

Surto de aspergilose pulmonar invasiva em enfermaria de transplante de medula óssea: achados tomográficos*

Outbreak of invasive pulmonary aspergillosis among patients hospitalized in a bone marrow transplant ward: tomographic findings

Daniela Batista de Almeida Freitas, Ana Cláudia Piovesan, Gilberto Szarf, Dany Jasinowodolinski, Gustavo de Souza Portes Meirelles

Resumo

Objetivo: Avaliar os principais aspectos encontrados na TC de seis pacientes internados em uma enfermaria de transplante de medula óssea, diagnosticados com aspergilose pulmonar invasiva (API) durante um surto intra-hospitalar da doença. **Métodos:** Foram revisadas 10 TC de tórax de seis pacientes internados na enfermaria de hematologia e transplante de medula óssea do Hospital São Paulo em São Paulo (SP) entre abril de 2007 e outubro de 2007, neutropênicos ou imunossuprimidos, que evoluíram com API. O diagnóstico de API foi comprovado por exames anatomopatológicos (2 casos), cultura (3 casos) ou por resposta terapêutica adequada (1 caso). **Resultados:** Foram avaliadas imagens tomográficas de três homens e três mulheres com idades variando de 22 a 58 anos. Nódulos (5/6 casos) e áreas de consolidação (2/6 casos) foram os achados tomográficos mais comuns. Os nódulos eram mais frequentemente múltiplos (3/5 casos), de contornos irregulares (3/5 casos) e com sinal do halo (3/5 casos). Foram encontradas consolidações múltiplas e de distribuição central em um caso e consolidação isolada e periférica em outro. Áreas de atenuação em vidro fosco e espessamento septal foram achados, respectivamente, em três e dois pacientes. Derrame pleural bilateral ocorreu em três casos. **Conclusões:** Consolidação, nódulos, opacidades em vidro fosco, derrame pleural e espessamentos septais foram os principais achados tomográficos dos seis pacientes internados na enfermaria acima citada durante o surto de API. O sinal do halo, classicamente descrito na literatura para esta condição, foi um achado frequente quando associado a nódulos (67%).

Descritores: Aspergilose; Pneumopatias fúngicas; Neutropenia; Transplante de medula óssea; Tomografia computadorizada por raios X.

Abstract

Objective: To evaluate the main aspects on CT scans of six patients hospitalized in a bone marrow transplant ward, diagnosed with invasive pulmonary aspergillosis (IPA), during an in-hospital outbreak of the disease. **Methods:** We reviewed 10 chest CT scans of six neutropenic or immunocompromised patients hospitalized in the hematology and bone marrow transplant ward of the *Hospital São Paulo*, in the city of São Paulo, Brazil, who were diagnosed with IPA between April of 2007 and October of 2007. The diagnosis of IPA was confirmed by anatomopathological findings (in 2 cases), culture (in 3 cases) or appropriate treatment response (in 1 case). **Results:** We evaluated the CT scans of three male and three female patients, ranging from 22 to 58 years of age. The most common tomographic findings were nodules (5/6 cases) and areas of consolidation (2/6 cases). The nodules were more often multiple (3/5 cases), with irregular contours (4/5 cases) and accompanied by the halo sign (3/5 cases). One case presented multiple, centrally distributed areas of consolidation, and another presented an isolated, peripheral area of consolidation. Areas of ground-glass attenuation and septal thickening were found in three and two patients, respectively. Bilateral pleural effusion occurred in three cases. **Conclusions:** Consolidation, nodules, septal thickening, pleural effusion and ground-glass opacities were the principal tomographic findings in the six patients hospitalized in the abovementioned ward during the IPA outbreak. The nodules were often (in 67% of the cases) accompanied by the halo sign, a classically described finding in patients with IPA.

Keywords: Aspergillosis; Lung diseases, fungal; Neutropenia; Bone marrow transplantation; Tomography, X-Ray computed.

* Trabalho realizado no Departamento de Diagnóstico por Imagem da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina – UNIFESP/EPM – São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Daniela Batista de Almeida Freitas. Rua Oscar freire, 2040, apto 118, Pinheiros, CEP 05409-001, São Paulo, SP, Brasil.

Tel 55 11 8371-5605. E-mail: daniela.ba@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 26/1/2009. Aprovado, após revisão, em 6/3/2009.

