

Edson Marchiori¹Gláucia Zanetti²

Sinal do halo invertido

The Inverted Halo Sign

>>> RESUMO

O sinal do halo invertido (SHI), observado em tomografia computadorizada do tórax, é definido como uma área arredondada ou ovalar de opacidade em vidro fosco circundada completa ou parcialmente por um anel de consolidação. O SHI foi inicialmente descrito como sendo relativamente específico para pneumonia em organização criptogênica, mas foi posteriormente observado em diversas outras doenças infecciosas e não infecciosas. Embora a presença do SHI na tomografia computadorizada possa ajudar a estreitar a gama de doenças consideradas nos diagnósticos diferenciais, os diagnósticos finais devem ser baseados na correlação com o cenário clínico e na presença de achados tomográficos adicionais específicos da doença. No entanto, frequentemente uma biópsia pode ser necessária para estabelecer o diagnóstico. A pneumonia em organização é a causa mais frequente de SHI. Ela pode ser criptogênica ou secundária a outras causas conhecidas. Os aspectos morfológicos do halo, principalmente a presença de pequenos nódulos na parede ou no interior da lesão, geralmente indicam doença granulomatosa ativa (tuberculose ou sarcoidose) e não pneumonia em organização. Da mesma forma, o conteúdo reticulado no interior do halo sugere, em pacientes imunocomprometidos, infecção fúngica angioinvasiva (particularmente aspergilose ou mucormicose), e no paciente imunocompetente, infarto pulmonar. Outras causas de SHI incluem infecções fúngicas não invasivas, como paracoccidiodomicose, histoplasmose e pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*. Além disso, a granulomatose de Wegener, a ablação por radiofrequência e a granulomatose linfomatóide, dentre outras, também podem levar a esse achado.

>>> PALAVRAS-CHAVE

Sinal do halo invertido; tomografia computadorizada; doenças pulmonares.

>>> ABSTRACT

The inverted halo sign (SHI), observed on chest computed tomography, is defined as an area rounded or oval shape of ground-glass opacity surrounded completely or partially by a consolidation ring. SHI was initially described as being relatively specific for cryptogenic organizing pneumonia, but it was subsequently observed in several other infectious and non-infectious diseases. Although the presence of SHI in computed tomography can help narrow the range of diseases considered in differential diagnoses, final diagnoses should be based on correlation with the clinical scenario and the presence of tomographic findings additional disease-specific information. However, a biopsy may often be necessary to establish the diagnosis. Organizing pneumonia is the most common cause of RHS. It may be cryptogenic or secondary to other known causes. The morphological aspects of the halo, mainly the presence of small nodules in the wall or within the lesion, generally indicate active granulomatous disease (tuberculosis or sarcoidosis) and not pneumonia in organization. Likewise, the reticulated content within the halo suggests, in immunocompromised patients, angioinvasive fungal infection (particularly aspergillosis or mucormycosis), and in the immunocompetent patient, infarction pulmonary. Other causes of HIS include non-invasive fungal infections such as paracoccidiodomycosis, histoplasmosis and *Pneumocystis jiroveci* pneumonia. Additionally, Wegener's granulomatosis, radiofrequency ablation, and lymphomatoid granulomatosis, among others, can also lead to this finding.

>>> KEY WORDS

Inverted halo sign, organizing pneumonia, lung diseases.

¹ Professor Titular de Radiologia da UFRJ. Professor Titular Emérito da UFF.

² Professora da Faculdade de Medicina de Petrópolis. Professora do Programa de Pós Graduação em Radiologia da UFRJ.

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Rua Prof Rodolpho Paulo Rocco, 255, Cidade Universitária, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ. CEP: 21941-617 - Setor de Radiologia do HUCFF, subsolo.

