

# UTILIZZAZIONE DI UN MEZZO DI CONTRASTO TRANSPOLMONARE (LEVOVIST) NELL'ESAME ECOGRAFICO VASCOLARE NEL CANE

SIMONA VALENTINI, MARIO FEDRIGO, STEFANIA NEGRINI, GIUSEPPE SPINELLA

Dipartimento Clinico Veterinario (Sezione Chirurgica)

Università di Bologna - via Tolara di Sopra, 50 - Ozzano Emilia 40064 (Bologna)

## Riassunto

I mezzi di contrasto ecografici consentono di ipotizzare applicazioni tali da giustificare il crescente interesse nei loro confronti. Gli ecoamplificatori transpolmonari permettono di esaminare i vasi e le caratteristiche (fisiologiche e non) che a volte il solo color-Doppler non riesce a identificare. Il meccanismo di azione si basa sull'amplificazione del segnale color-Doppler senza concomitanti modificazioni di quest'ultimo: tale effetto si traduce in un aumento delle informazioni ottenibili dall'operatore.

## Summary

*The growing interest in new echo-enhancers reflects the potential of their applications. Transpulmonary echo-enhancers can be used to examine vessels, both physiological and pathological, which color-Doppler alone falls to demonstrate. Echo-enhancers improve the color-Doppler signal without modifying it, providing thus more detailed informations.*

## INTRODUZIONE

L'impiego in ultrasuonodiagnostica dei c.d. mezzi di contrasto, o eco-amplificatori, rappresenta una fase evolutiva della metodica color-Doppler. In realtà gli studi sull'argomento iniziano già una decina di anni fa con l'impiego di sostanze che trovavano nell'impossibilità di oltrepassare la barriera polmonare il loro maggiore limite applicativo<sup>3</sup>. Le prime esperienze si riferiscono quindi, anche in medicina veterinaria, prevalentemente all'ecocardiografia, in quanto il cuore rappresentava l'ultimo settore esplorabile prima che l'effetto di amplificazione scomparisse<sup>2</sup>. Solo recentemente sono state ideate sostanze in grado di esercitare la loro azione anche oltre il circolo polmonare e ciò ha ravvivato l'interesse nei confronti di questo settore diagnostico.

Il principio generale su cui si basa l'azione degli ecoamplificatori è la maggiore riflessione prodotta dall'incontro del fascio ultrasonoro con microbolle gassose o microparticelle preventivamente introdotte nell'albero vascolare<sup>4,5</sup>; le esperienze hanno dimostrato che i prodotti a base di microbolle gassose sono i mezzi di contrasto più potenti<sup>4</sup>. Le microbolle tendono però a dissolversi molto velocemente nel sangue<sup>3</sup>, per cui si è tentato di garantire loro una maggiore sopravvivenza in circolo rallentandone la dissoluzione tramite un rivestimento<sup>3,5</sup>. Nasce quindi SHU 508A, noto con il nome commerciale di Levovist (Schering

AG Berlino, Germania): nella sua forma finale il composto risulta costituito da microbolle rivestite da galattosio con una quantità pari allo 0,1% di acido palmitico come additivo<sup>3</sup>. La sospensione ottenuta tramite miscelazione del composto con acqua sterile rimane stabile per almeno 10-15 minuti<sup>3</sup>. Il galattosio, una volta introdotto per via endovenosa, viene metabolizzato in massima parte nel fegato e, in misura minore, eliminato attraverso i reni; per quanto riguarda l'acido palmitico, questo viene iniettato in dosi decisamente inferiori a quelle fisiologicamente presenti nel sangue<sup>3,5</sup>. Non sono stati rilevati episodi di intossicazione acuta; circa eventuali fenomeni di intossicazione cronica, sono state effettuate alcune prove somministrando a cani Beagle elevate dosi di sostanza per alcuni giorni (14-17 giorni)<sup>3</sup> senza rilevare alterazioni dei parametri di riferimento (esami chimici di sangue e urine, valutazione della pressione dell'arteria polmonare, esami necroscopici e istologici), eccezione fatta per una maggiore richiesta idrica e per la comparsa di poliuria<sup>3</sup>. Relativamente agli effetti sulla circolazione, l'iniezione di dosi ripetute in cani sani, ma anche in cani colpiti da grave stenosi coronarica, ipertensione polmonare, shunt destra-sinistra, alterazione della perfusione tissutale o insufficienza cardiaca acuta ha evidenziato solo lievi modificazioni pressorie che rientravano nella normalità molto rapidamente<sup>3</sup>. La microscopia in vivo non ha rivelato variazioni del diametro delle arteriole, della perfusione capillare né fenomeni trombotici<sup>3</sup>.

