

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA NA AVALIAÇÃO DA ASPERGILOSE PULMONAR ANGIOINVASIVA EM PACIENTES COM LEUCEMIA AGUDA*

Renata Carneiro Leão¹, Edson Marchiori², Rosana Rodrigues³, Arthur Soares Souza Jr.⁴, Emerson L. Gasparetto⁵, Dante L. Escuissato⁶

Resumo **OBJETIVO:** O objetivo deste trabalho foi avaliar os principais achados na tomografia computadorizada de pacientes portadores de leucemia aguda complicada com aspergilose pulmonar angioinvasiva. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Foram estudadas, retrospectivamente, as tomografias computadorizadas de 19 pacientes, avaliando-se a presença de consolidações, nódulos e massas, com ou sem sinal do halo, escavação e sinal do crescente aéreo. **RESULTADOS:** Áreas de consolidação foram o achado mais comum, ocorrendo em 12 dos 19 casos. A maioria delas apresentou o sinal do halo, enquanto escavação foi encontrada em 5 dos 12 casos com consolidações, sendo um deles com sinal do crescente aéreo. Nódulos e massas ocorreram em, respectivamente, seis e quatro casos, a maioria com sinal do halo. Escavação foi encontrada em apenas um caso de massa. Outros achados observados foram pavimentação em mosaico (dois casos), áreas de vidro fosco esparsas (três casos) e envolvimento pleural (sete casos), sob a forma de derrame ou espessamento. **CONCLUSÃO:** Áreas de consolidação, massas ou nódulo, mesmo solitário, com sinal do halo, quando vistos na tomografia computadorizada em um contexto clínico apropriado, são altamente sugestivos de aspergilose angioinvasiva.

Unitermos: Aspergilose pulmonar angioinvasiva; Leucemia aguda; Tomografia computadorizada.

Abstract *Computed tomography in the assessment of angioinvasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia.*

OBJECTIVE: The aim of this study was to evaluate the main findings of computed tomography in patients presenting acute leukemia complicated by angioinvasive aspergillosis. **MATERIALS AND METHODS:** Computed tomography images of 19 patients were retrospectively studied for the presence of consolidations, nodules and masses, with or without presentation of halo sign, cavitation and air crescent sign. **RESULTS:** Consolidation was the most frequent finding, occurring in 12 of the 19 cases, most of them presenting the halo sign; cavitation was found in 5 of 12 cases, one of them with air crescent sign. Nodules and masses occurred respectively in six and four cases, most of them with halo sign. Cavitation was found in only one case of mass. Other findings observed were: crazy-paving pattern (two cases), patchy areas of ground-glass attenuation opacity (three cases) and pleural involvement (seven cases) under the form of effusion or thickening. **CONCLUSION:** Areas of consolidation, mass or nodule, even a solitary one, presenting halo sign on CT images evaluated in an appropriate clinical context are highly suggestive of angioinvasive aspergillosis.

Keywords: Angioinvasive pulmonary aspergillosis; Acute leukemia; Computed tomography.

INTRODUÇÃO

A aspergilose pulmonar é uma infecção micótica causada por espécies de *Aspergillus*, usualmente o *A. fumigatus*, que tem como formas principais de apresentação a aspergilose broncopulmonar alérgica e a pneumonite por hipersensibilidade, que são as formas mais comuns de reação de hipersensibilidade ao *Aspergillus*, o aspergiloma, a aspergilose semi-invasiva e a aspergilose invasiva. Ela é caracterizada por um espectro de achados clínicos e radiológicos que estão diretamente relacionados ao estado imune do hospedeiro ou à presença de doença pulmonar estrutural⁽¹⁻³⁾.

A forma invasiva ocorre primariamente em indivíduos profundamente imunocomprometidos, especialmente em pacientes com doença hematológica maligna, mais comumente a leucemia aguda. Há duas formas da aspergilose pulmonar invasiva — a broncoinvasiva e a angioinvasiva — que se assemelham muito clinicamente, mas têm aspectos radiológicos e histológicos distintos. A forma angioinvasiva é a mais comum⁽⁴⁻⁶⁾.

A tomografia computadorizada (TC), e especialmente a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR), têm sido utilizadas sistematicamente no auxílio ao diagnóstico precoce da aspergilose angio-

* Trabalho realizado no Serviço de Radiodiagnóstico do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ.

