



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA RITA GONÇALVES CORREIA

***O desafio diagnóstico e terapêutico de um caso de tuberculose
ganglionar primária multirresistente***

CASO CLÍNICO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSOR DOUTOR CARLOS ROBALO CORDEIRO
DR. PAULO CRAVO ROXO

FEVEREIRO/2020

O DESAFIO DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICO DE UM CASO DE TUBERCULOSE GANGLIONAR MULTIRRESISTENTE

Ana Rita Gonçalves Correia¹, Carlos Robalo Cordeiro^{2*}, Paulo Cravo Roxo³,
Lídia Marília Sousa Gomes⁴, João Pedro Pereira⁵

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Diretor da Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Diretor de Serviço de
Pneumologia do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra, Portugal

³ Médico Pneumologista, Diretor do Centro de Diagnóstico Pneumológico de Coimbra,
Portugal

⁴ Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra, Portugal

⁵ Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra, Portugal

* Autor correspondente:

Carlos Robalo Cordeiro

Faculdade de medicina da Universidade de
Coimbra
Azinhaga de Santa Comba, Celas
3000-548 Coimbra
E-mail: carlos.crobalo@gmail.com

Trabalho final do 6º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de
estudos do Mestrado Integrado em Medicina

Resumo

Introdução: A tuberculose ganglionar (TG) primária é uma patologia rara em países não-endêmicos de doença, contudo, o número de casos registados tem vindo a aumentar. O tratamento de TG multirresistente requer esquemas terapêuticos de longa duração, o que predispõe a ocorrência de potenciais efeitos adversos.

Caso Clínico: Doente do sexo feminino, diagnosticada com TG multirresistente por exame histológico e crescimento em cultura de *Mycobacterium tuberculosis* (MT) multirresistente. O tratamento foi complicado pela ocorrência de neuropatia óptica bilateral medicamentosa, no décimo quarto mês, e hepatite aguda tóxica medicamentosa, ao décimo oitavo mês, conduzindo ao cumprimento de apenas dezoito dos vinte meses de tratamento preconizados.

Conclusão: Apesar da TG primária ser uma patologia pouco frequente em países não endêmicos, a suspeita diagnóstica não deve ser descurada devido ao fluxo migratório populacional. A biópsia excisional é um método complementar de diagnóstico importante no contexto de TG, tendo neste caso permitido a realização do diagnóstico e a deteção de multirresistência. Os esquemas terapêuticos de tuberculose multirresistente são um desafio e conferem maior risco dada a sua elevada toxicidade e longa duração.

Palavras-chave:

Tuberculose ganglionar primária. Tuberculose multirresistente. Efeitos adversos. Antibacilares.

Abstract

Introduction: Primary ganglionic tuberculosis is a rare disease in non-endemic countries, however, the number of cases has been increasing. The treatment of multidrug-resistant tuberculosis requires long-term therapeutic regimens, which predisposes the occurrence of potential adverse effects.

Case Report: A female patient, diagnosed with multidrug-resistant tuberculosis by histological examination and growth in culture of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. The treatment was complicated by the occurrence of bilateral drug-induced optic neuropathy, in the month fourteenth, and drug-induced toxic hepatitis, in month eighteen, leading to the fulfillment of only eighteen of the twenty months of recommended treatment.

Conclusion: Although primary ganglionic tuberculosis is an uncommon pathology in non-endemic countries, this hypothesis of the diagnosis should not be overlooked due to the population migratory flow. Excisional biopsy is an important complementary diagnostic method in ganglionic tuberculosis. On the case reported it has allowed the diagnosis to be carried out and the detection of multidrug resistance. Therapeutic regimens for multidrug-resistant tuberculosis are a challenge and pose a greater risk due to their high toxicity and long duration.

Keywords:

Primary ganglionic tuberculosis. Multidrug-resistant tuberculosis. Adverse effects. Antibacillary.