## MATERIALI E METODI

Levovist è stato utilizzato in confezioni da 2,5 g di composto in polvere diluibile in 20 ml di acqua per preparazioni iniettabili. È possibile scegliere diverse concentrazioni (Fig. 1), in modo da ottenere la dose più corretta a seconda delle dimensioni dell'animale, del settore da esaminare (vasi più o meno superficiali) e dell'intensità della risposta color-Doppler ottenuta. In linea di massima le concentrazioni più basse (200 mg/ml) sono indicate quando il segnale Doppler è sufficientemente rilevabile pur essendo inadeguato ai fini diagnostici; la concentrazione media (300 mg/ml) viene utilizzata se i segnali sono deboli, come nel caso di vasi piccoli, bassi flussi o impossibilità di adottare idonee scansioni; si ricorre alla concentrazione più elevata (400 mg/ml) in caso di segnali molto deboli o assenti. La sospensione, in concentrazione pari a 200 mg/ml, è stata somministrata per iniezione EV continua o infusione lenta EV in dosi variabili da 0,5 a 4-10 ml (iniezione continua) oppure 2-3 ml/min (infusione) utilizzando la vena cefalica dell'avambraccio di 10 soggetti adulti di diverse razze e dimensioni, alcuni dei quali portatori di patologie neoplastiche a carico di vari organi e apparati. Tutti i pazienti sono stati sottoposti in precedenza ad esami

ematologici (riferiti in particolare ai valori inerenti la funzionalità renale ed epatica), scegliendo solo quelli che riportavano valori compresi nel range normale, e ad esame eco-color-Doppler senza mezzo di contrasto. In nessun caso è risultato necessario ricorrere a sedazione farmacologica. Si è provveduto quindi ad esaminare diversi vasi periferici (aorta, v. cava, a. e v. renale, a. e v. splenica, a. e v. iliaca, etc.) e la vascolarizzazione di formazioni neoplastiche al fine di rilevare quali e di quale entità fossero le modificazioni colorimetriche e spettrali.

## RISULTATI E CONCLUSIONI

L'inoculazione di Levovist è stata sempre seguita da un'amplificazione del segnale colorimetrico e del segnale spettrale, sia nei vasi evidenziabili anche in assenza di mezzo di contrasto (aorta, v. cava, carotidi, giugulari) (Fig. 2A e B), sia nei vasi che presentano alcune difficoltà di identificazione e di studio a causa delle esigue dimensioni o perché situati a relativa profondità oppure caratterizzati da flussi lenti (vene degli arti)<sup>2</sup> o con basse resistenze (vasi renali). In particolare, siamo riusciti ad evidenziare con relativa facilità le componenti vascolari renali (Fig. 3)

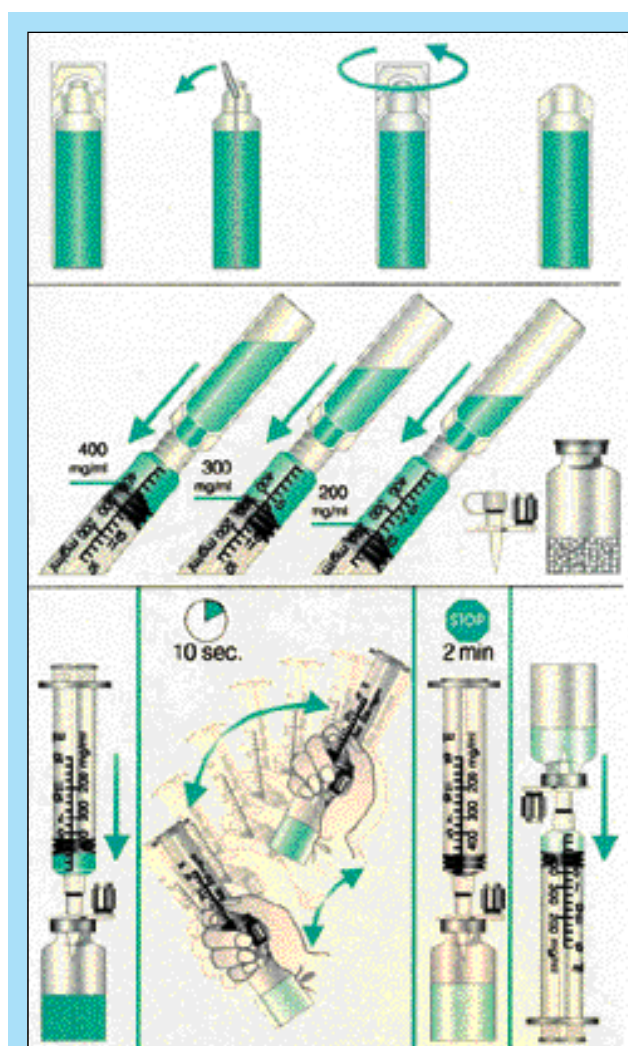


FIGURA 1 - Preparazione di Levovist.