1. Médica Radiologista das Clínicas Luiz Felipe Mattoso, IRM e Centro de Mastologia do Rio de Janeiro.

2. Professor Titular de Radiologia da Universidade Federal Fluminense, Coordenador Adjunto do Curso de Pós-Graduação em Radiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

3. Médica Radiologista do Serviço de Radiodiagnóstico do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro e da Clínica Lab's.

4. Professor Adjunto de Radiologia da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, SP.

5. Professor Adjunto de Radiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

6. Professor Assistente de Radiologia da Universidade Federal do Paraná.

Endereço para correspondência: Prof. Dr. Edson Marchiori. Rua Thomaz Cameron, 438, Valparaíso. Petrópolis, RJ, 25685-120. E-mail: edmarchiori@bol.com.br

Recebido para publicação em 11/1/2006. Aceito, após revisão, em 30/1/2006.

invasiva (AAI), permitindo assim um tratamento antifúngico efetivo com conseqüente melhora do prognóstico⁽⁷⁻⁹⁾.

O achado radiológico mais importante é o sinal do halo, caracterizado por um halo de atenuação em vidro fosco ao redor do nódulo, massa ou consolidação, que é altamente indicativo de AAI e ocorre apenas precocemente no curso da doença, ou seja, durante o período neutropênico. A escavação freqüentemente se desenvolve posteriormente, durante o período de recuperação imunológica^(4,10-13).

O objetivo deste trabalho foi avaliar os principais aspectos encontrados na TC de 19 pacientes portadores de leucemia aguda com aspergilose pulmonar na sua forma angioinvasiva.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram revisadas, retrospectivamente, 19 tomografias de tórax de pacientes com leucemia aguda, com o diagnóstico de aspergilose pulmonar angioinvasiva compro-

vado por exames anatomopatológicos, por correlação clínico-radiológica ou por resposta terapêutica adequada. Estes casos foram reunidos aleatoriamente dos arquivos de diversas instituições do Rio de Janeiro, de São Paulo e de Salvador.

Não foi possível uma padronização adequada dos protocolos utilizados, pelo fato de os estudos terem sido realizados em diferentes instituições. A maior parte dos exames foi feita com a técnica de alta resolução, que consiste em cortes finos, variando de 1 a 2 mm de espessura, com intervalos de 10 mm, dos ápices pulmonares à cúpula diafragmática, com reconstruções utilizando o algoritmo de alta resolução espacial, no paciente em posição supina. O registro dos exames foi feito em filme radiológico, com janelas variando de 1.200 a 1.600 UH e centro entre -450 e -650 UH para avaliação do parênquima pulmonar, e com janelas variando de 250 a 500 UH e centro entre 30 e 50 UH para avaliação do mediastino, dependendo do aparelho utilizado em cada instituição.

Os exames foram avaliados por dois radiologistas, de modo independente, e as decisões finais foram obtidas por consenso.

Os critérios de definição dos padrões tomográficos são os mostrados no Glossário de Termos da Sociedade Fleischner⁽¹⁴⁾. A terminologia utilizada foi a do consenso elaborado pelo Colégio Brasileiro de Radiologia⁽¹⁵⁾.

RESULTADOS

Foram estudados 19 casos de aspergilose pulmonar angioinvasiva em pacientes portadores de leucemia aguda, sendo 12 pacientes do sexo feminino e 7 do sexo masculino, com idades compreendidas entre 2 e 72 anos, com média de 36 anos.

Consolidações ocorreram em 12 dos 19 casos (63,2%) (Figura 1), estando associadas a nódulos em três deles (25%). Elas eram múltiplas em oito casos (66,6%) e solitárias em quatro (33,3%). Quanto à localização, as consolidações foram periféricas em dez dos 12 casos (83,3%) e cen-

