



Sinal do halo: achados de TCAR em 85 pacientes

Giordano Rafael Tronco Alves¹, Edson Marchiori¹, Klaus Irion², Carlos Schuler Nin³, Guilherme Watte³, Alessandro Comarú Pasqualotto³, Luiz Carlos Severo³, Bruno Hochhegger^{1,3}

1. Programa de Pós-Graduação em Medicina (Radiologia), Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
2. Radiology Department, Liverpool Heart and Chest Hospital, Liverpool, United Kingdom.
3. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Recebido: 28 fevereiro 2016.

Aprovado: 21 julho 2016.

Trabalho realizado na Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: O sinal do halo consiste em uma área de opacidade em vidro fosco ao redor de lesões pulmonares em imagens de TC de tórax. Pacientes imunocompetentes e imunodeprimidos foram comparados quanto a características do sinal do halo a fim de identificar as de maior valor diagnóstico. **Métodos:** Estudo retrospectivo de tomografias realizadas em sete centros entre janeiro de 2011 e maio de 2015. Os pacientes foram classificados de acordo com seu estado imunológico. Dois radiologistas torácicos analisaram os exames a fim de determinar o número de lesões e sua distribuição, tamanho e contorno, bem como a espessura do halo e quaisquer outros achados associados. **Resultados:** Dos 85 pacientes avaliados, 53 eram imunocompetentes e 32 eram imunodeprimidos. Dos 53 pacientes imunocompetentes, 34 (64%) receberam diagnóstico de neoplasia primária. Dos 32 pacientes imunodeprimidos, 25 (78%) receberam diagnóstico de aspergilose. Lesões múltiplas e distribuídas aleatoriamente foram mais comuns nos imunodeprimidos do que nos imunocompetentes ($p < 0,001$ para ambas). A espessura do halo foi maior nos imunodeprimidos ($p < 0,05$). **Conclusões:** As etiologias do sinal do halo em pacientes imunocompetentes são bastante diferentes das observadas em pacientes imunodeprimidos. Embora halos mais espessos ocorram mais provavelmente em pacientes com doenças infecciosas, o número e a distribuição das lesões também devem ser levados em conta na avaliação de pacientes que apresentem o sinal do halo.

Descritores: Tomografia computadorizada por raios X; Aspergilose; Neoplasias pulmonares.

INTRODUÇÃO

O sinal do halo tomográfico consiste em uma área de opacidade em vidro fosco ao redor de um nódulo ou massa pulmonar.⁽¹⁾ O sinal do halo foi descrito pela primeira vez em 1985 por Kuhlman et al., que analisaram imagens de TC de tórax de nove pacientes com leucemia aguda que apresentaram aspergilose pulmonar invasiva.⁽²⁾ Desde então — e apesar de sua infrequência — o sinal do halo já foi relacionado com diversas doenças.^(3,4) Sua fisiopatologia geralmente envolve um dos seguintes mecanismos: hemorragia, inflamação ou crescimento neoplásico.⁽⁵⁾

A maioria das informações disponíveis sobre o sinal do halo é derivada de pacientes com doenças pré-existentes. No entanto, há dados limitados sobre sua possível utilidade em prever o diagnóstico final (ou grupo diagnóstico, por exemplo, infecção ou doença maligna). Portanto, o objetivo do presente estudo foi determinar o valor diagnóstico do sinal do halo por meio da análise de relações entre medidas tomográficas e estado imunológico em uma coorte de pacientes com o sinal do halo tomográfico.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo multicêntrico de imagens de TC obtidas entre janeiro de 2010 e maio de

2014 em pacientes de sete centros terciários no sul do Brasil, onde doenças granulomatosas são endêmicas. Os exames foram selecionados por meio de buscas nos sistemas de arquivamento e distribuição de imagens (PACSs, do inglês *picture archiving and communication systems*) de todas as instituições participantes com os termos "halo" e "halo sign", além das seguintes combinações de termos: "ground-glass" + "nodule"; "nodule" + "surround"; "nodule" + "periphery" e "ground-glass" + "periphery". O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (Protocolo n. 243.155). Em virtude da natureza retrospectiva do estudo, o consentimento livre e esclarecido foi dispensado.

