

UN CON DE PENUMBRĂ NEMERITAT - SINDROMUL LEMIERRE (SL) ASPECTE DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE

G. A. Popescu*, Cristina Popescu*, Georgeta Burduja**

REZUMAT

Sindromul Lemierre (SL) este descris în mod clasic drept o septicemie cu germeni anaerobi (în majoritatea covârșitoare a cazurilor cu *F. necrophorum*) cu focar septic primar faringian și determinări secundare multiple - mai ales tromboflebite septice de vecinătate, metastaze pulmonare, articulare. Deși este rar descris și mai adesea ignorat, SL rămâne o afecțiune cu potențial evolutiv letal. Diferențele între formele atipice și tabloul clasic al SL pot ține de: localizarea focarului septic primar, metastazele septice, etiologice; explorările imagistice și microbiologice pot elucidă diagnosticul în aceste cazuri. Terapia adecvată a ameliorat mult prognosticul SL; penicilina G + metronidazol/clindamicină, anticoagulante și rareori excizia unor focare septice.

Cuvinte cheie: sindromul Lemierre, *F. necrophorum*, tromboflebită venă jugulară, "angină-pneumonie".

ABSTRACT

The Lemierre Syndrome - a often forgotten clinical situation.

Diagnose and therapeutical aspects

Lemierre syndrome is classical an illness characterized by the development of an anaerobic systemic infection (especially with *F. necrophorum*) with septic thrombophlebitis and multiple metastatic foci following an attack of acute tonsillitis. Although now rarely seen and often forgotten, it remains a potentially life-threatening condition. Classical picture tends to vary in terms of primary septic focus, secondary foci, etiology. Appropriate therapy improve prognosis: penicilin G + metronidazol (or clindamycin), anti-coagulants and only in few cases excision of septic foci.

Key words: Lemierre's disease, *F. necrophorum*, internal jugular thrombophlebitis, "tonsillitis-pneumonia syndrome"

Situație clinică de temut, cu o letalitate de aproximativ 90%, descrisă de mai mult de un secol și individualizată și botezată în 1936 drept "sindrom Lemierre", septicemia secundară unei angine acute și-a văzut mult diminuată frecvența în era antibiotică. Această diminuare a incidenței a aruncat asupra sa un con de penumbră nemeritat în raport cu riscul pe care îl comportă pentru pacienții la care survine; s-a vorbit adeseori despre acest sindrom ca despre «boala uitată».

O asemenea evoluție a putut să ducă la subevaluarea frecvenței reale a sindromului Lemierre astfel încât numărul extrem de mic de cazuri comunicate în «cei treizeci de ani glorioși» (1950-1980) poate avea o dublă explicație:

- scăderea reală a numărului de cazuri prin tratamentul antibiotic eficient și aplicat precoce
- ignorarea acestuia la pacienții cu angine acute cu evoluție severă, cu atât mai mult cu cât diagnosticul nu este facil.

O analiză a literaturii de specialitate din ultimele două decenii arată însă o oarecare revigorare a interesului pentru acest sindrom, mai lentă inițial, însă mult mai evidentă după 1990. Întrucât severitatea evolutivă nu a sporit (ci dimpotrivă a diminuat!) pe bună dreptate această situație poate fi explicată prin diagnosticarea mai facilă, grație dezvoltării metodelor de explorare imagistică.

O asemenea evoluție istorică explică de ce în literatura ultimilor ani găsim formulări de genul: "o boală neglijată care totuși există", "o boală veche ce revine în actualitate", "o boală uitată dar nu dispărută" etc. (1-3; 10-11).

Definiția sindromului

Pentru a putea avansa în problematica legată de acest sindrom, este însă necesar să răspundem la întrebarea: «Ce este sindromul Lemierre?»

Definițiile tradiționale sunt numeroase; ele diferă în mod insignifiant, fiind variante ale descrierii: «Sindromul Lemierre este caracterizat prin:

- angină acută cu germeni anaerobi la care, în prima săptămână de evoluție, se asociază
- tromboflebită septică a venei jugulare interne și
- septicemie cu metastaze septice cel mai adesea pulmonare, mai rar articulare» (12).