Introdução

A aspergilose pulmonar invasiva (API) é uma infecção grave, geralmente associada à destruição tecidual, que ocorre em indivíduos imunocomprometidos.⁽¹⁾ Os principais fatores de risco para essa condição são neutropenia prolongada (contagem de granulócitos inferior a 500 células/ μ L por mais de 10 dias) e quimioterapia mieloablativa ou transplante de medula óssea (TMO) para neoplasias hematológicas.^(1,2)

A frequência de API encontra-se entre 5% e 15% em pacientes submetidos ao TMO e aproxima-se de 70% após 34 dias de neutropenia em indivíduos com qualquer malignidade hematológica.⁽²⁻⁵⁾ Além de frequente, a API nesses pacientes apresenta uma alta taxa de mortalidade, que atinge 94% em alguns estudos.^(2,4,6,7) Isso provavelmente se deve, ao menos em parte, à dificuldade de se diagnosticar a doença numa fase precoce e, conseqüentemente, ao atraso para iniciar a terapêutica antifúngica.⁽⁸⁾

O padrão ouro para o diagnóstico de API é a demonstração de invasão tecidual pelo microorganismo em estudo histopatológico.^(8,9) Entretanto, estudos histopatológicos requerem um procedimento invasivo que é difícil de executar nesses pacientes imunocomprometidos ou pancitopênicos. A lavagem brônquica tem eficácia variável (0-93%), sendo de cerca de 50% na maioria dos estudos.^(6,10) Além disso, técnicas moleculares não-invasivas para a detecção de antígenos de *Aspergillus* sp. (galactomanana) no sangue ou no lavado brônquico não estão bem definidas e apresentam aplicação prática limitada.^(6,8,9) Alguns autores⁽¹¹⁾ demonstraram inclusive que lesões da API na TC de tórax

precedem a detecção sérica do antígeno galactomanana pela biologia molecular. Portanto, a TC do tórax tem sido preconizada como o principal método para o diagnóstico precoce dessa condição.^(8,9)

Visto que o reconhecimento das alterações tomográficas é fundamental no diagnóstico e no prognóstico de pacientes com API, resolvemos avaliar os principais aspectos encontrados na TC de tórax de seis pacientes internados numa unidade de hematologia e TMO, os quais evoluíram com API.

Métodos

Foram retrospectivamente revisadas TCs de tórax de seis pacientes internados na enfermaria de hematologia e TMO do Hospital São Paulo/Escola Paulista de Medicina entre abril de 2007 e outubro de 2007, que evoluíram com API. Os casos ocorreram durante a reforma da estrutura física da instituição e excederam o número de casos esperados para o período, de acordo com anos anteriores. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina.

Os pacientes eram três homens e três mulheres, com idades variando de 22 a 58 anos (média de 41,5 anos). Cinco pacientes estavam neutropênicos no momento do diagnóstico, e um deles era imunossuprimido devido ao TMO (corticoterapia por mais de 60 dias). O tempo decorrido entre a instalação da neutropenia e o diagnóstico de API foi, em média, de 16 dias, variando de 10 a 25 dias. Quatro pacientes apresentavam como doença de base leucemia aguda,

Tabela 1 – Características clínicas e radiológicas dos pacientes estudados.

Paciente/Sexo/Idade (anos)	Neoplasia de base	Contagem de neutrófilos (células/ μ L)	Achados tomográficos principais
1/M/40	LB	14	Consolidações centrais e nódulos irregulares com sinal do halo, espessamento septal e derrame pleural bilateral
2/M/22	LLA	50	Nódulo único de contornos regulares e sinal do halo
3/F/25	LLA	24	Nódulo único de contornos regulares
4/F/52	LMC	27	Nódulo com sinal do halo
5/M/58	LMA	3	Consolidação periférica e derrame pleural bilateral
6/F/52	LMA e TMO	Normal ^a	Múltiplos nódulos de contornos irregulares, espessamento septal e derrame pleural bilateral.

LB: leucemia bifenotípica; LLA: leucemia linfóide aguda; LMC: leucemia mieloide crônica; LMA: leucemia mieloide aguda; e TMO: transplante de medula óssea. ^aimunossupressão.