Um radiologista geral analisou os arquivos recuperados dos PACSs a fim de confirmar a presença do sinal do halo. Os prontuários médicos foram analisados a fim de determinar o estado imunológico dos pacientes. Para o presente estudo, foram considerados imunodeprimidos os pacientes com AIDS, qualquer forma de imunodeficiência congênita ou história recente (≤ 2 meses) de quimioterapia, radioterapia ou diminuição da contagem de leucócitos [linfopenia (contagem absoluta de linfócitos $\leq 1,0 \times 10^9$ l) ou neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos $\leq 1,5 \times 10^9$ l)].^(6,7) Todos os demais pacientes foram considerados imunocompetentes. Caso o diagnóstico

Endereço para correspondência:

Rafael Tronco Alves. Avenida Roraima, 1000, CEP 97105-900, Santa Maria, RS, Brasil.
Tel.: 55 55 9729-1990. E-mail: grtalves@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

final não tivesse sido estabelecido até o momento da análise dos prontuários médicos, os pacientes eram acompanhados até que se chegasse ao diagnóstico definitivo, com confirmação sorológica, histológica ou microbiológica. Houve diferenças entre as instituições participantes no tocante à amostragem histológica, a qual incluiu biópsia transtorácica, toracotomia videoassistida e toracotomia aberta. Embora os testes sorológicos e microbiológicos tenham sido realizados em conformidade com as diretrizes correspondentes (atualizadas), sua realização dependeu do quadro clínico dos pacientes.

Todas as tomografias foram realizadas com tomógrafos com no mínimo 16 fileiras de detectores, com os seguintes parâmetros de aquisição: espessura dos cortes tomográficos, $\leq 1,25$ mm; tempo de rotação, 0,5 s; voltagem, 120 kV; corrente elétrica, 150-400 mA. O controle automático de exposição foi habilitado. Todos os exames foram realizados sem contraste.

Para cada exame, foram registrados o número de lesões, bem como seu contorno (regular vs. irregular), tamanho e distribuição, além de quaisquer outros achados associados. Os critérios para os achados tomográficos foram os definidos no Glossário de Termos da Sociedade Fleischner.⁽¹⁾ A definição de nódulo foi uma opacidade arredondada ou irregular bem ou mal definida com diâmetro ≤ 3 cm. No tocante ao tamanho, linfonodos mediastinais e hilares variam de resolução inferior à capacidade de detecção da TC a 10 mm. A definição de cavidade foi um espaço cheio de gás, visto como uma transparência ou área de baixa atenuação dentro de uma consolidação, massa ou nódulo pulmonar. O padrão de árvore em brotamento refere-se a estruturas ramificadas centrolobulares que se assemelham a uma árvore brotando. A definição de opacidades em vidro fosco foi áreas nebulosas de aumento de opacidade ou atenuação sem obscurecimento dos vasos subjacentes. A definição de consolidação foi opacificação homogênea do parênquima com obscurecimento dos vasos subjacentes. As anormalidades foram divididas em anormalidades localizadas nos lobos superiores, anormalidades localizadas nos lobos inferiores e anormalidades distribuídas aleatoriamente.

As imagens de TC foram analisadas independentemente em ordem aleatória por dois radiologistas torácicos com mais de 10 anos de experiência e alheios das informações clínicas sobre os pacientes. Em seguida, os dois radiologistas supracitados e um terceiro radiologista torácico (com mais de 40 anos de experiência) juntos analisaram as imagens a fim de tomar uma decisão consensual final. Os nódulos e halos foram medidos em seu maior diâmetro em imagens de TC axial com janela para o pulmão.

Para o armazenamento de dados e análise descritiva, foi usado o programa Microsoft Excel; para correlações, foi usado o programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). O teste do qui-quadrado foi usado para as variáveis qualitativas. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para determinar se os dados quantitativos

apresentavam distribuição normal. Para as variáveis paramétricas, foi usado o teste t de Student. Para as variáveis não paramétricas, foi usado o teste U de Mann-Whitney. Todos os testes foram bicaudais, e o nível de significância adotado foi de 0,05 para todos.