Glossário de abreviaturas

AST/ALT – Aspartato aminotransferase / Alanina aminotransferase

BT/BD – Bilirrubina total/Bilirrubina direta

CAAF – Citologia aspirativa por agulha fina

CDP - Centro Diagnóstico Pneumológico

CHUC - Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

ECA- Enzima de conversão da angiotensina

FA – Fosfatase alcalina

HCM – Hemoglobina Corpuscular Média

HE - Hematoxilina-Eosina

IM - Intramuscular

LDH – Lactato desidrogenase

MT - *Mycobacterium tuberculosis*

PCR - *Polymerase chain reaction*

PCR- Proteína C reativa

RX – Radiografia

SU - Serviço de urgência

TAAN - Teste de amplificação ácidos nucleicos

TB-MDR - Tuberculose multirresistente

TC - tomografia computadorizada

TG – Tuberculose ganglionar

TOD - Toma observada diretamente

TP – Tempo protrombina

TSA – Teste sensibilidade antimicrobiana

VGM – Volume Globular Médio

WHO - World Health Organization

Introdução

A tuberculose continua a ser considerada um problema de saúde pública, figurando como a nona causa de morte a nível mundial em 2018 (1).

No ano de 2017, 19% dos casos de tuberculose em Portugal ocorreram em migrantes (2). A tuberculose extrapulmonar é cada vez mais relevante, representando 14% dos casos notificados em 2017 (2). É mais comum em mulheres jovens e imunodeprimidos, atingindo mais frequentemente a pleura e o sistema linfático extrapulmonar (3–5).

A tuberculose multirresistente (TB-MDR) é caracterizada pela resistência simultânea à isoniazida e à rifampicina (6,7). A sua incidência em Portugal tem vindo a diminuir, representando em 2017, 0,7% dos casos notificados (2). Segundo a World Health Organization (WHO) em 2019, o seu tratamento deve basear-se no uso de antibacilares de segunda linha, com esquema terapêutico individualizado e ajustado ao padrão de resistências, durante dezoito a vinte meses (8), sendo comum a ocorrência de efeitos adversos aos antibacilares usados (6–10).

Os autores descrevem o caso clínico de uma mulher, de 21 anos, diagnosticada com TG cervical primária multirresistente por biópsia ganglionar excisional com crescimento bacteriano em cultura e histologia compatível com TG. Ao décimo quarto mês de tratamento foi diagnosticada neuropatia óptica bilateral medicamentosa, e ao décimo oitavo mês uma hepatite aguda de etiologia tóxica medicamentosa, perfazendo apenas dezoito dos vinte meses de tratamento previstos.

Caso Clínico

Os autores apresentam o caso clínico de uma doente do sexo feminino, de 21 anos, de naturalidade guineense, que desde setembro de 2016 reside em Leiria, Portugal, após ter sido evacuada do país de origem por suspeita de leucemia linfóide aguda.

Nesse mesmo mês a doente recorreu ao serviço de urgência (SU) do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC), apresentando à admissão quadro de astenia, hipersudorese noturna, perda ponderal não quantificada e aparecimento de adenopatias submandibulares, com cerca de um ano de evolução. Negou tosse, hemoptises, dispneia ou toracalgia. Negava também anorexia, queixas geniturinárias ou gastrointestinais. Não apresentava antecedentes pessoais ou familiares relevantes e negava toma de medicação habitual. Desconhecia alergias medicamentosas. A doente residia com cinco pessoas, todas

elas saudáveis; não tinha animais domésticos; negava hábitos alcoólicos, tabágicos ou toxicómanos.

Ao exame objetivo apresentava-se consciente, colaborante e orientada no tempo e no espaço, com mucosas coradas e hidratadas, apirética e com sinais vitais normais para a idade, eupneica em ar ambiente, sem sinais de dificuldade respiratória. O murmúrio vesicular era audível simétrica e bilateralmente à auscultação pulmonar, verificando-se ausência de ruídos adventícios. Não se verificaram alterações à auscultação cardíaca nem ao restante exame físico, com exceção da região cervical, onde apresentava conglomerado adenopático cervical à esquerda, doloroso à palpação e com sinais inflamatórios, bem como uma massa inframandibular indolor pétreo. Sem outras adenopatias supraclaviculares ou axilares.

Do estudo analítico realizado no SU salientava-se uma anemia hipocrômica microcítica (hemoglobina 10.8 g/dl, VGM 72.9 fL, HCM 22.9 pg), leucocitose ($13.2 \times 10^9/L$) e ligeiro aumento da LDH e PCR (287 U/L, 5.57 mg/dl, respetivamente). As serologias dos vírus da imunodeficiência humana, hepatite B e C foram negativas. A radiografia torácica (Figura 1), a ecografia abdominal e o eletrocardiograma não apresentavam alterações. A ecografia cervical demonstrou “adenopatias submandibulares, jugocarotídeas e supraclaviculares esquerdas.”



