistémico (7).

Tratamiento

El tratamiento del SL requiere la combinación de diagnóstico temprano, antibioticoterapia de amplio espectro con cobertura contra anaerobios y drenaje quirúrgico de las colecciones (6).

Un régimen apropiado incluye penicilina a altas dosis más metronidazol, clindamicina en monoterapia o la combinación de un betalactámico y un inhibidor de betalactamasas. Una vez que el microorganismo es aislado debe iniciarse antibioticoterapia dirigida. La duración del tratamiento típicamente varía de 4 a 6 semanas incluyendo como mínimo dos semanas de tratamiento intravenoso (3,6,11). *Fusobacterium necrophorum* muestra sensibilidad in vitro a clindamicina, metronidazol, carbapenémicos y combinaciones de betalactámico más inhibidor de betalactamasas y es

intrínsecamente resistente a fluoroquinolonas y aminoglucósidos. Es comúnmente resistente a macrólidos y exceptuando la tigeciclina las tetraciclinas muestran poca actividad (8).

Debido a la falta de evidencia de alta calidad, todavía existe incertidumbre sobre la utilidad de la anticoagulación en SL. Quienes se oponen argumentan que los trombos asociados con el SL resuelven por sí solos al tratar la infección mientras que la anticoagulación causar nuevos embolismos sépticos al fragmentar el trombo y aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas. Los que están a favor sugieren que la anticoagulación puede acelerar la recuperación clínica al acelerar la resolución de la trombosis y aumentar la accesibilidad del antibiótico a los microorganismos secuestrados dentro de los émbolos sépticos (3,11).

Campo et al. recomiendan el uso de anticoagulación en casos seleccionados donde el beneficio parece superar el riesgo (3):

- Pacientes con pobre respuesta clínica tras 48h de antibioticoterapia
- Pacientes con trombosis intracraneal
- Pacientes con trombofilia predisponente

Otras de las indicaciones más comunes para anticoagulación son: una carga embólica significativa, definida como trombosis bilateral o extensión retrograda del trombo de la vena yugular interna hacia el seno cavernoso, accidente cerebrovascular arterial isquémico y complicaciones asociadas a embolismos sépticos (11).

Es importante destacar que la trombosis en infecciones orofaríngeas afecta comúnmente la vena yugular interna y es raro el compromiso de vasos intracraneales. Por el contrario, las infecciones óticas

causan con mayor frecuencia trombosis intracraneal (3). En la mayoría de los casos, la anticoagulación consiste en heparinas de bajo peso molecular seguido de warfarina hasta la resolución de la infección y la recanalización del vaso afectado, la duración media del tratamiento es de 10 semanas (3,11). Si se utiliza warfarina, el INR debe mantenerse en 2.5 (11).

La ligadura o resección de la vena yugular interna se reserva para casos de embolización séptica refractaria a tratamiento médico (7).

Pronóstico

En la serie original de casos descrita por André Lemièrre fallecieron 18 de los 20 pacientes; con el advenimiento de los antibióticos, la mortalidad del SL disminuyó de al menos un 90% a un 5% en los últimos 20 años (7). La mayoría de las muertes son causadas por shock séptico (42%), seguido de infartos cerebrales o embolismos sépticos intracraneales (31%), embolismos pulmonares (8%) y sangrado (18).

Se debe señalar que la mortalidad sigue siendo sustancial en una población joven sin comorbilidades. Además, recientemente se documentó que aproximadamente uno de cada 10 sobrevivientes experimenta secuelas clínicas, incluyendo lesiones neurológicas como parálisis del nervio facial, ceguera o disminución de la agudeza visual, parálisis o paresia, y limitaciones funcionales y ortopédicas (18-21).

DISCUSIÓN

El síndrome de Lemièrre es una enfermedad poco frecuente. Se estima que la incidencia anual ronda los 0,8 a 3,6 casos por millón de habitantes (7). Extrapolando estos datos a nuestro país, en Costa Rica se presentarían entre 4 a 28 casos anuales. Sin embargo, no

se encontraron datos nacionales reportados en la literatura.