Ele suferă însă de un exces simplificator care conduce la ignorarea unor cazuri ce pot fi echivalente evolutiv și din punctul de vedere al sancțiunii terapeutice cu acelea care se regăsesc sub stindardul lor; principalele lacune pot fi structurate sub forma următoarelor dileme.

1. Circumstanțe de apariție

Este SL doar o complicație postanginoasă sau poate surveni și în alte afecțiuni ORL?

Răspunsul îi aparține chiar lui Lemierre care afirma că aceeași suferință poate să apară și după alte infecții în sfera ORL: otite, mastoidite, abcese dentare (12), la care descrieri ulterioare adaugă și sinuzitele (3); există chiar o corelație statistică între vârsta pacientului și o anume localizare a focarului septic inițial:

* Dr. Gabriel-Adrian Popescu, medic primar, asistent universitar, Dr. Cristina Popescu, medic specialist, asistent universitar, Institutul de Boli Infecțioase "Prof. dr. Matei Balș", UMF "Carol Davila", București

** Dr. Georgeta Burduja, medic rezident, Institutul de Boli Infecțioase "Prof. dr. Matei Balș", București

- oite medii la copii
- angine acute/abcese periamigdalene la adultul tânăr
- abcese dentare la adulți
- mastoidite, sinuzite, fără predilecție pentru o anumită vârstă (3)

În ceea ce privește intervalul de timp dintre debutul infecției localizate din sfera ORL și instalarea SL, în mod clasic acesta este considerat a fi de 3-5 zile; există însă cazuri în care acesta a fost mai mare, de până la 10 zile (1).

2. Etiologie

Sindromul sau boala Lemierre? Altminteri formulat: etiologie unică sau multiple eventualități etiologice?

Deși definiția clasică face referire la etiologia fusobacteriană (*F. necrophorum*), un tablou clinic similar și un prognostic echivalent sunt descrise și în cazul unor alte etiologii:

- alte specii de *Fusobacterium*
- streptococi anaerobi
- bacili Gram negativi (aerobi și anaerobi) dintre care cel mai adesea este implicat *B. fragilis*,

ceea ce impune drept mai adecvată denumirea de sindrom.

Într-o metaanaliză din 1989 cazurile comunicate conduceau la următoarea distribuție a germeilor implicați:

- *F. necrophorum* 81%
- Alte fusobacterii 11%
- Alți germeni 8% (4).

Ignorată de către unele articole dedicate acestei afecțiuni, posibilitatea infecției polimicrobiene este citată în alte publicații, atribuindu-i-se chiar ponderi de până la 1/3 din totalul cazurilor (3); cel mai adesea germeii concomitent implicați sunt: peptostreptococi, streptococi microaerofili, streptococi β-hemolitici de grup A sau C.

O problemă aparte legată de implicarea microbiană în geneza SL este asocierea cu mononucleoza infecțioasă (MNI); tot mai frecvent descrisă în literatura ultimului deceniu, această corelație este explicată prin imunopresia temporară indusă de către virusul Epstein-Barr, cu alterarea mai intensă a imunității mediată de celulă și risc sporit de superinfecție bacteriană.

3. Afectările caracteristice

Descrierile din perioada preantibiotică au permis individualizarea unor afectări cvasiconstante în SL:

- a) tromboflebita venei jugulare interne
- b) SRIS ("bacteriemie" în literatura clasică de limbă engleză)
- c) afectare pulmonară
- d) afectare articulară;

acestea se traduc în plan clinic în următoarea simptomatologie:

- febră
- odinofagie
- tumefacție a gâtului
- simptome pulmonare
- artralgi.

Dilema în această privință se poate formula de maniera: este sau nu obligatorie prezența acestor elemente în forma inițial menționată pentru a afirma existența sindromului Lemierre?

a) Tromboflebita septică

Tromboflebita supurată este inițial localizată în vecinătatea focarului septic primar: vene (peri)amigdalene, apoi are loc, de regulă, extensia la nivelul jugulare, interne; aceasta are drept expresie clinică durerea locală, tumefacția paralelă cu marginea anterioară a sternocleidomastoidianului și eventual trismus.