>>> INTRODUÇÃO

O sinal do halo invertido (SHI), observado em tomografia computadorizada do tórax, é definido como uma área arredondada ou ovalar de opacidade em vidro fosco circundada completa ou parcialmente por um anel de consolidação¹ (Figura 1). Este sinal foi inicialmente descrito como um sinal tomográfico específico de pneumonia em organização (PO)². No entanto, publicações subsequentes identificaram o sinal num amplo espectro de doenças, incluindo condições infecciosas e não infecciosas³⁻⁸. No nosso meio as causas infecciosas mais comuns são a tuberculose, a paracoccidiodomicose e as doenças fúngicas invasivas (aspergilose pulmonar invasiva e mucormicose). Dentre as causas não infecciosas, as mais comuns são a PO, tanto em sua forma idiopática como na forma secundária, o infarto pulmonar e a sarcoidose. Outras causas menos comuns são a criptococose, a histoplasmose, a pneumocistose, o adenocarcinoma, o edema pulmonar, e a granulomatose de Wegener, entre outras³⁻⁸.

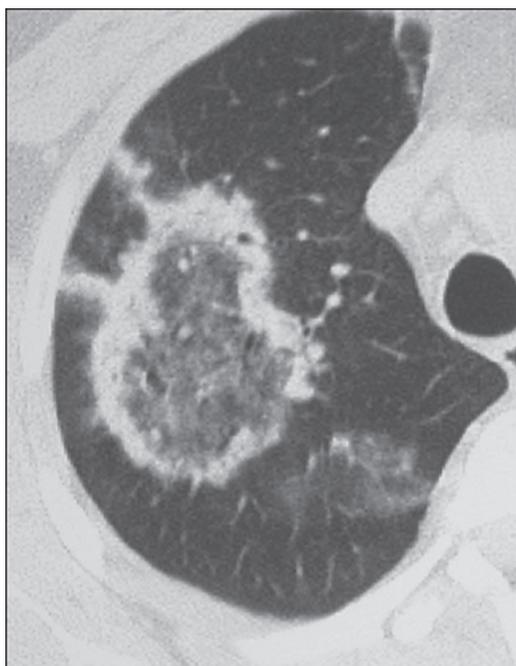


Figura 1. Homem, 63 anos, com pneumonia em organização criptogênica. TC com corte axial ao nível do lobo superior D, mostrando SHI caracterizado por opacidade em vidro fosco ovalar limitada por halo periférico de consolidação.

Embora esse amplo diagnóstico diferencial faça com que seja considerado um sinal pouco específico, a cuidadosa análise de suas características morfológicas pode estreitar o diagnóstico diferencial, ajudando o médico assistente no diagnóstico definitivo. Vários estudos recentes destacaram algumas características de imagem do SHI que são muito úteis para o diagnóstico diferencial. Dois aspectos de imagem devem ser considerados na tentativa de tornar o diagnóstico mais específico: a presença de nódulos compondo a parede e/ou o interior do halo (SHI nodular)^{9,10}, e o aspecto reticulado no interior do halo (SHI reticulado)¹⁰⁻¹³.

SINAL DO HALO INVERTIDO <<< NODULAR

A borda do halo pode ser lisa ou nodular, e a área interna pode conter atenuação em vidro fosco, pequenos nódulos ou parênquima normal. Quando as doenças granulomatosas que se apresentam com SHI estão ativas, o anel ou a área interna do halo invertido pode ter aparência nodular (SHI nodular)^{9,10,14} (Figuras 2 e 3). A maioria dos casos de SHI associados à doença granulomatosa comprovadamente ativa exibe halos nodulares.



Figura 2. Mulher, 59 anos, com tuberculose pulmonar. Em A, TC axial do lobo superior direito mostrando um SHI com paredes nodulares e nódulos no interior do halo. Em B, imagem axial reformatada (projeção de intensidade máxima) mostrando os nódulos mais claramente.