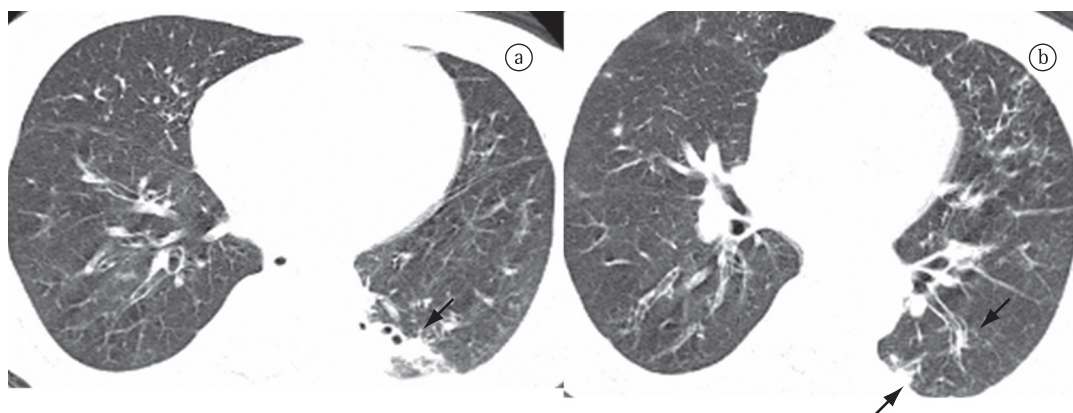


Figura 1 – TC de tórax mostrando múltiplos nódulos de contornos irregulares (setas pretas).

um apresentava leucemia crônica, e um apresentava leucemia bifenotípica. Todos apresentavam critérios clínicos e de hospedeiro para aspergilose invasiva (AI) no momento do diagnóstico, segundo os critérios do comitê dos membros do *Invasive Fungal Infections Cooperative Group* da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC).⁽⁹⁾ O diagnóstico de AI foi comprovado por exames histopatológicos (2/6 casos), cultura de lavado brônquico (1/6 casos) ou de escarro (2/6 casos) ou ainda por resposta terapêutica adequada (1/6 casos). Dessa forma, segundo a padronização da EORTC,⁽⁹⁾ três pacientes foram classificados como AI provada, dois como AI provável e um como AI possível.

Entre as TCs realizadas pelos pacientes em estudo, foram selecionadas para a análise aquelas com data mais próxima ao diagnóstico anatomo-patológico ou bacteriológico de API. Os exames tomográficos foram realizados com a técnica de alta resolução (cortes com 1 mm de espessura e

10 mm de intervalo) e com a técnica helicoidal (7 mm de espessura e 10 mm de intervalo). Na análise das imagens, foram usadas janelas com abertura variando de 1.200 a 1.600 UH e centro de -450 a -650 para o parênquima pulmonar e abertura de 250 a 500 UH e centro de 30 a 50 UH para a análise do mediastino.

Os exames foram avaliados por dois radiologistas, de modo independente. As decisões finais foram obtidas por consenso. Utilizou-se a terminologia do consenso elaborado pelo Colégio Brasileiro de Radiologia.⁽¹²⁾

Resultados

Os achados tomográficos em ordem de frequência foram: nódulos (5/6 casos); áreas de atenuação em vidro fosco (3/6 casos); derrame pleural bilateral (3/6 casos); consolidação (2/6 casos); e espessamento septal (2/6 casos). As características clínicas e radioló-

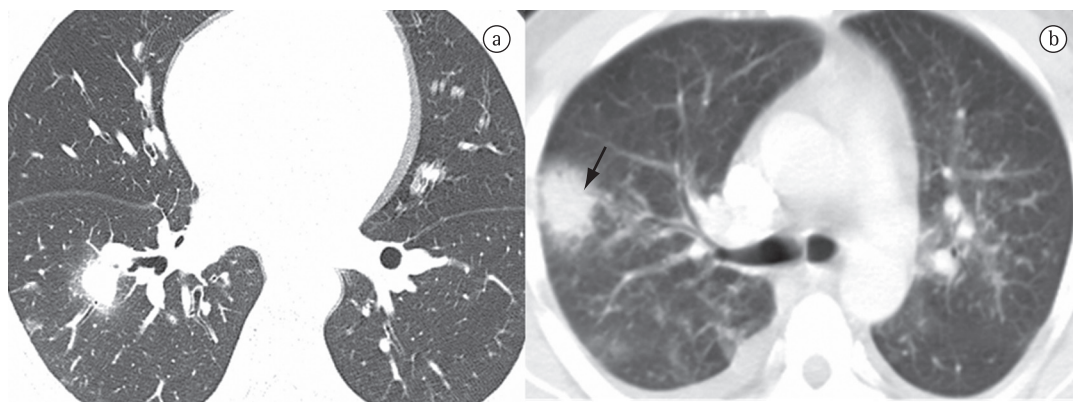


Figura 2 – TC de tórax mostrando nódulos pulmonares com sinal do halo (setas pretas). O nódulo tem contornos regulares em A e irregulares em B.