Aceste simptome pot însă lipsi, ceea ce crește riscul subdiagnosticării SL (12); într-o statistică recentă doar 36% dintre pacienții cu SL aveau o tromboflebită septică evidențiată clinic (3). Mai mult, o altă cauză de subdiagnosticare este etichetarea eronată a tumefacției laterocervicale drept adenită.

Există și descrieri de cazuri în care s-a întâlnit situația opusă: prezența de tromboflebită de venă jugulară internă fără alte focare septice secundare decelabile (14).

Focarul septic venos are rol de sursă pentru ulterioare embolii septice repetate.

b) Sindromul de răspuns inflamator sistemic (SRIS)

Manifestările clinice ale SRIS (febră, tahicardie, tahipnee) apar de obicei la 3-5 zile de la debutul suferinței legate de focarul septic primar; uneori însă ele survin și mai târziu, când infecția din sfera ORL s-a remis (1;12); această situație l-a determinat pe Hall să afirme «un faringe aparent normal nu trebuie să te demobilizeze căci sentința de condamnare la moarte a pacientului poate sosi pe calea venelor faringiene» (1).

c) Afectarea pulmonară

Rata acestor manifestări este de 85-97% (1-3), diferențele fiind datorate și modului de definire a SL (obligativitatea sau nu a criteriului afectare pulmonară în cadrul diagnosticului). Principalele manifestări clinice sunt:

- durerea toracică de tip pleuretic
- dispnee
- mai rar hemoptizii;

Ele reprezintă traducerea în plan clinic a metastazelor septice pleuropulmonare:

- infiltrate pulmonare necrotizante
- abcese pulmonare multiple (45-55% din cazuri)
- empiem pleural (10-15% din cazuri), asociate uneori cu pneumotorax.

Descrierile din era antibiotică prezintă însă din ce în ce mai des cazuri în care aspectul radiologic este atipic, de tip "bronhopneumonie" sau "pneumonie interstițială" explicată prin:

- mitigarea leziunilor în urma unei terapii parțial active
- diagnosticul precoce, înainte de constituirea leziunilor caracteristice evocate
- insuficiența examenului radiologic standard, în multe dintre cazurile amintite tomografia computerizată reușind evidențierea unor leziuni de tip embolic.

În același timp însă apar tot mai multe descrieri de cazuri cu evoluție severă, către insuficiență respiratorie acută (7).

d) Afectarea articulară

Frecvența de apariție a acesteia în cohorte semnificative de pacienți sau în metaanalize este de 15-26% din totalul cazurilor (1-3); particularitățile sale sunt:

- cel mai adesea sunt afectate articulațiile mari
- există revărsat articular, de regulă steril, mai rar purulent (6)
- artralgiile sunt de regulă intense.

4. Alte modificări descrise

Deși numărul redus de cazuri descrise în literatura ultimelor două decenii nu permite afirmarea unor certe modificări în tabloul clasic al SL, se poate constata o frecvență sporită a manifestărilor "atipice", fenomen explicabil:

- în oarecare măsură și prin faptul că aceste situații sunt preferate pentru a fi comunicate, în raport cu cele care corespund definiției standard
- în parte datorită faptului că și acele cazuri "tipice" nu au o frecvență suficient de ridicată pentru a se constitui în cohorte de pacienți de dimensiuni care să confere relevanță și în consecință motivație suficientă pentru comunicarea lor.

Între articolele indexate în baza de date MEDLINE există prezentări de cazuri care au evoluții particulare:

- pareze de nervi cranieni (5), în special nervii IX-XII, afectați de procesul infecțios din spațiul parafaringian
- dureri abdominale difuze (3), probabil frecvente dar extrem de rar menționate în literatură, cauzate de microabcese intraabdominale și de tromboflebite ale venelor abdominopelvine
- meningită bacteriană (asociată de regulă cu focar septic inițial otic), extrem de rară, în perioada 1943-1991 fiind recenzate doar 17 cazuri (3); există și comunicări de cazuri izolate care au asociat meningitei: abcese epidurale, encefalopatie difuză (1)
- mediastinită necrotizantă, situație asociată cu o letalitate extrem de ridicată (3)
- osteomielită: a oaselor bazinului (8)
- icter explicat mai degrabă prin efectul toxinelor bacteriene, rolul microabceselor hepatice fiind accesoriu.