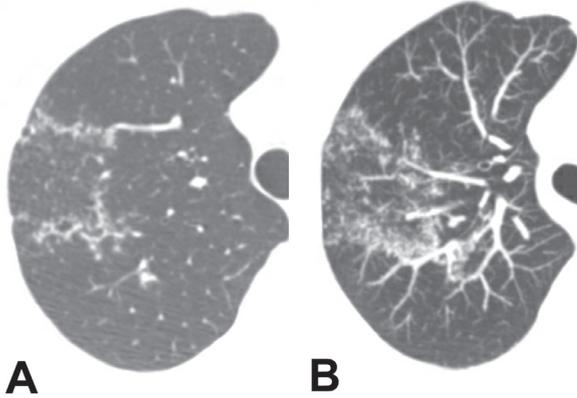


Figura 3. Mulher, 32 anos, com tuberculose pulmonar. Imagem de TC mostrando áreas arredondadas de opacidades em vidro fosco circundadas por um anel de consolidação praticamente completo (SHI) nos lobos inferiores. Observar que a parede do halo é formada por nódulos mal definidos (setas).

O estudo histopatológico desses espécimes revelou granulomas na porção anular do halo invertido, enquanto o mesmo padrão não foi observado nos casos diagnosticados como pneumonia em organização. Assim, o aspect nodular do halo do SHI é um achado útil, pois indica a presença de doença granulomatosa ativa, particularmente tuberculose^{9,10,16} ou sarcoidose¹⁷⁻¹⁹, ao invés de PO. Eventualmente é visto também em casos de paracoccidioidomicose²⁰. A análise histopatológica destes casos revelou que a nodularidade é devida à presença de granulomas.

»» SINAL DO HALO INVERTIDO RETICULADO

Estudos recentes na literatura têm enfatizado a importância do sinal do halo invertido (SHI) no diagnóstico de doenças pulmonares em pacientes imunocompetentes. Contudo, a mesma ênfase não tem sido dada a este sinal em pacientes imunocomprometidos. Nestes pacientes, ganha real importância a identificação do SHI reticulado, cujas características principais são a presença de paredes espessas, e principalmente de um aspecto reticulado no interior, ao invés das tradicionais opacidades em vidro fosco²¹ (Figuras 4 e 5). Eventualmente o aspecto reticulado não é identificado, e observam-se áreas hipodensas heterogêneas no interior do anel.

Em relação ao SHI reticulado, o estado imunológico do paciente é a informação clínica mais im-

portante para o diagnóstico diferencial. Em pacientes gravemente imunocomprometidos (por exemplo, receptor de transplante de células-tronco ou paciente com malignidade hematológica), a principal hipótese diagnóstica são as infecções fúngicas invasivas (IFI) (particularmente zigomicose pulmonar ou aspergilose pulmonar angioinvasiva). Embora o diagnóstico final deva ser baseado nas manifestações clínicas e laboratoriais, em alguns casos a biópsia pulmonar pode ser necessária para o diagnóstico final^{11,12,22-24}. As IFI apresentam altas taxas de morbidade e mortalidade. Assim, esses pacientes podem ser tratados imediatamente, uma vez que a administração precoce de terapia antifúngica

em altas doses está associada a melhores resultados. Este diagnóstico pode ser desafiador, especialmente para radiologistas gerais que atendem pacientes fora do contexto dos centros de transplante, e qualquer atraso no tratamento pode aumentar significativamente a mortalidade.



Figura 4. Mulher, 54 anos, com aspergilose pulmonar invasiva. TC da base pulmonar E mostrando o SHI no lobo inferior esquerdo. A espessura da borda externa da consolidação foi de 2,2 cm. Notar que a parede do halo é bastante espessa, e existe aspecto de reticulação no interior da lesão.

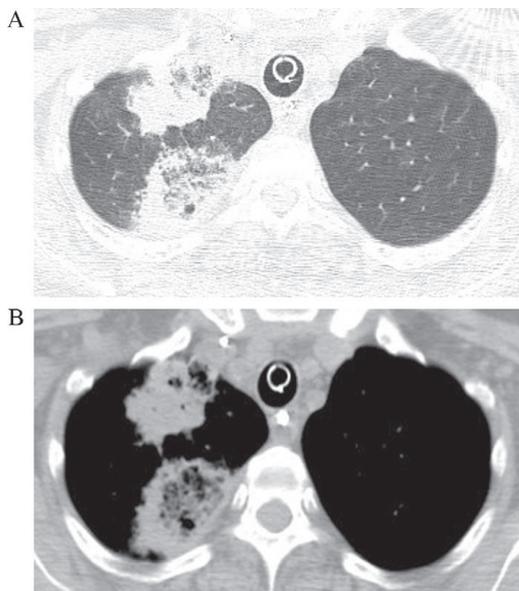


Figura 5. Mulher, 51 anos, com aspergilose pulmonar invasiva. TC axial em janela de pulmão (A) e mediastino (B) mostrando duas lesões com SHI no lobo superior direito, com paredes irregulares e espessadas. Observe o padrão reticular dentro do halo invertido da lesão posterior.