Nuestro caso es un ejemplo de síndrome de Lemièrre típico, que cumple con todos criterios diagnósticos clásicos planteados en el 2007. Se trata de una joven de 18 años, grupo etario en el cual la incidencia anual llega a ser máxima, sin comorbilidades con el antecedente de una infección orofaríngea que se presentó al centro médico con historia de fiebre persistente y disnea. Hallazgos clínicos característicos de la tercera etapa de infección, es decir, la formación de embolismos sépticos.

La tomografía computarizada con medio de contraste evidenció trombosis de la VVI y embolismos pulmonares sépticos con cavitación. El cuál como ya se mencionó es el estudio de elección en este contexto. Tras otros estudios, no se documentó compromiso neurológico, osteoarticular ni visceral. Finalmente, se determinó el diagnóstico y el inicio temprano de antibioticoterapia dirigida fue el aislamiento de *Fusobacterium nucleatum* en sangre a las 40h.

Fusobacterium nucleatum es identificado en solo 3,6% de los casos de SL y se asocia particularmente a enfermedad gingival y periodontal (5,14). Si bien, en esta ocasión se descartó enfermedad periodontal como fuente de infección y había registro de un episodio de faringoamigdalitis 22 días antes de la valoración en emergencias.

Con respecto a la cobertura antibiótica, se administró tratamiento intravenoso con clindamicina en combinación con metronidazol por 21 días, seguido por un régimen oral con trimetoprima-sulfametoxazol más metronidazol por 30 días. Conforme a lo establecido en la literatura (3,6,11). A su vez, la anticoagulación con enoxaparina se inició inmediatamente tras la documentación de

trombosis de la VVI y se mantuvo por un periodo de 10 días. Cabe destacar que nuestra paciente no presentaba ninguna de las condiciones en las que *Campos et al.* recomiendan el uso de anticoagulantes. Tras el egreso, la anticoagulación con warfarina se mantuvo hasta la recanalización de la vena yugular interna, lo cual se evidenció mediante un ultrasonido Doppler a las 4 semanas de tratamiento. Por lo tanto, el tiempo de anticoagulación fue menor al reportado (3,11). Aproximadamente uno de cada 10 sobrevivientes experimenta secuelas neurológicas, funcionales u ortopédicas (18). Contrariamente, nuestra paciente evolucionó satisfactoriamente sin evidencia de secuelas clínicas.

CONCLUSIONES

En la era post antibiótica, la morbimortalidad del Síndrome de Lemièrre continúa siendo sustancial, por consiguiente, es fundamental estar familiarizado con los elementos clínicos que nos permitan diagnosticar tempranamente esta patología.

Inicialmente podemos estar ante un individuo joven con historia de fiebre, odinofagia y dolor unilateral en cuello, o típicamente la infección orofaríngea ha resuelto al momento de la atención y otras manifestaciones clínicas de los embolismos sépticos pueden estar presentes.

Con respecto al tratamiento, es elemental el inicio de antibioticoterapia empírica con cobertura contra anaerobios hasta tener el aislamiento microbiológico. La anticoagulación sigue siendo un tema controversial en el SL, consideramos que la anticoagulación se debe ofrecer a pacientes sin contraindicación absoluta y en donde la severidad de la enfermedad lo amerite.