Concluzionând, tabloul clinic al SL poate diferi mai mult sau mai puțin de cel clasic, condiționat în primul rând de localizarea focarelor septice secundare și apoi de mitigarea evoluției prin antibioterapie parțial eficientă.

II. Diagnostic

Diagnosticul acestui sindrom este aparent facil, așa cum afirma chiar Lemierre în 1936: "ușor de recunoscut și deci de diagnosticat, doar pe baza datelor clinice"; din păcate, numărul relativ restrâns de cazuri bine studiate nu permite fundamentarea unor criterii de diagnostic cuantificabile și care să fie validate clinic.

1. Situații clinice evocatorii

Existența unui tablou clinic bine conturat de la primele descrieri ale SL determină afirmarea existenței sale drept «extrem de probabilă» în cazurile în care evoluția pacientului respecta modelul:

- sepsis "post-angină acută" cu febră înaltă și stare generală alterată, la mai puțin de o săptămână de la debutul anginei
 - tumefacție inflamatorie laterocervicală, de partea amigdalei afectate, paralelă cu marginea sternocleidomastoidianului
 - apariția de metastaze septice, în special pulmonare și/sau articulare,
- mai ales dacă se asociază următoarele date de laborator:

- leucocitoză (de obicei 13-20.000/mm³)
- nivel seric crescut al proteinei C reactive
- hiperbilirubinemie discretă (adesea subclinică) care apare în aproximativ 50% din cazuri
- trombopenie explicată printr-o formă minoră de coagulare intravasculară diseminată, în cam 25% din cazuri.

Deoarece întrunirea tuturor datelor evocate drept caracteristice pentru SL este dificilă de realizat și presupune o anumită evoluție în timp, o asemenea ipoteză diagnostică trebuie avută în vedere dacă un pacient are un sepsis cu manifestări pulmonare care se asociază/survine imediat după o angină acută.

2. Rolul imagisticii

Frecvența cazurilor atipice este în mod cert mai mare în prezent față de situația din 1936, când Lemierre postulase că «diagnosticul SL este eminent clinic»; principala explicație a unei asemenea evoluții o reprezintă introducerea antibioticoterapiei care poate atenua intensitatea manifestărilor SL.

Pentru asemenea cazuri atipice relevanța explorărilor imagistice în afirmarea diagnosticului de SL este maximă:

- tromboflebita venei jugulare interne poate fi documentată prin examen Doppler și/sau tomografie computerizată cu substanță de contrast
- examenul radiografic și tomografia computerizată (TC) toracică evidențiază modificările pleuropulmonare, orientând în bună măsură și asupra naturii acestora (necroze, abcese, infarctizări...); aspectul radiologic tipic este de «opacități multiple, periferic situate, rotunde și care evoluează către cavitație» pe care TC le poate frecvent identifica drept infarctizări pulmonare (5). Corelarea datelor acestor investigații cu cele ale angiografiei pulmonare demonstrează că de fapt modificările pulmonare din cadrul SL sunt datorate unor microembolizări și nu unor embolii majore.

În plus, explorările imagistice completează bilanțul extensiei procesului infecțios din cadrul SL:

- TC și rezonanță magnetică (RMN) sunt metodele neinvazive de evidențiere a mediastinitei (13)
- RMN este indispensabilă pentru evidențierea neinvazivă a altor focare septice secundare: articulare, epidurale; pentru examenul intraabdominal utilizarea TC este de obicei suficientă.

3. Diagnosticul etiologic

Izolarea agentului cauzal este importantă dintr-un dublu motiv:

- poate orienta asupra diagnosticului - în cazuri atipice, izolarea unui/unor germeni anaerobi impune suspiciunea unui SL și în consecință o atitudine care să conste în reanalizarea datelor clinice și desfășurarea de investigații imagistice în această direcție
- poate ameliora prognosticul întrucât terapia antimicrobiană de primă intenție a:
 - anginei acute
 - pneumoniei (chiar cavitare)

pot fi insuficiente pentru rezolvarea procesului septic din cadrul SL; testarea sensibilității antibiotice a germenului izolat

va reorienta această terapie, după cum afirmarea clinicoimagistică a SL va determina prelungirea terapiei etiologice pentru o durată suficientă.