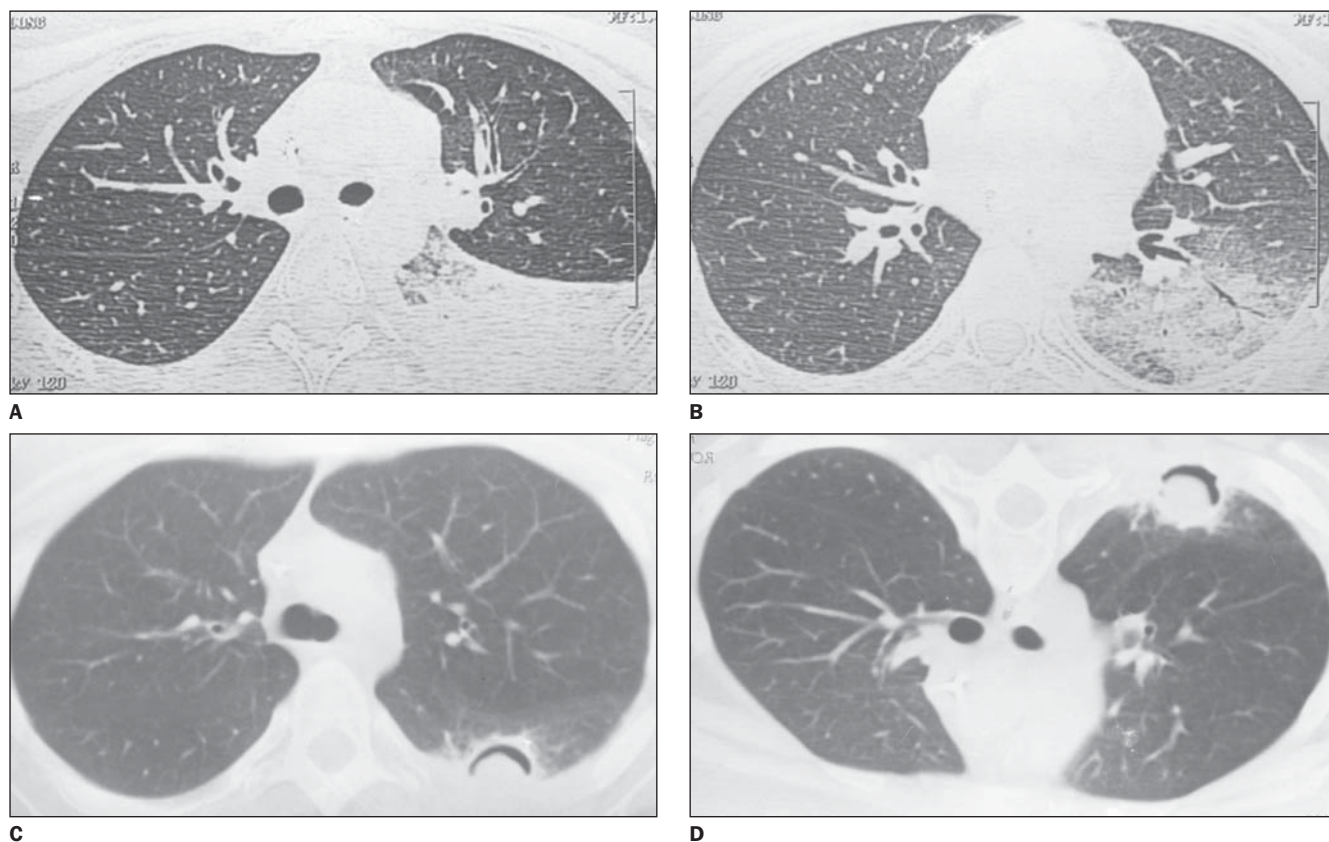


Figura 1. Em A e B, TCAR evidenciando consolidação no lobo inferior esquerdo, com broncogramas aéreos de permeio e áreas de atenuação em vidro fosco. Em C, exame realizado 13 dias após demonstrou que a consolidação foi parcialmente reabsorvida e sofreu escavação, observando-se agora cavidade contendo material com densidade de partes moles, móvel com a alteração do decúbito (D), e com ar ao seu redor, formando o sinal do crescente aéreo.

trais em cinco (41,6%), sendo que em três dos 12 casos as consolidações (periféricas e centrais) estavam associadas (25%). Broncograma aéreo foi observado em seis pacientes (50%). O sinal do halo foi encontrado em nove dos 12 casos de consolidação (75%), enquanto escavação ocorreu em seis deles (50%), sendo que em dois observou-se o sinal do crescente aéreo (16,7%).

Nódulos foram encontrados em seis dos 19 casos (31,6%) (Figura 2A), sendo múltiplos em cinco (83,3%) e solitário em apenas um deles (16,7%). Os nódulos apresentaram contorno regular em quatro dos seis casos (66,7%). Pequenos nódulos ocorreram em todos os seis casos (100%), sendo que em um deles estavam associados a grandes nódulos. O sinal do halo foi observado em cinco dos seis casos (83,3%), enquanto escavação não foi encontrada em nenhum deles.