Figura 1: Rx tórax realizado no SU, sem evidência de alterações parenquimatosas, hilares ou mediastínicas.

Perante este quadro a doente foi remetida à consulta externa de hematologia onde se repetiram as serologias anteriormente realizadas, que se mantiveram negativas, e se procedeu ao doseamento da ECA, com valor de 50 U/L (N: 8-52 U/L) e pesquisa de interferon gama que foi positivo, pelo teste *QUANTIFERON®-TB Gold*.

Um mês após a ida ao SU, foi realizada biópsia excisional de gânglio para estudo etiológico. A citometria de fluxo ganglionar excluiu linfoma de Hodking ou presença de imunoglobulinas monoclonais. O resultado histológico revelou “gânglio linfático com processo inflamatório

necrotizante granulomatoso, com células gigantes multinucleadas. Necrose com contorno geográfico, rodeada por paliçada de células histiocitárias/epitelióides. (...)” sendo atribuída como hipótese de diagnóstico “Linfadenite necrotizante de causa infecciosa” (Figuras 2 e 3). Ao exame cultural micobacteriológico identificou-se crescimento de MT *complex*.

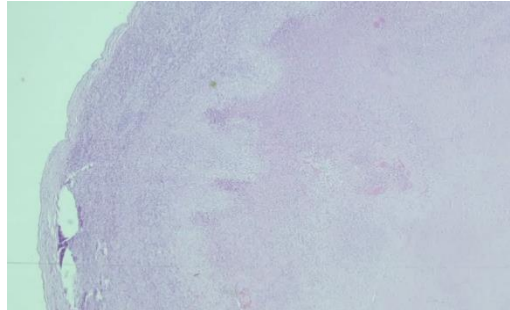


Figura 2: Resultado histológico de biópsia excisional ganglionar. Ampliação 40x, coloração HE. Gânglio linfático com distorção da arquitetura normal, com presença de granuloma com necrose com contorno geográfico.

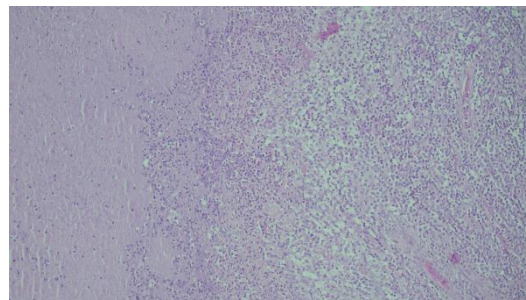


Figura 3: Resultado histológico de biópsia excisional ganglionar. Ampliação 100x, coloração HE. Granuloma com necrose delimitado por paliçada de células histiocitárias e linfócitos.

A doente foi enviada à consulta de doenças infecciosas tendo iniciado tratamento para TG primária com isoniazida 250 mg/dia, rifampicina 600 mg/dia, pirazinamida 1500mg/dia (Rifater® 5 comprimidos por dia), etambutol 1200 mg/dia e piridoxina 40 mg/dia, *per os*. Foi seguida mensalmente em consulta no Centro Diagnóstico Pneumológico (CDP) de Coimbra, reportando nos três primeiros meses de tratamento ligeira melhoria sintomatológica, com boa tolerância à medicação, mas sem noção da redução do tamanho das adenopatias.

Ao terceiro mês de tratamento, o teste de amplificação ácidos nucleicos (TAAN) por *Polymerase chain reaction* (PCR) detetou perfil mutacional para a isoniazida e rifampicina. Os resultados do teste sensibilidade antimicrobiana (TSA) realizado também revelaram resistência para os cinco antibacilares de primeira linha e etionamida. O esquema terapêutico foi modificado e ajustado ao perfil de resistências, passando a: pirazinamida 1750 mg/dia, moxifloxacina 400 mg/dia, etionamida 750 mg/dia, cicloserina 750 mg/dia e linezolid 600

mg/dia, *per os*, e amicacina 1,5 ml/dia, *im* (durante 4 primeiros meses) com indicação de duração de 20 meses, em regime de toma observada diretamente (TOD).