Legat de diagnosticul etiologic merită subliniate încă două probleme curent întâlnite:

- diagnosticul de MNI se susține pe evidențierea de anticorpi specifici împotriva virusului Epstein-Barr, întrucât testele de detecție rapidă pot da rezultate fals-pozitive
- în cazul infecției cu *F. necrophorum* s-a constatat o frecvență sporită a rezultatelor fals-pozitive pentru *M. pneumoniae* în tehnică pcr; aceasta este important când demersul diagnostic pornește de la afectarea pulmonară deoarece se poate afirma în mod eronat existența unei pneumonii cu *M. pneumoniae*, iar terapia cu macrolide este ineficientă pentru marea majoritate a cazurilor de SL.

4. Demersul diagnostic - o vedere de ansamblu

Diagnosticul de SL este asociat cu o specificitate ridicată, rareori alte afecțiuni primind o asemenea etichetă; problemele legate de demersul diagnostic sunt mai frecvent legate de subdiagnosticarea sa. În mod oarecum arbitrar aceste probleme pot fi astfel enunțate:

a) diagnostic ignorat

Raritatea SL determină includerea sa în categoria afecțiunilor care pentru a fi diagnosticate trebuie să fie readuse în memoria clinicianului; de aici și etichetările drept boală "neglijată", "uitată" etc. Din păcate această nerecunoaștere a SL poate avea efecte nefaste, deoarece adesea antibioticoterapia aplicată pentru ceea ce se consideră a fi o angină, o pneumonie:

- nu este activă asupra germenilor anaerobi
- poate fi de durată/intensitate insuficientă

și, în plus, în asemenea situații clinice nu se recurge la administrare de anticoagulate.

b) diagnostic tardiv

Problematicii discutate pentru situația "diagnosticul ignorat" i se adaugă în această situație cazurile cu tablou clinic atipic, care nu facilitează formularea unei ipoteze privind existența SL. Câteva situații particulare în care un demers diagnostic în direcția afirmării SL poate fi inițiat în mod rațional sunt:

- angină acută la pacient tânăr, cu evoluție severă și/ sau febră care persistă/reapare dincolo de 3-5 zile

- manifestări pleuropulmonare în cadrul unei angine/ otite/infecții dentare acute sau imediat după rezolvarea acestora, mai ales dacă persistă "adenopatii letarocervicale inflamatorii"
- izolarea de germeni anaerobi (în special izolarea de fusobacterii) din faringe sau mai ales în hemoculturi
- pneumonie cu evoluție rapidă către cavitare.

III. Terapie

1. Terapia antibiotică

Atributele definitorii ale terapiei antibacteriene în această situație clinică sunt identice în principalele puneri la punct din ultimul deceniu:

- activitate bună împotriva germenilor anaerobi
- doze importante de antibiotic administrat parenteral
- durată prelungită a terapiei (3-6 săptămâni).

Având în vedere potențialul evolutiv sever al acestui sindrom se impune o atitudine secvențială:

- includerea în schema terapeutică a unor antibiotice cu buna activitate împotriva anaerobilor în cazurile în care se suspicionează SL, iar schema inițială nu era adaptată unei asemenea etiologii
- revizuirea schemei de antibioticoterapie în funcție de rezultatele testării sensibilității la antibiotice a tulpinii/tulpinilor microbiene eventual izolate
- dacă s-a realizat stăpânirea procesului septic, cu remisia sindromului inflamator, se poate înlocui terapia parenterală cu cea orală, dar cu doze la fel de mari.

În ceea ce privește schemele antibiotice utilizabile, nu există date suficiente pentru a dovedi superioritatea vreuneia întrucât;

- etiologia SL nu este unică și de aceea răspunsul la antimicrobiene nu poate fi abordat în mod unitar pentru toate aceste cazuri
- raritatea sindromului face imposibilă realizarea de studii prospective randomizate
- datele studiilor retrospective nu permit nici o evaluare comparativă a antibioticelor utilizate până acum în terapia SL.