Massas foram encontradas em quatro dos 19 casos (21,1%) (Figuras 2B e 2C), sendo solitárias em três deles. Em todos os casos elas tinham contorno irregular. O sinal do halo ao redor das massas foi observado em três dos quatro casos (75%), enquanto escavação ocorreu em apenas um deles (25%).

Áreas de atenuação em vidro fosco não associadas a nódulos ou consolidações foram vistas em três dos 19 casos (15,8%).

O padrão de opacidades em vidro fosco com septos interlobulares espessados de permeio (pavimentação em mosaico) foi

encontrado em dois dos 19 casos (10,5%), estando em um deles associado a massas e em outro a consolidação (Figura 3).

Acometimento pleural ocorreu em sete casos (36,8%), sendo em três deles sob a forma de discreto derrame (42,9%) e nos outros quatro sob a forma de espessamento pleural (57,1%). O achado foi unilateral em quatro casos (57,1%) e bilateral em três casos (42,9%).

DISCUSSÃO

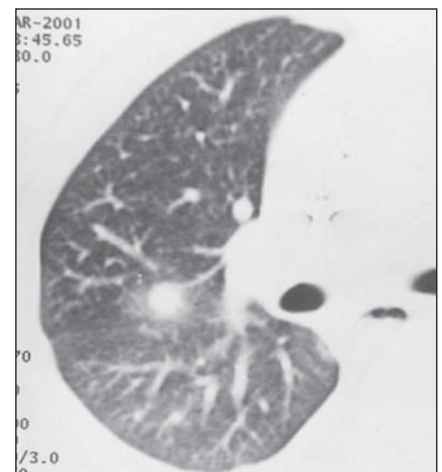
Todos os 19 pacientes com AAI se apresentavam imunocomprometidos, em consequência de leucemia aguda em tratamento com quimioterapia, o que está de acordo com a literatura, que coloca os pacientes com granulocitopenia prolongada durante tratamento com quimioterapia como o contexto clínico mais comum no qual a AAI se desenvolve^(4,7,10,16,17). Há estudos mostrando que cerca de 50% dos pacientes neutropênicos que estão recebendo quimioterapia ou foram submetidos a transplante de medula óssea apresentam, em alguma fase de sua evolução, infecção fúngica grave^(16,18).

As apresentações clínicas e radiográficas da AAI são semelhantes às de outras pneumonias infecciosas. Além disso, na época em que a terapia antifúngica poderia alterar a sobrevida, a cultura do escarro é positiva em menos de 10% dos pacientes, e procedimentos invasivos com biópsia estão geralmente contra-indicados, pela

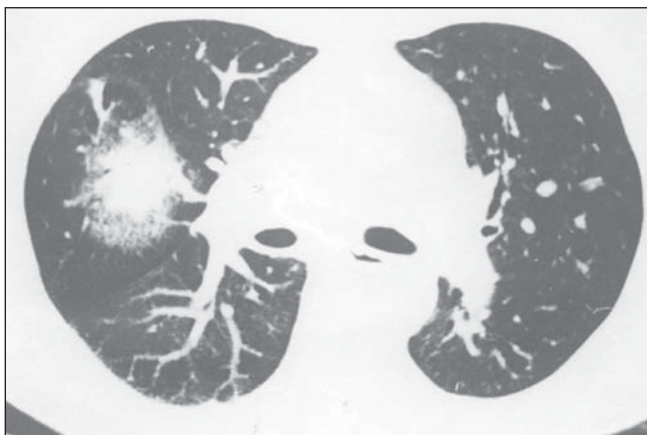
intensa trombocitopenia e comprometimento respiratório, além de terem sensibilidade diagnóstica muito baixa, com altas taxas de falso-negativos^(4,10-12,16).

A TC tem causado grande impacto na condução dos pacientes com AAI, já que é uma importante arma para o seu diagnóstico precoce, especialmente quando os procedimentos invasivos oferecem grandes riscos. A TCAR, em comparação com a TC, define melhor as lesões, especialmente as opacidades em vidro fosco, presentes nas fases iniciais da doença^(1,4,8,10-12,16-18).