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Picture C, Bernard C, The B. Addresses articles. 1936.
2. Álvarez Mavarez JD, Rodríguez López J, Álvarez Navascues F, Villanueva Montes MÁ. Enfermedad de Lemièrre, a propósito de un caso. *Rev am med respir.* 2018;18(4):245–9.
3. Campo F, Fusconi M, Ciotti M, Diso D, Greco A, Cattaneo CG, et al. Antibiotic and Anticoagulation Therapy in Lemièrre's Syndrome: Case Report and Review. *J Chemother* [Internet]. 2019;31(1):42–8. Available from: <https://doi.org/10.1080/1120009X.2018.1554992>
4. Gore MR. Lemièrre Syndrome : A Meta-analysis. 2020.
5. Afra K, Laupland K, Leal J, Lloyd T, Gregson D. Incidence, risk factors, and outcomes of *Fusobacterium* species bacteremia. *BMC Infect Dis.* 2013;13(1).
6. Laurencet ME, Rosset Zufferey S, Schrenzel J. Atypical presentation of Lemièrre's syndrome: Case report and literature review. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):1–4.
7. Valerio L, Corsi G, Sebastian T, Barco S. Lemièrre syndrome: Current evidence and rationale of the Bacteria-Associated Thrombosis, Thrombophlebitis and Lemièrre syndrome (BATTLE) registry. *Thromb Res* [Internet]. 2020;196(September):494–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.10.002>
8. Osowicki J, Kapur S, Phuong LK, Dobson S. The long shadow of Lemièrre's syndrome. *J Infect* [Internet]. 2017;74:S47–53. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0163-4453\(17\)30191-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0163-4453(17)30191-3)
9. Raggio BS, Grant MC, Rodriguez K, Cripe PJ. Neonatal Lemièrre Syndrome: Youngest Reported Case and Literature Review. *Clin Pediatr (Phila).* 2018;57(3):294–9.
10. Sacco C, Zane F, Granziera S, Holm K, Creemers-Schild D, Hotz MA, et al. Lemièrre Syndrome: Clinical Update and Protocol for a Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis. *Hamostaseologie.* 2019;39(1):76–86.
11. De Smet K, Claus PE, Alliet G, Simpelaere A, Desmet G. Lemièrre's syndrome: a case study with a short review of literature. *Acta Clin Belgica Int J Clin Lab Med* [Internet]. 2019;74(3):206–10. Available from: <https://doi.org/10.1080/17843286.2018.1474614>
12. García-Salido A, Unzueta-Roch JL, García-Teresa MÁ, Sirvent-Cerdá S, Martínez De Azagra-Garde A, Casado-Flores J. Pediatric disseminated

- lemierre syndrome in 2 infants: Not too young for an ancient disease. *Pediatr Emerg Care*. 2017;33(7):490–3.
13. Almohaya AM, Almutairy TS, Alqahtani A, Binkhamis K, Almajid FM. Fusobacterium bloodstream infections: A literature review and hospital-based case series. *Anaerobe* [Internet]. 2020;62:102165. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2020.102165>
 14. Huggan PJ, Murdoch DR. Fusobacterial infections: Clinical spectrum and incidence of invasive disease. *J Infect* [Internet]. 2008;57(4):283–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2008.07.016>
 15. Riordan T. Human infection with *Fusobacterium necrophorum* (Necrobacillosis), with a focus on Lemierre's syndrome. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(4):622–59.
 16. Mellor TE, Mitchell N, Logan J. Lemierre's syndrome variant of the gut. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:1–3.
 17. Van Hoecke F, Lamont B, Van Leemput A, Vervaeke S. A Lemierre-like syndrome caused by *Staphylococcus aureus*: an emerging disease. *Infect Dis (Auckl)* [Internet]. 2020;52(3):143–51. Available from: <https://doi.org/10.1080/23744235.2019.1691255>
 18. Valerio L, Zane F, Sacco C, Granziera S, Nicoletti T, Russo M, et al. Patients with Lemierre syndrome have a high risk of new thromboembolic complications, clinical sequelae and death: an analysis of 712 cases. *J Intern Med*. 2020;325–39.
 19. Patel PN, Levi JR, Cohen MB. Lemierre's syndrome in the pediatric population: Trends in disease presentation and management in literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 2020;136(April):110213. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110213>
 20. Oudsema R, Masseur JA, Rosenberg HK. US of Pediatric Superficial Masses of the Head and Neck. 2018
 21. Paker M, Cohen JT, Moed N, Shleizerman L, Masalha M, Ashkenazi D, et al. Facial vein thrombophlebitis: A case report and literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 2018;113(August):298–301. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2018.08.015>