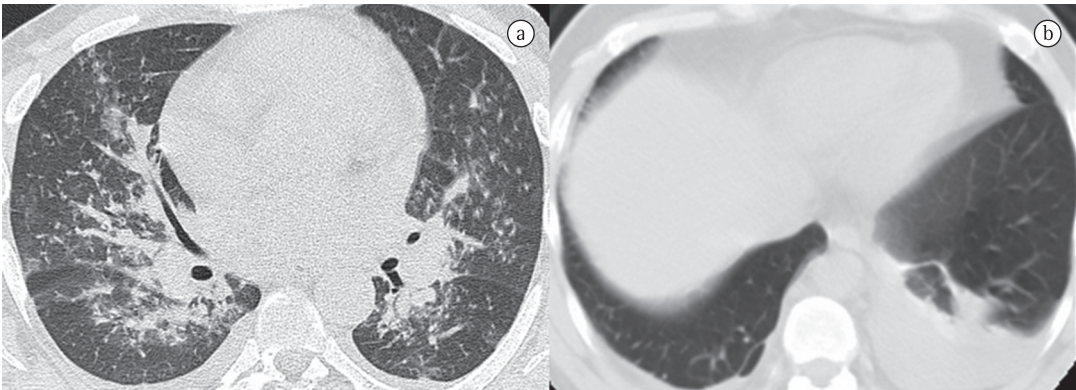


Figura 3 – TC de tórax mostrando consolidações múltiplas e centrais em A e consolidação isolada e periférica em B. Nota-se ainda derrame pleural bilateral.

gicas dos pacientes estudados estão resumidas na Tabela 1.

Os nódulos eram mais frequentemente múltiplos (3/5 casos) e de contornos irregulares (3/5 casos; Figura 1). O sinal do halo foi observado em três dos cinco casos de nódulos (67%; Figura 2).

As consolidações eram múltiplas e de distribuição central em um dos casos e, no outro caso, a consolidação era isolada e periférica (Figura 3). Houve associação entre consolidação e nódulos em um caso.

Como achados associados, foram encontrados áreas de atenuação em vidro fosco e espessamento septal em três e dois pacientes, respectivamente. Ocorreu derrame pleural bilateral em três casos, geralmente em pequena quantidade.

Discussão

Foram descritos neste estudo os achados tomográficos de seis pacientes com leucemia pós-quimioterapia ou pós-TMO que evoluíram com API.

Em pacientes neutropênicos, a presença de *Aspergillus*sp. profundamente à membrana basal é considerada diagnóstica de AI.⁽¹³⁾ Nesses casos, *Aspergillus* sp. invade os vasos sanguíneos resultando em trombose, com subsequente infarto hemorrágico do pulmão.^(1,14,15) Correlacionando os achados anatomopatológicos com os tomográficos, focos/áreas de infarto podem se apresentar como nódulos ou como consolidação em forma de cunha com base pleural.^(2,16) Ambos os achados podem ser associados ao sinal do

Tabela 2 – Frequência (em %) dos achados tomográficos na aspergilose pulmonar invasiva na literatura.

Estudo	n	Nódulo	Consolidação	Halo	DP	VF	ES	Crescente
Freitas	6	83	33	63	50	50	33	0
Althoff ⁽¹⁶⁾	32	84	84	ND	ND	44	ND	16
Brodoefel ⁽²⁾	40	72,5	15	87,5	ND	ND	ND	45
Bruno ⁽⁶⁾	68	76,5	24	25	ND	ND	ND	9
Caillot ⁽¹⁷⁾	25	96	ND	100	ND	ND	ND	8
Hachem ⁽⁸⁾	47	32	13	ND	ND	ND	ND	ND
Haugard ⁽³⁾	21	95	57	100	ND	ND	ND	10
Horger ⁽¹⁹⁾	46	64	26	82	ND	ND	25	63
Kuhlman ⁽¹⁵⁾	9	100	11	22	ND	ND	ND	66
Leão ⁽¹⁸⁾	19	31,6	63,2	83,3	36,8	15,8	10,5	ND
Logan ⁽¹³⁾	9	55	44	ND	ND	11	ND	ND
Won ⁽¹⁴⁾	5	40	80	100	ND	ND	ND	ND

Halo: nódulo com sinal do halo; DP: derrame pleural; VF: áreas de vidro fosco; ES: espessamento septal; Crescente: sinal do crescente; e ND: não disponível.

halo, que corresponderia à hemorragia alveolar associada à inflamação.^(2,3)

Nódulos e consolidações são os principais achados descritos na literatura para API.^(2,3,8,13-19) De acordo com alguns autores,⁽¹⁵⁾ os nódulos seriam os achados iniciais, que progrediriam através de um sinal do halo para consolidação e, posteriormente, escavação. Dessa forma, a variação na duração desde o início da fisiopatologia da AI até o momento do diagnóstico da doença pode justificar o motivo de alguns estudos apresentarem maior frequência de nódulos, enquanto em outros predominaram as consolidações.