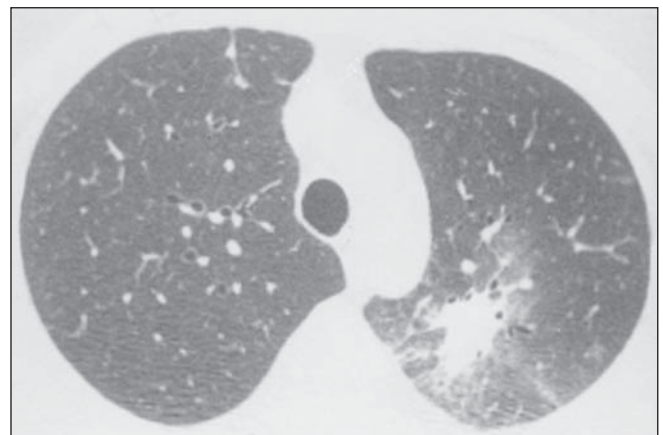
Estudos recentes têm relatado a importância da TCAR no diagnóstico precoce da AAI, pela detecção do característico sinal do halo. Este sinal sugere fortemente o diagnóstico de AAI em uma fase precoce, em que os achados radiográficos são inespecíficos e a cultura é negativa^(4,9-11,16). Embora não seja patognomônico, podendo estar associado a uma variedade de processos infecciosos e não-infecciosos, o sinal,



A



B



C

Figura 2. TCAR de três pacientes diferentes, apresentando o sinal do halo. Em **A**, nódulo com o sinal do halo no lobo médio. Em **B** e **C**, massas com o sinal do halo, uma delas no lobo médio, e a outra no lobo superior esquerdo.

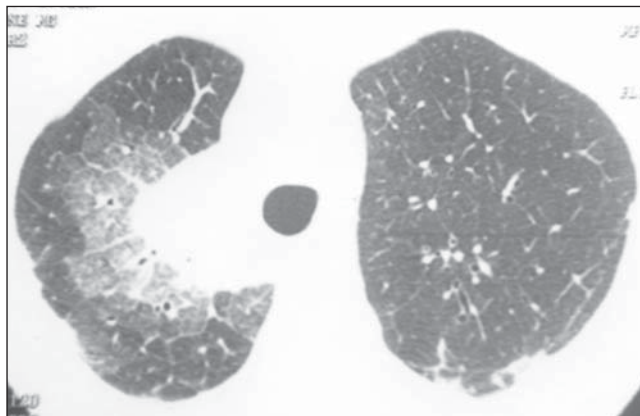


Figura 3. TCAR mostrando consolidação parenquimatosa circundada por área com atenuação em vidro fosco localizada no lobo superior direito, com septos espessados de perimeio, configurando o padrão de pavimentação em mosaico. Discretas opacidades na região posterior do lobo superior esquerdo.

quando visto em pacientes neutropênicos, é altamente sugestivo de AAI, sendo considerado por alguns autores suficientemente característico para justificar o início da terapia antifúngica^(4,8,10,18,19).

Outro aspecto considerado sugestivo de AAI é o sinal do crescente aéreo, quando associado a uma apresentação clínica apropriada. No entanto, ao contrário do sinal do halo, seu aparecimento é tardio no curso da doença, visto na fase de resolução da infecção, coincidindo com a melhora da neutropenia. Isto torna o seu valor clínico limitado no diagnóstico precoce da doença, mas é reportado como sinal de bom prognóstico^(4,8,10,11,16,18,19).

Won *et al.*⁽¹⁹⁾ encontraram consolidações em 80% dos pacientes leucêmicos com AAI, estando associadas a nódulos em 20% deles, o que coincide com o encontrado no presente trabalho, em que elas ocorreram em 12 dos 19 casos (63%), sendo em 25% dos casos associadas a nódulos. As consolidações foram predominantemente periféricas em 83,3% nesta casuística, enquanto em grande parte dos estudos da literatura esses percentuais ficaram próximos de 100%. Elas foram múltiplas em 66,6% dos casos do nosso estudo, o que está de acordo com autores como Kuhlman *et al.*⁽¹¹⁾ e Won *et al.*⁽¹⁹⁾.