Após alteração do esquema terapêutico, a doente revelou-se assintomática, sem intolerância à medicação, com função hepática e renal normalizadas. Manteve monitorização das adenopatias com ecografias cervicais semestrais e tomografia computadorizada (TC) cervical anual.

Ao décimo quarto mês de tratamento a doente dirigiu-se ao SU do CHUC por diminuição súbita da acuidade visual (2/10 no olho direito e 1,2/10 no olho esquerdo), ficando internada para estudo no serviço de neurologia. Suspendeu-se o linezolid e a etionamida por suspeita de neuropatia óptica bilateral medicamentosa, mantendo-se apenas pirazinamida 1750 mg/dia, moxifloxacina 400 mg/dia, cicloserina 750 mg/dia, em regime TOD e foi adicionada cianocobalamina 0,2 mg/dia, cloridrato de piridoxina 200mg/dia, dissulfureto de tiamina 100mg/dia (neurobion® 1 comprimido por dia), *per os*. Dois meses após alteração da medicação verificou-se recuperação total da acuidade visual.

Devido a esta reação adversa, foi proposto esvaziamento ganglionar como terapêutica adjuvante, no entanto, o estudo comparativo das TC-cervicais realizadas anualmente demonstrou uma “diminuição das adenopatias cervicais em cerca de 30%”, deixando de haver indicação formal para esvaziamento ganglionar.

Aos dezoito meses de tratamento, a doente recorreu ao SU do CHUC por quadro de náuseas, vômitos, colúria e icterícia, com uma semana de evolução e agravamento progressivo. Foi internada com hepatite aguda, sem sinais de encefalopatia hepática (FA 167 U/L, AST/ALT 1191/982 U/L, BT/BD 269/155 mg/dl e TP 2.48 seg. e protrombinémia 39%), com suspensão imediata da terapêutica antibacilar. Após exclusão de outras causas, nomeadamente etiologia vírica, alcoólica, isquémica ou obstrutiva, autoimune e doenças metabólicas, foi estabelecido o diagnóstico de hepatite tóxica medicamentosa associada aos antibacilares, cumprindo apenas dezoito dos vinte meses de terapêutica antibacilar preconizada. Verificou-se normalização dos parâmetros de citocolestase e função hepática ao fim de vinte e um dias.

A doente manteve vigilância trimestral no CDP de Coimbra nos dois anos subsequentes, apresentando-se assintomática e verificando-se diminuição das adenopatias cervicais pré-existent na última ecografia cervical.

Discussão

A tuberculose é uma doença simuladora que pode surgir em qualquer órgão e/ou sistema, sendo a forma de transmissão mais frequente por aerossol. O MT, pode alojar-se

primariamente no pulmão e/ou disseminar por via hemática e linfática (4,11). Quando ocorre acometimento de tuberculose num local que não o pulmão, a doença designa-se tuberculose extrapulmonar. Caso não haja simultaneamente um foco pulmonar, o que ocorre em aproximadamente 60-80% dos casos de tuberculose extrapulmonar, esta designa-se de tuberculose extrapulmonar primária (3,4).

A linfadenite tuberculosa é mais comum no sexo feminino, entre os 20 a 39 anos (3,5,12,13). A existência de sintomas sistémicos em indivíduos imunocompetentes não é consistente na literatura, sendo a sua descrição mais comum em doentes imunocomprometidos (3,5,12,13). Os primeiros sinais de doença consistem no crescimento ganglionar lento, que pode variar de 3 semanas a 8 meses (12,13), podendo os gânglios atingir 8-10 cm de diâmetro (12). O atingimento cervical é o mais comum (45% a 79% dos casos) (12). Geralmente é unilateral, com atingimento de 1 a 3 gânglios em 85% dos casos (4,12).

O diagnóstico de TG é desafiante dada a sua apresentação clínica inespecífica e o vasto leque de diagnósticos diferenciais, de entre os quais adenites de etiologia bacteriana, micobacteriana, vírica e/ou fúngica, linfomas, toxoplasmose, sarcoidose, doença da arranhadela do gato, e doença de Castleman (5,12).