În cea mai recentă abordare a problematicii SL (3), pe baza unor argumente indirecte se propun drept alternative raționale (tabel I):

Tabel I

Alternative ale terapiei antimicrobiene în SL

Alternativă	Mod/Ritm de administrare	Doză adult	Doză copil
I. REGIM INIȚIAL:			
1. Penicilina G + Metronidazol	i.v. la 6 ore i.v. la 8 ore	8-20 MU/zi, 1,5 g/zi	160-400.000 U/kg/zi 30-45 mg/kg/zi
2. Clindamicină	i.v. la 8 ore	1,8-2,7 g/zi	30 mg/kg/zi
II. CONSOLIDARE:			
1. Amoxicilină	p.o. la 8 ore	1,5 g/zi	30-45 mg/kg/zi

În schimb, sunt considerate **inacceptabile** următoarele variante:

- metronidazol în monoterapie, datorită:
 - potențialului evolutiv sever al SL

- pot fi implicați ca agenți etiologici (unici/în coinfecții) streptococi aerobi sau microaerofili asupra cărora metronidazolul nu este activ

- penicilina G în monoterapie întrucât;
 - cu excepția lui *F. necrophorum*, majoritatea speciilor de fusobacterii pot produce β -lactamaze
 - în etiologia SL pot interveni alte genuri de bacili Gram negativi, rezistenți la penicilină.

Sunt de asemenea considerate drept erori terapeutice utilizarea de macrolide sau de ciprofloxacina, datorită ineficienței pe germenii curent implicați în SL. Din păcate, utilizarea macrolidelor este destul de frecventă în terapia anginelor acute și chiar în pneumonii deci și în cazurile de SL nedagnosticat (angină acută + afectare pulmonară inițial cu posibil aspect interstițial).

Alte alternative terapeutice consemnate în diverse prezentări de cazuri au fost: cefalosporine (ceftriaxonă, cefotaximă), cloramfenicol (1; 9).

2. Terapia anticoagulantă

În abordările mai vechi ale terapiei SL, terapia anticoagulantă era în general contraindicată, datorită riscului de a contribui la propagarea procesului infecțios; ea era rezervată cazurilor cu extensie retrogradă a trombozei la sinusul cavernos. În această situație particulară, durata terapiei era de cel puțin 3 luni întrucât avea un dublu scop:

- a reduce letalitatea în aceste cazuri
- a facilita dezvoltarea circulației colaterale care să supleze vasele obstructate.

Această poziție clasică a fost reconsiderată, întrucât prin administrarea de anticoagulante se înlătură mai rapid sursa de embolii reprezentată de către flebita septică; există o dublă motivație pentru o asemenea atitudine:

- tot mai multe cazuri de sindrom Lemierre în care administrarea de anticoagulante s-a asociat cu o evoluție favorabilă
- existența unei largi experiențe a terapiei anticoagulante pentru tromboflebite septice localizării pelvine a acestuia (1).

3. Terapia chirurgicală

Dacă în era preantibiotică ligaturarea venei jugulare interne era o alternativă adesea luată în considerare pentru a elimina riscul emboliilor septice, în prezent aceasta a căzut în desuetudine deoarece antibioticoterapia instituită la timp controlează procesul septic și reduce net rata emboliilor.

În schimb, atitudinea intervenționistă rămâne obligatorie și singura care poate ameliora prognosticul în cazul interesării mediastinale (30).

Intervențiile chirurgicale rămân o alternativă viabilă pentru îndepărtarea colecțiilor septice care nu se resorb în urma terapiei antimicrobiene și a reacției imunitare a pacientului.

Concluzii

1. SL este o afecțiune adesea ignorată ceea ce conduce la subdiagnosticarea sa.
2. Tabloul clinic clasic este extrem de evocator pentru diagnosticul de SL în cazurile "tipice"
3. Pentru cazurile "atipice" a căror frecvență este în creștere în era antibiotică, metodele imagistice și microbiologice sunt căile către diagnosticul SL.
4. Erorile diagnostice sunt posibile și de aceea asocierea infecției ORL (în special angină) - pneumonie impune explorări suplimentare pentru afirmarea/excluderea unui SL.