O sinal do halo em consolidações foi encontrado em nove dos nossos 12 casos (75%), o que coincide com os achados de Won *et al.*⁽¹⁹⁾, nos quais este percentual foi de 81%. Escavações só foram observadas em seis dos nossos 12 casos (50%), estando o sinal do crescente aéreo presente em apenas dois deles. Franco *et al.*⁽¹⁶⁾ encontraram

consolidações em dois dos seus sete casos (28,5%), ambas escavadas, sendo uma delas com o sinal do crescente aéreo. Kuhlman *et al.*⁽⁴⁾ encontraram consolidações escavadas em cinco dos sete casos (71,4%).

No nosso estudo, nódulos ocorreram em 31,6% dos casos, sendo múltiplos em 83,4% e únicos em 16,7%, o que difere do estudo de Kuhlman *et al.*⁽¹¹⁾, cujos percentuais foram de 55% e 45%, respectivamente. Nódulos de contornos regulares foram encontrados em 66,7% dos nossos casos, o que difere de estudos como o de Franco *et al.*⁽¹⁶⁾, em que todos os nódulos apresentavam contornos regulares.

Em 83,4% dos casos de nódulos foi observado halo em vidro fosco, o que está de acordo com os estudos de Kuhlman *et al.*⁽¹¹⁾ e Franco *et al.*⁽¹⁶⁾, nos quais o sinal do halo em nódulos foi encontrado em 88,8% e 80% dos casos, respectivamente. Mori *et al.*⁽¹⁸⁾ e Won *et al.*⁽¹⁹⁾, em contrapartida, encontraram este sinal em apenas 19% e 40% dos casos, respectivamente. Em nenhum dos nossos casos foi encontrada escavação, o que difere dos achados de Kuhlman *et al.*⁽⁴⁾, em que ela foi observada em cinco dos sete casos (71,4%). No estudo histopatológico foram encontradas áreas de necrose, com hifas dispostas radialmente nas regiões centrais das lesões, envoltas por células inflamatórias e alvéolos preenchidos por sangue. Este achado está de acordo com os trabalhos de Logan *et al.*⁽⁹⁾ e Santos *et al.*⁽²⁰⁾.

Massas foram encontradas em 21% dos nossos casos, estando o sinal do halo presente em 75% deles. Este achado difere dos de Kuhlman *et al.*⁽¹¹⁾, cujos percentuais

foram, respectivamente, 55% e 22%. Escavação só foi encontrada em um dos nossos casos de massa (25%), enquanto Kuhlman *et al.*⁽⁴⁾ observaram percentuais de até 71%.

O envolvimento pleural foi visto em sete dos nossos pacientes (35%), o que também foi encontrado pela maioria dos autores consultados^(7,20,21). Em cinco casos, o envolvimento se deu na forma de derrame, enquanto nos outros dois foi observado apenas espessamento pleural, provavelmente sem relação com a lesão fúngica.

O padrão de pavimentação em mosaico (septos interlobulares espessados de perimeio a áreas de vidro fosco) ocorreu em dois casos (10,5%), o que está de acordo com os achados de Franco *et al.*⁽¹⁶⁾, que encontraram este aspecto em apenas um dos oito casos estudados (12,5%). São muito escassos os dados da literatura a respeito deste achado em pacientes com AAI, o que dificultou a sua análise.

O diagnóstico clínico da AAI é difícil e, de maneira geral, o prognóstico é ruim, com taxas de mortalidade muito elevadas. A TC, notadamente a TCAR, tornou-se um método importante em todos os estágios da doença, desde a detecção precoce, indicando o início da terapia antifúngica, até a monitoração de possíveis recorrências durante o tratamento quimioterápico^(10,12,16). Sendo assim, em pacientes com neutropenia sob o risco de AAI, a utilização sistemática da TCAR é justificada, já que é a melhor forma de estabelecer um diagnóstico precoce e provavelmente específico da doença, quando o sinal do halo é detectado. Em função da curta duração deste sinal na TCAR durante o curso da doença, é necessário que o exame seja realizado tão logo a suspeita clínica seja aventada, permitindo um diagnóstico precoce, com conseqüente impacto sobre a mortalidade e morbidade. Além disso, a TCAR é um método rápido e não invasivo, enquanto procedimentos invasivos com biópsia estão em geral contra-indicados pelas péssimas condições clínicas em que esses pacientes se apresentam, e culturas do escarro costumam ser positivas em menos de 10% dos casos^(4,8,11,12,18).