O exame cultural permanece o método *gold-standard* de diagnóstico de tuberculose, no entanto o seu resultado pode demorar entre 2-8 semanas a estar disponível (4,13). Ainda assim, um exame cultural negativo, não deve descartar a hipótese de TG, na presença de elevada suspeita clínica, uma vez que o crescimento em cultura ocorre apenas entre 10-69% dos casos, dependendo da técnica e condições de cultura usadas (13). A biópsia por excisão ganglionar continua a ser o procedimento de eleição para o diagnóstico definitivo de TG e apresenta maior sensibilidade do que citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) (5). No entanto, dado ser mais invasiva e dispendiosa esta técnica tem vindo a ser reservada para casos de elevada suspeição clínica em que a CAAF é negativa (3,5,12). No caso descrito, a confirmação diagnóstica foi conseguida através da identificação de MT em meio de cultura após biópsia excisional, o que acontece em 67-80% das culturas realizadas sob esta técnica (4).

Quando a cultura se revela negativa, o diagnóstico pode ser estabelecido por histologia, caso as características do tecido sejam altamente sugestivas de tuberculose, como no presente caso, em que se verificou a presença de granulomas com necrose central e células de Langhans (5,12). Outro método de diagnóstico de tuberculose ativa constitui a identificação de bacilos álcool-ácido resistentes com coloração de *Ziehl-Neelsen* em simultâneo com a deteção de MT por TAAN (5).

No presente caso, o TAAN detetou multirresistência simultânea à isoniazida e rifampicina.

Estas resistências também foram verificadas no TSA, que identificou resistência a outros antibacilares de primeira linha.

Não existe nenhum método *gold-standard* para a deteção de multirresistência, no entanto, ao contrário do TSA, os TAAN permitem determinar quais as mutações que conferem resistências (6). Apesar das taxas de resistência se estarem a revelar crescentes a nível mundial, estes testes ainda não se encontram amplamente disponíveis (6,7).

O princípio terapêutico do tratamento de TG é sobreponível ao tratamento de tuberculose pulmonar, diferindo eventualmente na duração da fase de manutenção (2 meses isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol + 4-7 meses isoniazida e rifampicina) (4,10,12). No entanto, perante uma TB-MDR, o tratamento é de difícil gestão dado que os fármacos de segunda linha são mais tóxicos e menos eficazes contra o MT, sendo consequentemente o tratamento mais prolongado (6,7). Desta forma, o esquema terapêutico, em países não-endémicos, como Portugal, é geralmente individualizado e adaptado às resistências encontradas, devendo, ainda assim, garantir o uso de 4 a 6 antibacilares dos grupos recomendados pela WHO, durante, dezoito a vinte meses após conversão cultural, sob regime TOD (4,6–8,10).

À data da elaboração do esquema terapêutico da doente a WHO subdividia os antibacilares de segunda linha em cinco grupos diferentes, com base na eficácia e segurança (6), sendo que o esquema elaborado devia conter: um agente do grupo 1 onde se incluem os antibacilares orais de primeira linha; um agente injectável, pertencente ao grupo 2, durante pelo menos 6 meses após conversão cultural; a moxifloxacina ou levofloxacina pertencente ao grupo 3 das fluoroquinolonas, (não sendo indicado usar a ciprofloxacina); pelo menos dois agentes bacteriostáticos orais figurantes do grupo 4 e pelo menos um (ou mais no caso de não estar garantido o uso de quatro a seis antibacilares dos grupos 2-4) agente do grupo 5, onde se incluem os fármacos com eficácia ou segurança limitada a longo prazo (6,7,9). No presente caso clínico, o esquema terapêutico foi adaptado ao perfil de resistências da doente, preconizando-se vinte meses de tratamento.

O esvaziamento ganglionar, apesar de eficaz, é geralmente reservado para casos refratários a terapêutica antibacilar ou em situações que se pretenda redução da duração do tratamento, alívio sintomático ou resolução de complicações (4,12,13).

A vigilância do doente deve ser regular, com avaliação analítica da função renal e hepática no momento do diagnóstico, às duas semanas de tratamento e posteriormente de dois em dois meses (6,9,10). A função tireóideia também deve ser vigiada, pelo menos, trimestralmente (6,9,10). Na TG não está preconizada a repetição da CAAF/biópsia para verificar a conversão das culturas, sendo a resposta à terapêutica avaliada pela melhoria clínica e ecográfica das

adenopatias (4).