Em pacientes imunocompetentes, o SHI reticular corresponde, via de regra, ao infarto pulmonar, geralmente secundário a embolia pulmonar na doença tromboembólica²⁵⁻²⁷.

A embolia pulmonar é uma condição comum e potencialmente fatal associada a alta morbidade e mortalidade. Os sinais e sintomas do tromboembolismo pulmonar (TEP) muitas vezes são inespecíficos, necessitando de alto grau de suspeição. O diagnóstico precoce para a instituição de tratamento adequado é fundamental para se evitar maiores complicações, inclusive o óbito. O diagnóstico do TEP não é baseado apenas em dados clínicos, e os exames de imagem desempenham um papel fundamental nessa investigação; em especial, a angiotomografia (angio-TC) das artérias pulmonares. A detecção de falhas de enchimento lumbais arteriais pela angio-TC é o achado essencial para o diagnóstico. Recentemente a literatura vem enfatizando sinais parenquimatosos relacionados ao TEP observados em exames sem o uso de meio de contraste, que tem importância para o diagnóstico. A análise dos achados parenquimatosos nas TCs pode ser crucial em situações de TEP silencioso ou não suspeitado, em exames sem contraste de-

vido a sintomatologia inespecífica, ou quando as angio-TCs não conseguem o adequado contraste das artérias pulmonares. Embora uma variedade de sinais tomográficos parenquimatosos sugestivos de infarto pulmonar tenham sido relatados, o SHI não tem recebido a devida importância nestes relatos. As principais características morfológicas da SHI que favoreceram o diagnóstico de infarto pulmonar são a presença de áreas internas de baixa atenuação (com ou sem reticulação), predominando nas regiões subpleurais dos lobos inferiores, bem como a presença de derrame pleural associado. A suspeita de infarto por doença tromboembólica requer confirmação através da angio-TC^{25,27}. (Figuras 6 e 7). Deve ser lembrado que estes dois aspectos (SHI nodular e SHI reticulado) não são observados na PO, que é a causa mais comum do SHI. Essas considerações são importantes porque o tratamento destas condições é completamente diferente. O uso de corticóides, que é o tratamento de escolha da PO, pode ter efeitos nocivos em pacientes com doença fúngica invasiva ou com tuberculose em atividade.

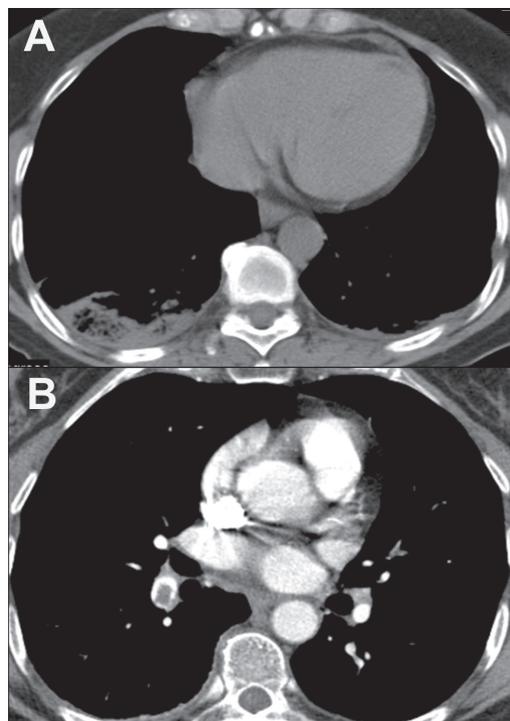


Figura 6. Homem, 67 anos, com infarto pulmonar. Em A, TC sem contraste evidenciando SHI no lobo inferior D, subpleural, com aspecto reticulado no seu interior. Em B, exame contrastado mostrando falha de enchimento (trombo) em ramo segmentar da artéria pulmonar D.