As tomografias seriadas também têm-se mostrado de grande valia no acompanhamento desses pacientes, já que achados como a escavação costumam representar

uma fase de recuperação imunológica, com reabsorção do tecido desvitalizado^(8,10).

REFERÊNCIAS

1. Klein DL, Gamsu G. Thoracic manifestations of aspergillosis. *AJR Am J Roentgenol* 1980;134:543-552.
2. Pozes AS, Maranhão B, Marchiori E, Zanardi PN, Martins EML, Vabo KA. Aspergilose pulmonar semi-invasiva: relato de caso. *Rev Imagem* 2002;24:197-201.
3. Yousem SA. The histological spectrum of chronic necrotizing forms of pulmonary aspergillosis. *Hum Pathol* 1997;28:650-656.
4. Kuhlman JE, Fishman EK, Burch PA, Karp JE, Zerhouni EA, Siegelman SS. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia. The contribution of CT to early diagnosis and aggressive management. *Chest* 1987;92:95-99.
5. Nuño CG, Alfonso PP, Vazquez JCR, Gomez MMR, Prats IP, Gonzáles JG. Aspergilosis pulmonar: un nuevo enfoque en la reemergencia. *Acta Médica* 2000;9:67-72.
6. Webb WR, Müller NL, Naidich DP. High-resolution CT of the lung. 3rd ed. New York: Raven, 2001.
7. Aquino SL, Kee ST, Warnock ML, Gamsu G. Pulmonary aspergillosis: imaging findings with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1994;163:811-815.
8. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, *et al.* Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol* 2001;19:253-259.
9. Logan PM, Primack SL, Miller RR, Müller NL. Invasive aspergillosis of the airways: radiographic, CT, and pathologic findings. *Radiology* 1994;193:383-388.
10. Kuhlman JE, Fishman EK, Burch PA, Karp JE, Zerhouni EA, Siegelman SS. CT of invasive pulmonary aspergillosis. *AJR Am J Roentgenol* 1998;150:1015-1020.
11. 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;157:611-614.
12. Marchiori E, Valiante PM, Souza Jr AS. Nódulos com sinal do halo na aspergilose pulmonar angioinvasiva: correlação da tomografia computadorizada de alta resolução com a anatomopatologia. *Radiol Bras* 2002;35:195-198.
13. Persegani MK, Marchiori E, Rodrigues R, *et al.* O "sinal do halo" na tomografia computadorizada de alta resolução do tórax. *Rev Imagem* 2001;23:225-231.
14. Austin JHM, Müller NL, Friedman PJ, *et al.* Glossary of terms for CT of the lungs: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *Radiology* 1996;200:327-331.
15. Souza Jr AS, Araújo Neto C, Jasinovodolinsky D, *et al.* Terminologia para a descrição de tomografia computadorizada do tórax. *Radiol Bras* 2002;35:125-128.
16. Franco IO, Marchiori E, Souza Jr AS, Melo AVF, Crespo SJV, Irion K. Aspergilose pulmonar angioinvasiva: aspectos na tomografia computadorizada. *Rev Imagem* 2002;24:77-82.
17. Kenney HH, Agrons GA, Shin JS; Armed Forces Institute of Pathology. Best cases of the AFIP. Invasive pulmonary aspergillosis: radiologic and pathologic findings. *RadioGraphics* 2002;22:1507-1510.
18. Mori M, Galvin JR, Barloon TJ, Gingrich RD, Stanford W. Fungal pulmonary infections after bone marrow transplantation: evaluation with radiography and CT. *Radiology* 1991;178:721-726.
19. Won HJ, Lee KS, Cheon JE, *et al.* Invasive pulmonary aspergillosis: prediction at thin-section CT in patients with neutropenia – a prospective study. *Radiology* 1998;208:777-782.
20. Santos MLO, Marchiori E, Vianna AD, Souza AS, Moraes HP. Opacidades em vidro fosco nas doenças pulmonares difusas: correlação da tomografia computadorizada de alta resolução com a anatomopatologia. *Radiol Bras* 2003;36:329-338.
21. Franquet T, Müller NL, Giménez A, Gumbre P, de LaTorre J, Bague S. Spectrum of pulmonary aspergillosis: histologic, clinical, and radiologic findings. *RadioGraphics* 2001;21:825-837.