Ainda que os efeitos adversos *minor* decorrentes do tratamento sejam frequentes, os efeitos adversos graves, como os reportados neste caso, raramente ocorrem. Do esquema terapêutico realizado sabe-se que todos os antibacilares podiam causar efeitos adversos. A neuropatia óptica bilateral medicamentosa está documentada com a toma de etionamida e/ou linezolid (6,10), o que motivou a sua suspensão perante a diminuição súbita da acuidade visual apresentada pela doente, com posterior recuperação completa.

Apesar dos valores das transaminases se terem mantido dentro da normalidade, a doente desenvolveu hepatite aguda tóxica medicamentosa com alteração da função hepática. Dada a administração simultânea de múltiplos antibacilares e a longa duração do tratamento, assumiu-se etiologia tóxica medicamentosa após exclusão de outras causas de hepatite aguda. Uma vez que já tinham sido cumpridos dezoito meses de tratamento e atendendo à gravidade do episódio, optou-se por suspender o tratamento, mantendo vigilância clínica e ecográfica.

Conclusão

O interesse do presente caso clínico surge do conjunto de características infrequentes que o diferenciam. A TG primária é mais comum em áreas endêmicas de tuberculose, no entanto a crescente migração populacional obriga a uma elevada suspeição clínica em países de baixa incidência.

Neste caso clínico realça-se a importância realização de biópsia excisional que permitiu obtenção de diagnóstico definitivo por histologia e cultura com consequente realização de TSA, bem como identificação de mutações por TAAN.

A necessidade de recurso a antibióticos de segunda linha em contexto de multirresistência deve alertar para uma maior probabilidade de ocorrência de efeitos adversos graves, destacando-se a importância de uma vigilância regular.

Consentimento

O consentimento informado foi obtido e encontra-se no Anexo I.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Doutor Carlos Robalo Cordeiro, pela disponibilidade e ajuda na elaboração deste trabalho.

Aos coorientadores Dr. Paulo Cravo Roxo, Dr^a Lúcia Gomes e Dr. João Pedro Pereira, pelas imprescindíveis leituras, correções e conselhos ao longo destes meses, sempre com enorme empatia.

À minha família, pela união familiar, e por ao longo dos anos serem o suporte da minha educação e darem asas aos meus sonhos.

Às minhas amigas e companheiras de curso, por partilharmos juntas, ao longo de seis anos, as angústias e as vitórias.

Ao Gastão, pelo carinho, presença, admiração e motivação de todas as horas.

Referências bibliográficas

1. Kelly A. Tuberculosis. *Nursing Clinics North America*. 2019; 54(2):193–205.
2. Ministério da Saúde. *Tuberculose Em Portugal*. Lisboa; 2018.
3. Pina J. *A TUBERCULOSE NA VIRAGEM DO MILÉNIO*. Lisboa: LIDEL; 2000. 600 p.
4. Matos ASC. *Tuberculose ganglionar*. Coimbra, Universidade de Coimbra; 2013.
5. Handa U, Mundi I, Mohan S. Nodal tuberculosis revisited: A review. *J Infect Dev Ctries*. 2012; 6(1): 6–12.
6. Seung KJ, Keshavjee S, Rich ML. Drug-Resistant Tuberculosis. *CSH Perspect*. 2015;1–20.
7. Gomes C. *As 17 recomendações para a gestão da tuberculose multirresistente*. Lisboa; 2011.
8. Sharma SK, Dheda K. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Vol. 149, *Indian Journal of Medical Research*. Geneva; 2019.
9. Coelho E, Maria D, Alexandre F. *Mozambique MDR TB Guidelines*. Ministério da Saúde. Lisboa; 2009.
10. Antunes A, Carvalho A, Gonçalves A, Ferreira B, Ribeiro C, dos Santos C, et al. *Manual de tuberculose e micobactérias não tuberculosas*. Programa Nacional para a Tuberculose. Lisboa; 2015.
11. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *Lancet*. 2019; 393(10181): 1642–56.
12. Fontanilla JM, Barnes A, Von Reyn CF. Current diagnosis and management of peripheral tuberculous Lymphadenitis. *Clin Infect Dis*. 2011; 53(6): 555–62.
13. Deveci HS. Diagnostic Challenges in Cervical Tuberculous Lymphadenitis: a review. *North Clin Istanbul*. 2016; 3(2): 150–5.

Anexo I
Consentimento Informado