Derrame pleural, espessamento septal e áreas de vidro fosco, achados encontrados na nossa série, em associação com os nódulos e consolidações, também foram descritos na literatura, em frequências variáveis.^(2,3,8,13-19) A Tabela 2 resume a frequência dos nossos achados em relação aos de outros estudos.

O sinal do halo foi descrito pela primeira vez por Kuhlman et al. em 1985 e é considerado muito sugestivo de API.⁽¹⁵⁾ Outros autores relataram que a frequência do sinal do halo diminui com o tempo no curso da API, sugerindo que esse seja um bom sinal para o diagnóstico precoce da API e que, portanto, se relaciona a um melhor prognóstico.⁽¹⁹⁾ Seguindo os critérios da EORTC, numa população específica, o achado do sinal do halo autoriza o início da terapia antifúngica.⁽⁹⁾ No presente estudo, esse foi um achado frequente em relação aos nódulos (67%), sendo semelhante ao descrito na literatura, que varia de 20% a 100% dos casos de API.^(2,3,6,8,15-17,19) Alguns autores sugeriram inclusive que o sinal do halo pode ser utilizado também como um marcador de atividade do fungo e, portanto, como um marcador de resposta terapêutica.⁽²⁾

Apesar do sinal do halo ser o achado tomográfico mais sugestivo para o diagnóstico da API, sua sensibilidade e especificidade são assuntos controversos na literatura. Ele também tem sido relatado em associação com outras infecções fúngicas (mucormicose e actinomicose), bacterianas (*Pseudomonas* sp. e *Legionella* sp.) e virais (herpes simplex e citomegalovírus), além de alguns processos não-infecciosos, como granulomatose de Wegener, sarcoma de Kaposi, carcinoma bronquioloalveolar e metástase.^(2,8,19,20) Avaliando especificamente pacientes imunocomprometidos, o sinal do halo tem se relacionado

à API, ao sarcoma de Kaposi e às doenças linfoproliferativas.⁽²⁰⁾ Entretanto, a maioria dos estudos sobre API que abordam o achado tomográfico de sinal do halo é retrospectiva e inclui indivíduos em diferentes fases da doença, o que acarreta grande variação na avaliação da sensibilidade e da especificidade desse sinal.

Alguns estudos demonstraram que, principalmente após o início da terapêutica antifúngica e em média 16 dias após o diagnóstico,⁽²⁾ fragmentos de infarto pulmonar podem se separar do parênquima adjacente, resultando em uma escavação com ar em formato de crescente (sinal do crescente).^(14,15) Apesar disso, não foi encontrado esse sinal no nosso estudo, provavelmente devido a questões metodológicas, já que a nossa amostra foi pequena e selecionamos a TC realizada o mais perto possível da comprovação diagnóstica, antes do tratamento.

Em conclusão, nódulos, consolidações, espessamentos septais, derrame pleural e opacidades em vidro fosco foram os principais achados tomográficos no surto de API na enfermaria de hematologia e TMO. O sinal do halo, classicamente descrito na literatura para essa condição, foi um achado frequente (67%) em relação aos nódulos. Dessa forma, o estudo tomográfico do tórax de pacientes com leucemia pós-quimioterapia ou pós-TMO que evoluem com API pode desempenhar um importante papel no diagnóstico precoce, no rápido início da terapia antifúngica e, consequentemente, na melhora na chance de sobrevida nesses casos.

Agradecimentos

Agradecemos especialmente aos Drs. Matheus Gonçalves e Carlos Alberto Pereira a colaboração na coleta das informações clínicas dos pacientes do estudo.