RESULTADOS

Dos 20.210 exames tomográficos recuperados dos PACSs dos centros participantes, 85 casos (0,42%) foram selecionados para inclusão no presente estudo. Dos 85 pacientes, 46 eram do gênero masculino. Além disso, 32 foram considerados imunodeprimidos no momento do exame tomográfico, e 53 eram imunocompetentes. Destes, 34 (64%) receberam diagnóstico de doença maligna primária; dos 34, 24 apresentaram adenocarcinoma confirmado histopatologicamente. Dos 32 pacientes considerados imunodeprimidos, 25 (78%) apresentaram achados que sugeriam a presença de aspergilose invasiva (resultados positivos no exame micológico direto ou achados histológicos). Todos menos um dos pacientes imunodeprimidos com aspergilose invasiva apresentaram neutropenia. Além disso, 7 dos 25 receberam diagnóstico de doença fúngica invasiva comprovada (com base nos resultados de cultura de espécimes e achados radiológicos), e 18 receberam diagnóstico de aspergilose invasiva provável (com base em estudos microbiológicos positivos e achados radiológicos).⁽⁸⁾ Outras causas do sinal do halo tomográfico foram metástases, doenças linfoproliferativas, tuberculose, plasmocitoma, pneumonia estafilocócica, actinomicose, criptococose e histiocitose. A Tabela 1 e a Figura 1 mostram as frequências desses diagnósticos nos dois grupos estudados.

O número e a distribuição das lesões nas imagens de TC variaram significativamente de acordo com o estado imunológico dos pacientes; os pacientes

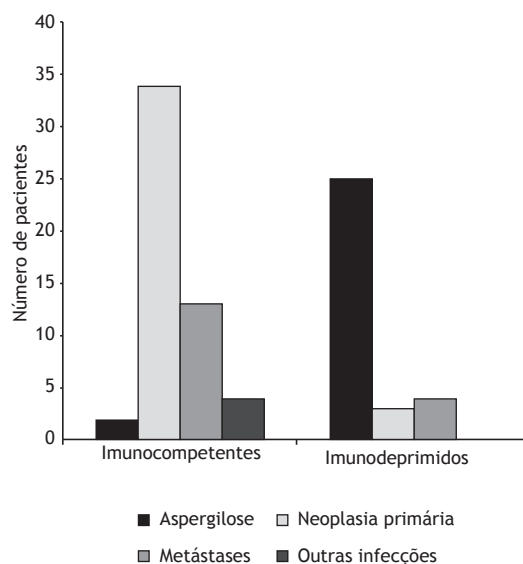


Figura 1. Gráfico de barras mostrando o diagnóstico final em pacientes imunocompetentes e imunodeprimidos com o sinal do halo tomográfico.

Tabela 1. Etiologia do sinal do halo tomográfico de acordo com o estado imunológico dos pacientes.^a

Variável	Pacientes imunocompetentes (n = 53)	Pacientes imunodeprimidos (n = 32)
Neoplasia primária	34 (64)	-
Aspergilose invasiva	-	25 (78)
Metástases	13 (25,0)	2 (6,3)
Doenças linfoproliferativas	-	3 (9,4)
Tuberculose	2 (3,8)	-
Plasmocitoma	-	2 (6,3)
Pneumonia estafilocócica	1 (1,8)	-
Actinomicose	1 (1,8)	-
Criptococose	1 (1,8)	-
Histiocitose	1 (1,8)	-

^aDados apresentados em forma de n (%).**Tabela 2.** Dados demográficos e achados tomográficos de acordo com o estado imunológico dos pacientes.^a