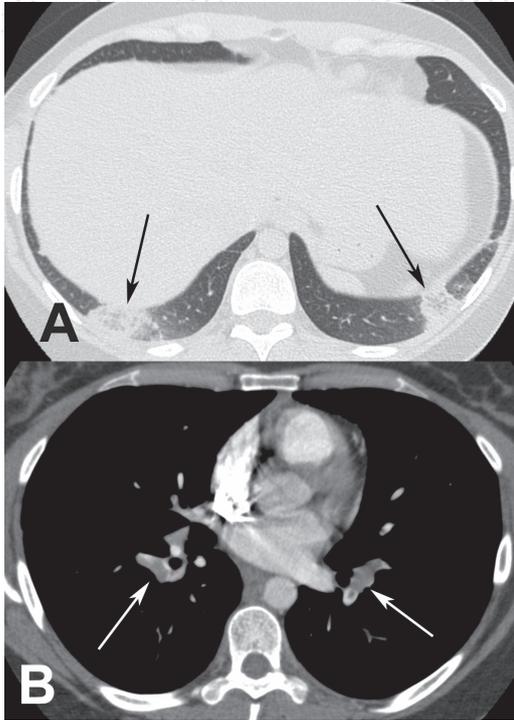


Figura 7. Homem, 59 anos, com infarto pulmonar. TC mostrando 2 imagens de SHI (setas pretas) na região subpleural dos lobos inferiores (A), com aspecto de reticulação de perimeio. Na fase contrastada (B) observam-se falhas de enchimento na emergência das artérias pulmonares (setas brancas).

Embora o diagnóstico final deva ser baseado na correlação com as manifestações clínicas, as características do SHI podem ser bastante úteis no diagnóstico diferencial. Em alguns casos a biópsia pulmonar pode ser necessária para o diagnóstico final.

SINAL DO HALO INVERTIDO EM COVID-19

Ênfase especial deve ser dada ao SHI no contexto da pandemia de COVID-19. O SHI em pacientes com COVID-19 pode estar relacionado às doenças infecciosas associadas, ou se dever a fases evolutivas da própria COVID. As principais alterações relacionadas à COVID-19 que podem cursar com o SHI são a PO e o infarto pulmonar²⁸⁻³⁰ (Figura 8). Esse diagnóstico diferencial é extremamente importante, pois diferentes abordagens terapêuticas se farão necessárias. O SHI secundário à organização do processo inflamatório, com PO, se apresenta com o aspecto clássico, de opacidade em vidro fosco circundada por um halo de consolidação.