5. Implicarea frecventă a germenilor anaerobi determină utilizarea de primă intenție (în cazul unei terapii în absența diagnosticului etiologic) a unuia dintre regimurile: penicilină G + metronidazol sau clindamicină; alte scheme pot fi utilizate în raport cu sensibilitatea la antibiotice a tulpinilor izolate (dacă se izbuște izolarea lor!).

6. Terapia chirurgicală și-a restrâns indicațiile în ultimele decenii; în schimb administrarea de anticoagulante se bucură de o susținere tot mai largă.

7. Terapia antimicrobiană de primă intenție a unei infecții de tip angină/pneumonie poate fi insuficientă pentru stăpânirea procesului infecțios din SL.

Mulțumim colegilor noștri fără al căror îndemn și critici constructive ideea acestei modeste contribuții nu ar fi existat; și poate că nu am fi dus la capăt această încercare dacă nu i-am fi considerat drept destinatarii ei. Căci fiecare text scris este rezultatul existenței unor potențiali cititori.

BIBLIOGRAFIE

1. Screamton N.J., Ravenel J.G. et al: "Lemierre syndrome: forgotten but not extinct - report of four cases" in *Radiology*, vol 213, 1999, pp. 369-374
2. Harar R.P., MacDonald A et al: "Lemierre's syndrome: are we underdiagnosing this life-threatening infection?" in *ORL*, vol. 58, nr. 3, 1996, pp. 178-181
3. Hagelskjaer Kristensen L., Prag J.: "Human necrobacillosis with emphasis on Lemierre's syndrome" in *Clinical Infect Dis*, vol. 31, nr. 2 aug. 2000, pp. 524-532
4. Sinave C.P., Hardy G.J., Fardy P.W.: "The Lemierre syndrome: Suppurative thrombophlebitis of the internal jugular vein secondary to oropharyngeal infection" in *Medicine*, vol. 68, 1989, pp. 85-94
5. Williams A., Nagy M. et al: "Lemierre syndrome: a complication of acute pharyngitis" in *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, vol. 45, nr. 1 15 sept 1998, pp. 51-57
6. Agarwal R., Arunachalam P.S., Bosman D.A.: "Lemierre's syndrome: a complication of acute oropharyngitis" in *J Laryngol Otol*, vol. 114, nr. 7, iul. 2000, pp. 545-547
7. Smith S.A.: "Respiratory failure as a complication of pharyngitis: Lemierre's syndrome" in *Pediatr Emerg Care*, vol. 15, nr. 6, dec. 1999, pp. 402-403
8. Gang J., Garcia J.: "Lemierre's syndrome" in *Eur Radiol*, vol. 9, nr. 4, 1999, pp. 672-674
9. Moller K., Dreijer B.: "POst-anginal sepsis (Lemierre's disease): a persistent challenge. Presentation of 4 cases" in *Scand J Infect Dis*, vol. 29, nr. 2, 1997, pp. 191-194
10. Malhes A.K., Gordon R.C. et al: "An old disease makes a comeback" in *Adolesc Med*, vol. 7, nr. 3, oct. 1996, pp. 413-416
11. Koay C.B., Heyworth T., Burden P.: "Lemierre syndrome - a forgotten complication of acute tonsillitis" in *J Laryngol Otol*, vol. 109, nr. 7, iul. 1997, pp. 657-661
12. Shetty A.K., Begue R.E. et al: "Lemierre's syndrome following mastoiditis" in *Infect Med.*, vol. 15, nr. 5, 1998, pp. 323-325
13. Auber A.E., Mancuso P.A.: "Lemierre syndrome: magnetic resonance imaging and computed tomographic appearance" in *Mil.Med.*, vol. 165, nr. 8, aug. 2000, pp. 638-640
14. Nakamura S., Sadoshima S. et al: "Internal jugular vein thrombosis Lemierre's syndrome; oropharyngeal infection with antibiotic and anticoagulation therapy - a case report" in *Angiology*, vol. 51, nr. 2, feb. 2000, pp. 173-177