	Total	Pacientes imunocompetentes (n = 53)	Pacientes imunodeprimidos (n = 32)	p
Dados demográficos				
Gênero masculino ^b	46 (54)	29 (55)	17 (53)	0,887
Idade, anos	53 ± 17	55 ± 14	48 ± 21	0,135
Achados tomográficos				
Número de nódulos ^c	3 (1-16)	2 (1-15)	5 (1-16)	< 0,001
1 ^b	41 (48)	38 (72)	3 (9)	< 0,001
> 1 ^b	44 (52)	15 (28)	29 (91)	
Contorno do nódulo^{b,*}				
Regular	46 (54)	31 (58)	15 (47)	0,298
Irregular	39 (46)	22 (42)	17 (53)	
Tamanho do nódulo, mm[†]				
Nódulo solitário	25 ± 13	26 ± 14	16 ± 9	0,231
Maior nódulo	16 ± 8	12 ± 8	19 ± 7	0,805
Menor nódulo	6 ± 3	6 ± 4	5 ± 2	0,007
Espessura do halo, mm[†]				
Nódulo solitário	7 ± 3	7 ± 3	5 ± 1	0,299
Maior nódulo	8 ± 4	5 ± 2	9 ± 4	0,001
Menor nódulo	5 ± 1	3 ± 1	5 ± 1	0,002
Distribuição das lesões^b				
Aleatória	47 (55)	15 (28)	28 (91)	< 0,001
Lobo superior	23 (27)	23 (44)	1 (3)	< 0,001
Lobo inferior	15 (18)	15 (28)	2 (6)	0,003
Achados associados^b				
Consolidação	5 (63)	-	5 (100)	0,016
Padrão de árvore em brotamento	2 (25)	2 (67)	-	
Nódulos escavados	1 (12)	1 (33)	-	
Confirmação diagnóstica (n = 105)^{b,†}				
Sorológica	30 (30)	4 (7)	26 (53)	< 0,001
Microbiológica	22 (20)	2 (4)	20 (41)	< 0,001
Histológica	53 (50)	50 (89)	3 (6)	< 0,001

^aDados apresentados em forma de média ± dp, exceto onde indicado. ^bDados apresentados em forma de n (%).^cDados apresentados em forma de mediana (variação). *Nódulos com sinal do halo periférico. [†]Em pacientes com múltiplas lesões, os dados referentes às maiores e menores lesões são apresentados separadamente. [‡]O número de confirmações diagnósticas excede o de casos porque alguns diagnósticos foram confirmados por mais de um método.

imunodeprimidos tenderam a apresentar lesões múltiplas distribuídas aleatoriamente (Tabela 2). Em casos de lesões múltiplas, a espessura do halo tendeu

a ser maior (≥ 9 mm) nos imunodeprimidos ($p < 0,05$; Figura 2); o mesmo não ocorreu em casos de lesões únicas ($p = 0,299$).