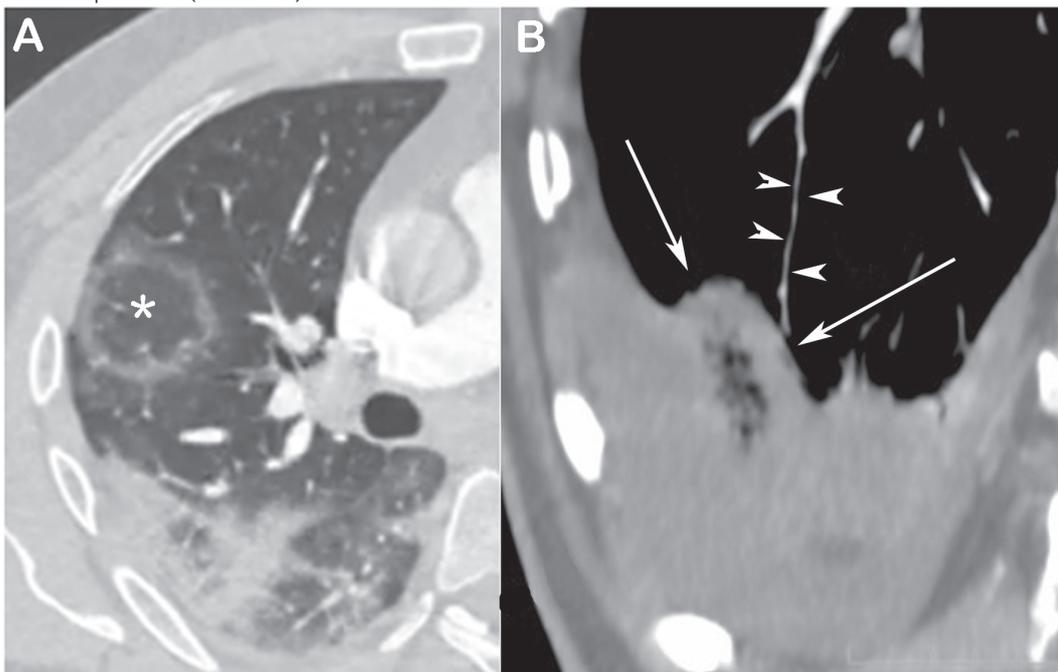


Figura 8. Em A, SHI clássico, com opacidade em vidro fosco arredondada, circundada por um halo de consolidação (asterisco). Observar também consolidação no parênquima pulmonar posterior. Em B, SHI reticulado (setas), com aspecto de reticulação central e localização periférica, subpleural, além de derrame pleural associado. Notar também o afilamento da artéria adjacente, com aspecto de irregularidades nos seus contornos (cabeças de seta).

Áreas de baixa atenuação dentro do halo, com ou sem reticulação (SHI reticular), sugerem fortemente infarto pulmonar. A localização subpleural e pulmonar inferior, bem como o derrame pleural em associação com o SHI, também podem favorecer este diagnóstico. A fisiopatologia da doença vascular em pacientes com COVID-19 é controversa e pode envolver trombose microvascular *in situ* ou embolia pulmonar originada de veias pélvicas ou dos membros inferiores. Como a doença vascular pulmonar em COVID-19 envolve principalmente as artérias segmentares e subsegmentares, alguns autores sugerem que o desenvolvimento de infarto pulmonar em COVID-19 é atribuível mais frequentemente à trombose de vasos pulmonares causada por inflamação pulmonar grave e hipercoagulabilidade, do que por tromboembolismo^{31,32}.

Desta forma, o SHI é um achado comum em TC sem contraste de pacientes com COVID-19 e pode estar relacionado a dois eventos fisiopatológicos distintos com características de imagem diferentes. O SHI com aspecto clássico, que sugere o diagnóstico de PO e o SHI reticular, que leva ao diagnóstico de infarto pulmonar, especialmente quando acompanhado de derrame pleural, piora clínica súbita e elevação do dímero D. Nessas condições, a menos que contra-indicado, a realização de angiotomografia pulmonar deve ser considerada.

CONCLUSÃO <<

Concluindo, o SHI é cada vez mais reconhecido como um achado de imagem valioso em diversas doenças pulmonares. A análise cuidadosa das características morfológicas do SHI pode estreitar o diagnóstico diferencial quando utilizada em associação com a história clínica. O aspecto nodular do SHI em pacientes com infecção pulmonar indica a presença de doença granulomatosa ativa (especialmente tuberculose). O SHI reticulado é visto particularmente em 2 condições: doenças fúngicas invasivas e infartos pulmonares. O estado imunológico do paciente é a informação clínica mais importante para este diagnóstico diferencial. Ênfase especial deve ser dada ao SHI no contexto da pandemia de COVID-19. O SHI em pacientes com COVID-19 pode estar relacionado às doenças infecciosas associadas, ou se dever a fases evolutivas da própria COVID. Nesta segunda condição, o diagnóstico diferencial principal deve ser feito entre PO e infartos pulmonares.