Referências

1. Sharma OP, Chwogule R. Many faces of pulmonary aspergillosis. Eur Respir J. 1998;12(3):705-15.
2. Brodoefel H, Vogel M, Hebart H, Einsele H, Vonthein R, Claussen C, et al. Long-term CT follow-up in 40 non-HIV immunocompromised patients with invasive pulmonary aspergillosis: kinetics of CT morphology and correlation with clinical findings and outcome. AJR Am J Roentgenol. 2006;187(2):404-13.
3. Hauggaard A, Ellis M, Ekelund L. Early chest radiography and CT in the diagnosis, management and outcome of invasive pulmonary aspergillosis. Acta Radiol. 2002;43(3):292-8.

4. Denning DW, Stevens DA. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2,121 published cases. *Rev Infect Dis.* 1990;12(6):1147-201. Erratum in: *Rev Infect Dis* 1991;13(2):345.
5. Baddley JW, Stroud TP, Salzman D, Pappas PG. Invasive mold infections in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2001;32(9):1319-24.
6. Bruno C, Minniti S, Vassanelli A, Pozzi-Mucelli R. Comparison of CT features of *Aspergillus* and bacterial pneumonia in severely neutropenic patients. *J Thorac Imaging.* 2007;22(2):160-5.
7. Denning DW. Therapeutic outcome in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 1996;23(3):608-15.
8. Hachem R, Sumoza D, Hanna H, Girgawy E, Munsell M, Raad I. Clinical and radiologic predictors of invasive pulmonary aspergillosis in cancer patients: should the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group (EORTC/MSG) criteria be revised? *Cancer.* 2006;106(7):1581-6.
9. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis.* 2002;34(1):7-14.
10. Reichenberger F, Habicht J, Matt P, Frei R, Solèr M, Bolliger CT, et al. Diagnostic yield of bronchoscopy in histologically proven invasive pulmonary aspergillosis. *Bone Marrow Transplant.* 1999;24(11):1195-9.
11. Weisser M, Rausch C, Droll A, Simcock M, Sendi P, Steffen I, et al. Galactomannan does not precede major signs on a pulmonary computerized tomographic scan suggestive of invasive aspergillosis in patients with hematological malignancies. *Clin Infect Dis.* 2005;41(8):1143-9.
12. Souza Jr. AS, Araujo Neto C, Jasinowodolinsky D, Marchiori E, Kavakama J, Irion KL, et al. Terminologia para a descrição de tomografia computadorizada do tórax: sugestões iniciais para um consenso brasileiro. *Radiol Bras.* 2002;35(2):125-8.
13. Logan PM, Primack SL, Miller RR, Müller NL. Invasive aspergillosis of the airways: radiographic, CT, and pathologic findings. *Radiology.* 1994;193(2):383-8.
14. Won HJ, Lee KS, Cheon JE, Hwang JH, Kim TS, Lee HG, et al. Invasive pulmonary aspergillosis: prediction at thin-section CT in patients with neutropenia--a prospective study. *Radiology.* 1998;208(3):777-82.
15. 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.
16. Althoff Souza C, Müller NL, Marchiori E, Escuissato DL, Franquet T. Pulmonary invasive aspergillosis and candidiasis in immunocompromised patients: a comparative study of the high-resolution CT findings. *J Thorac Imaging.* 2006;21(3):184-9.
17. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, Casasnovas O, Denning DW, Mannone L, 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(1):253-9.
18. Leão RC, Marchiori E, Rodrigues R, Souza Jr AS, Gasparetto EL, Escuissato DL. Tomografia computadorizada na avaliação da aspergilose pulmonar angioinvasiva em pacientes com leucemia aguda. *Radiol Bras.* 2006;39(5):327-31.
19. Horger M, Hebart H, Einsele H, Lengerke C, Claussen CD, Vonthein R, et al. Initial CT manifestations of invasive pulmonary aspergillosis in 45 non-HIV immunocompromised patients: association with patient outcome? *Eur J Radiol.* 2005;55(3):437-44.
20. 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.

Sobre os autores

Daniela Batista de Almeida Freitas

Médica Residente. Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina – UNIFESP/EPM – São Paulo (SP) Brasil.

Ana Cláudia Piovesan

Médica Residente. Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina – UNIFESP/EPM – São Paulo (SP) Brasil.

Gilberto Szarf

Médico Radiologista. Departamento de Diagnóstico por Imagem, Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina – UNIFESP/EPM – São Paulo (SP) Brasil.

Dany Jasinowodolinski

Médico Radiologista. Departamento de Diagnóstico por Imagem, Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina – UNIFESP/EPM – São Paulo (SP) Brasil.

Gustavo de Souza Portes Meirelles

Médico Radiologista. Departamento de Diagnóstico por Imagem, Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina – UNIFESP/EPM – São Paulo (SP) Brasil.