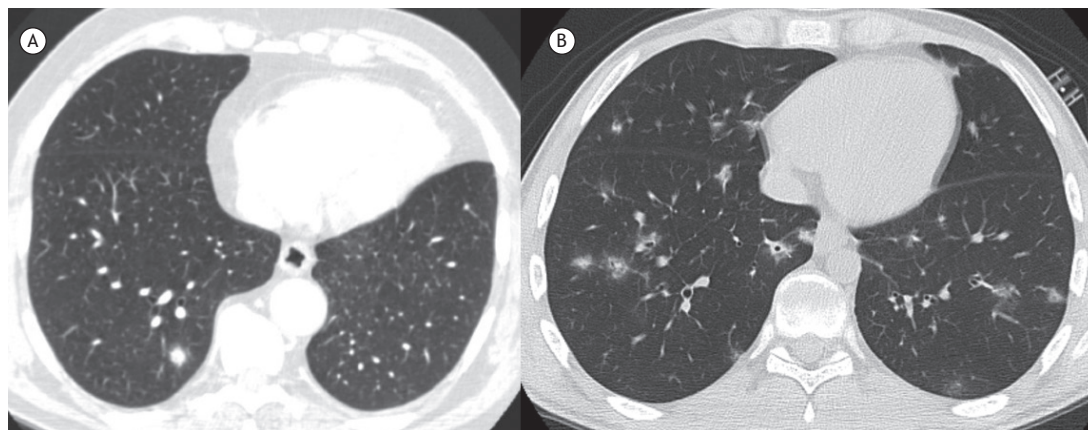


Figura 2. Em A, TC axial do tórax de um paciente imunocompetente assintomático de 54 anos de idade mostrando um nódulo pulmonar no lobo inferior direito rodeado de áreas de opacidade em vidro fosco (o sinal do halo tomográfico); o diagnóstico final foi de adenocarcinoma primário. Em B, TC axial do tórax de um paciente imunodeprimido de 19 anos de idade mostrando múltiplos nódulos pulmonares distribuídos aleatoriamente e rodeados de opacidades em vidro fosco (o sinal do halo tomográfico); o diagnóstico final foi de aspergilose.

DISCUSSÃO

O presente estudo retrospectivo revelou dez etiologias diferentes do sinal do halo tomográfico em 85 indivíduos. Segundo relatos, achados anatomopatológicos de células tumorais, infiltrados inflamatórios e, mais comumente, hemorragia alveolar são os responsáveis pelas opacidades em vidro fosco ao redor de lesões pulmonares em imagens de TC.^(4,9) Embora o sinal do halo tenha sido causalmente relacionado com numerosas outras doenças, sua presença geralmente mais ajuda que atrapalha.⁽⁹⁾ Estudos com pacientes imunodeprimidos confirmaram o valor diagnóstico do sinal do halo, demonstrando que sua especificidade aumenta à medida que o estado imunológico do paciente se deteriora.^(10,11) No entanto, a maioria das evidências disponíveis consiste em dados descritivos. Até onde sabemos, o presente estudo foi o primeiro a abordar as correlações entre o sinal do halo e o estado imunológico dos pacientes. Além disso, nosso estudo demonstrou que halos mais espessos estão relacionados com doenças infecciosas, ao passo que halos mais finos estão relacionados com doenças neoplásicas. Em conformidade com os resultados de estudos anteriores, os resultados do presente estudo mostraram que adenocarcinoma e aspergilose pulmonar foram as doenças mais comumente relacionadas com o sinal do halo em pacientes imunocompetentes e imunodeprimidos, respectivamente.^(4,12) Em casos de múltiplos nódulos pulmonares, a espessura do halo tendeu a ser maior em pacientes imunodeprimidos que em pacientes imunocompetentes. Esse achado é coerente com os de um estudo que investigou características do sinal do halo invertido, no qual se observou relação entre um aro de maior espessura e infecção fúngica invasiva.⁽¹³⁾ Não se pode concluir o mesmo a respeito de nódulos solitários, possivelmente em virtude do número estatisticamente insuficiente de lesões únicas nos pacientes imunodeprimidos (isto é, apenas três).

De acordo com Gao et al., as relações entre nódulos pulmonares em vidro fosco e vasos sanguíneos

adjacentes podem ajudar a estabelecer o diagnóstico final com base na presença e no grau de distorção vascular.⁽¹⁴⁾ Isso é particularmente relevante para pacientes imunocompetentes que apresentem o sinal do halo tomográfico. No presente estudo, a etiologia neoplásica foi mais comum nos pacientes imunocompetentes do que nos imunodeprimidos. No entanto, dada a espessura reduzida do halo naqueles e a variedade de possíveis mecanismos fisiopatológicos subjacentes ao sinal do halo, mais estudos são necessários para determinar se essa correlação pode ser extrapolada para áreas menores de opacidades em vidro fosco.

Nosso estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar, a natureza retrospectiva do estudo aumenta a probabilidade de que imprecisões nos prontuários médicos tenham afetado os resultados. Em segundo lugar, o tamanho relativamente pequeno da amostra não nos permitiu realizar uma análise de covariância para determinar a contribuição conjunta de características do sinal do halo à previsão do diagnóstico final. Em terceiro lugar, alterações dinâmicas observadas na avaliação em longo prazo da aparência do sinal do halo, particularmente em casos de doenças infecciosas, podem ter afetado alguns de nossos resultados. Finalmente, é possível que a definição de imunodepressão usada em nosso estudo não esteja de acordo com as constantes melhoras na toxicidade da quimioterapia e radioterapia; no entanto, essa definição foi adotada para fins de pesquisa apenas, e muitos outros parâmetros clínicos devem ser levados em conta em um cenário mais prático.