>> REFERÊNCIAS

1. 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.
2. Kim SJ, Lee KS, Ryu YH, Yoon YC, Choe KO, Kim TS, Sung KJ. Reversed halo sign on high-resolution CT of cryptogenic organizing pneumonia: diagnostic implications. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180(5):1251–4.
3. Marchiori E, Zanetti G, Escuissato DL, Souza AS Jr., Meirelles GD, Fagundes J, Souza CA, Hochegger B, Marom EM, Godoy MB. Reversed halo sign: high-resolution CT scan findings in 79 patients. *Chest* 2012;141:1260–6. doi:10.1378/chest.11-1050
4. Marchiori E, Zanetti G, Hochegger B, Irion KL, Carvalho AC, Godoy MC. Reversed Halo Sign on Computed Tomography – A State-of-the-Art Review. *Lung* 2012;190(4):389–94. doi 10.1007/s00408-012-9392-x.
5. Godoy MC, Viswanathan C, Marchiori E, Truong MT, Benveniste MF, Rossi S, Marom EM. The reversed halo sign: update and differential diagnosis. *Brit J Radiol* 2012;85:1226–35.
6. Zhan X, Zhang L, Wang Z, Jin M, Liu M, Tong Z. Reversed Halo Sign: Presents in Different Pulmonary Diseases. *PLoS One*. 2015 Jun 17;10(6):e0128153. doi: 10.1371/journal.pone.0128153.

7. Maturu VN, Agarwal R. Reversed halo sign: a systematic review. *Respir Care*. 2014;59(9):1440-9. doi: 10.4187/respcare.03020.
8. Marchiori E, Zanetti G, Escuissato DL, Souza AS Jr, Meirelles GD, Fagundes J, Souza CA, Hochhegger B, Marom EM, Godoy MB. Reversed halo sign: high-resolution CT scan findings in 79 patients. *Chest* 2012;141:1260-6. doi:10.1378/chest.11-1050
9. Marchiori E, Grando RD, Simões Dos Santos CE, Maffazzoli Santos Balzan L, Zanetti G, Mano CM, Gutierrez RS. Pulmonary tuberculosis associated with the reversed halo sign on high-resolution CT. *Br J Radiol* 2010;83(987):e58-60.
10. Marchiori E, Zanetti G, Irion KL, Nobre LF, Hochhegger B, Mançano AD, Escuissato DL. Reversed halo sign in active pulmonary tuberculosis: criteria for differential diagnosis from cryptogenic organizing pneumonia. *AJR. Am J Roentgenol* 2011;197:1324-7.
11. 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. doi: 10.1378/chest.12-0114.
12. Wahba H, Truong MT, Lei X, Kontoyiannis DP, Marom EM. Reversed halo sign in invasive pulmonary fungal infections. *Clin Infect Dis*. 2008;46(11):1733-7. doi: 10.1086/587991.
13. Marchiori E, Menna Barreto M, Pereira Freitas HM, Hochhegger B, Soares Souza A Jr, Zanetti G, Dias Mançano A, Souza Rodrigues R. Morphological characteristics of the reversed halo sign that may strongly suggest pulmonary infarction. *Clin Radiol*. 2018;73:503.e7-503.e13 doi: 10.1016/j.crad.2017.11.022.
14. Marchiori E, Zanetti G, Hochhegger B, Irion KL. Reversed halo sign: nodular wall as criteria for differentiation between cryptogenic organizing pneumonia and active granulomatous diseases. *Clinical Radiology* 2010;65:770-1.
15. Zhan X, Wang Z, Zhang L, Jin ML, Liu M, Chen WH, Dai HP. Clinical and pathological features of adult pulmonary tuberculosis with reversed halo sign. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(12):1621-5. doi: 10.5588/ijtld.13.0300.
16. Marchiori E, Hochhegger B, Zanetti G. Nodular reversed halo sign. *J Bras Pneumol*.2019;45(2):e20180335. doi: 10.1590/1806-3713/e20180335
17. Marchiori E, Zanetti G, Hochhegger B, Carvalho J. Sarcoid cluster sign and the reversed halo sign: Extending the spectrum of radiographic manifestations in sarcoidosis. *Eur J Radiol*. 2011;80(2):567-8.
18. Kumazoe H, Matsunaga K, Nagata N, Komori M, Wakamatsu K, Kajiki A, Nakazono T, Kudo S. Reversed halo sign of high-resolution computed tomography in pulmonary sarcoidosis. *J Thorac Imaging*. 2009;24(1):66-8. doi: 10.1097/RTI.0b013e318190476f.
19. Marchiori E, Zanetti G, Mano CM, Hochhegger B, Irion KL. The reversed halo sign. Another atypical manifestation of sarcoidosis. *Korean J Radiol* 2010;11(2):251-2.
20. Menna Barreto M, Marchiori E, de Brito A, Escuissato DL, Hochhegger B, Souza Jr. AS, Rodrigues RS. CT morphological features of the reversed halo sign in pulmonary paracoccidioidomycosis. *Brit J Radiol* 2015;88(1055). doi: 10.1259/bjr.20150246.
21. Marchiori E, Zanetti G, Hochhegger B. Reversed halo sign. *J Bras Pneumol*. 2015;41(6):564.
22. Marchiori E, Hochhegger B, Zanetti G. Reversed halo sign in invasive fungal infection. *J Bras Pneumol* 2016;42(3):232.
23. Legouge C, Caillot D, Chrétien ML, Lafon I, Ferrant E, Audia S, et al. The reversed halo sign: pathognomonic pattern of pulmonary mucormycosis in leukemic patients with neutropenia? *Clin Infect Dis*. 2014;58(5):672-8. doi: 10.1093/cid/cit929.
24. Marchiori E, Guimarães MD; Hochhegger B, Zanetti B. Importance of the reversed halo sign for the diagnosis of angioinvasive pulmonary aspergillosis. *Resp Med* 2014;108:1238-1239.