Em suma, nossos achados são coerentes com os dados disponíveis a respeito das etiologias do sinal do halo tomográfico em pacientes imunocompetentes e imunodeprimidos. Dadas as diferenças entre esses dois grupos de pacientes quanto à apresentação radiológica, uma avaliação adequada das características do sinal do halo pode ser útil à investigação clínica. O diagnóstico de neoplasia primária parece ser comum em pacientes imunocompetentes, assim como o de aspergilose

invasiva em pacientes imunodeprimidos. Halos mais espessos estão relacionados com doenças infecciosas, ao passo que halos mais finos estão relacionados

com doenças neoplásicas; o número de lesões e sua distribuição também devem ser levados em conta, pois podem prever o diagnóstico final.

REFERÊNCIAS

- Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697-722. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2462070712>
- Kuhlman JE, Fishman EK, Siegelman SS. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: characteristic findings on CT, the CT halo sign, and the role of CT in early diagnosis. *Radiology*. 1985;157(3):611-4. <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.157.3.3864189>
- Lee YR, Choi YW, Lee KJ, Jeon SC, Park CK, Heo JN. CT halo sign: the spectrum of pulmonary diseases. *Br J Radiol*. 2005;78(933):862-5. <http://dx.doi.org/10.1259/bjr/77712845>
- Kim Y, Lee KS, Jung KJ, Han J, Kim JS, Suh JS. Halo sign on high resolution CT: findings in spectrum of pulmonary diseases with pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr*. 1999;23(4):622-6.
- Parrón M, Torres I, Pardo M, Morales C, Navarro M, Martínez-Schmizcraft M. The halo sign in computed tomography images: differential diagnosis and correlation with pathology findings [Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(7):386-92. [http://dx.doi.org/10.1016/S0300-2896\(08\)70453-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-2896(08)70453-8)
- Ng WL, Chu CM, Wu AK, Cheng VC, Yuen KY. Lymphopenia at presentation is associated with increased risk of infections in patients with systemic lupus erythematosus. *QJM*. 2006;99(1):37-47. <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hci155>
- Valent P. Low blood counts: immune mediated, idiopathic, or myelodysplasia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:485-91. <http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2012.1.485>
- De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008;46(12):1813-21. <http://dx.doi.org/10.1086/588660>
- Pinto PS. The CT Halo Sign. *Radiology*. 2004;230(1):109-10. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2301020649>
- Escuissato DL, Gasparetto EL, Marchiori E, Rocha Gde M, Inoue C, Pasquini R, et al. Pulmonary infections after bone marrow transplantation: high-resolution CT findings in 111 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;185(3):608-15. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.185.3.01850608>
- Blum U, Windfuhr M, Buitrago-Tellez C, Sigmund G, Herbst EW, Langer M. Invasive pulmonary aspergillosis. MRI, CT, and plain radiographic findings and their contribution for early diagnosis. *Chest*. 1994;106(4):1156-61. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.106.4.1156>
- Gaeta M, Blandino A, Scribano E, Minutoli F, Volta S, Pandolfo I. Computed tomography halo sign in pulmonary nodules: frequency and diagnostic value. *J Thorac Imaging*. 1999;14(2):109-13.
- Marchiori E, Marom EM, Zanetti G, Hochhegger B, Irion KL, Godoy MC. Reversed halo sign in invasive fungal infections: criteria for differentiation from organizing pneumonia. *Chest*. 2012;142(6):1469-73. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-0114>
- Gao F, Li M, Ge X, Zheng X, Ren Q, Chen Y, et al. Multi-detector spiral CT study of the relationships between pulmonary ground-glass nodules and blood vessels. *Eur Radiol*. 2013;23(12):3271-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-013-2954-3>