25. Marchiori E, Menna Barreto M, Pereira Freitas HM, Hochhegger B, Soares Souza A Jr, Zanetti G, et al. Morphological characteristics of the reversed halo sign that may strongly suggest pulmonary infarction. *Clin Radiol*. 2018;73:503.e7-503.e13 doi: 10.1016/j.crad.2017.11.022.
26. Nattusamy L, Madan K, Khilnani GC, Guleria R. Pulmonary infarction in acute pulmonary embolism: reversed halo sign. *BMJ Case Rep*. 2014 Jun 23;2014:bcr2014205181. doi: 10.1136/bcr-2014-205181.
27. Mançano AD, Rodrigues RS, Menna Barreto M, Zanetti G, Moraes TC, Marchiori E. Incidence and tomographic characteristics of the Reversed Halo Sign in Patients with Acute Pulmonary Embolism and Pulmonary Infarction submitted to Pulmonary Angiotomography. *J Bras Pneumol*. 2019;45(1):e20170438 doi: 10.1590/1806-3713/e20170438.
28. Farias LPG, Strabelli DG, Sawamura MVY. COVID-19 pneumonia and the reversed halo sign. *J Bras Pneumol*. 2020;46(2):e20200131. doi: 10.36416/1806-3756/e20200131.
29. Moreira BL, Santana PRP, Zanetti G, Marchiori, E. COVID-19 and acute pulmonary embolism: what should be considered to indicate a computed tomography pulmonary angiography scan? *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020;53:e20200267. doi: 10.1590/0037-8682-0267-2020.
30. Marchiori E, Hochhegger B, Zanetti G. The reversed halo sign in COVID-19. *J Bras Pneumol*. 2021;47(5):e20210407. doi: /10.36416/1806-3756/e20210407
31. Sales AR, Casagrande EM, Hochhegger B, Zanetti G, Marchiori E. The Reversed Halo Sign and COVID-19: Possible Histopathological Mechanisms Related to the Appearance of this Imaging Finding. *Arch Bronconeumol*. 2020 Jul 27:S0300-2896(20)30243-X. doi: 10.1016/j.arbres.2020.06.029.
32. Marchiori E, Nobre LF, Hochhegger B, Zanetti G. The Reversed Halo Sign: Considerations in the Context of the COVID-19 Pandemic. *Thromb Res*. 2020 Aug 3;195:228-230. doi: 10.1016/j.thromres.2020.08.001.