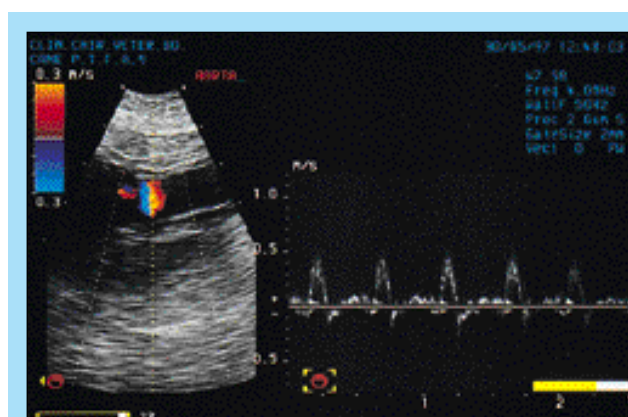


Figura 2A

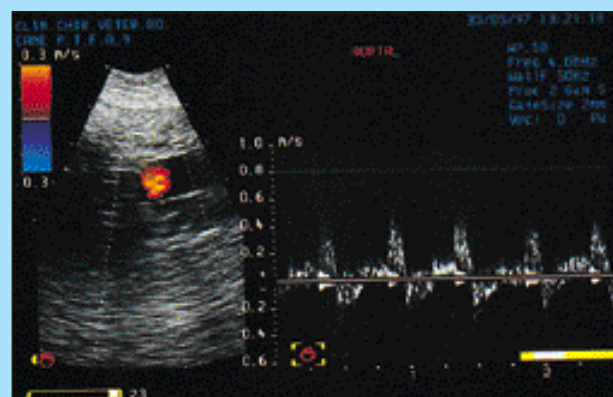


Figura 2B

FIGURA 2 - (A) Aorta. Eco-color-Doppler. (B) Aorta. Eco-color-Doppler con Levovist: il segnale spettrale è amplificato.

(Fig. 4A e B) e spleniche (Fig. 5A e B) che a volte pongono alcuni problemi interpretativi in quanto difficilmente esaminabili nella loro completezza. È da notare comunque che la maggiore evidenziazione colorimetrica tende a ridurre notevolmente la possibilità di valutare le condizioni delle pareti dei vasi: questo ci permette di ribadire la necessità di far precedere ogni esame contrastografico dall'esame "diretto".

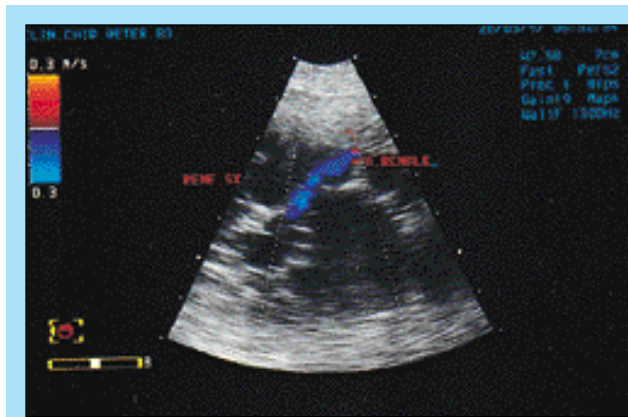


FIGURA 3 - Rene sx. Arteria renale dopo somministrazione di Levovist: l'arteria, normalmente poco evidenziabile, appare ben riconoscibile.



Figura 4A



Figura 4B

FIGURA 4 - (A) Rene sx. Arteria renale. Eco-color-Doppler. (B) Rene sx con Levovist: sono evidenti i traccati riferibili all'arteria renale a basse resistenze (sopra) e alla vena renale (sotto).

L'effetto del mezzo di contrasto appare dopo circa 12-15 secondi dall'inoculazione<sup>2</sup> e dovrebbe persistere per un periodo variabile da 2 a 4 minuti; non abbiamo mai osservato la permanenza dell'effetto oltre 7 minuti, come descritto da alcuni autori<sup>2</sup>. Questo breve periodo ha rappresentato una limitazione in quanto il tempo a disposizione non è sempre sufficiente ad identificare la struttura ed esaminarla, anche in soggetti particolarmente collaboranti; nei casi dubbi siamo perciò stati costretti a ripetere la somministrazione<sup>5</sup> ricorrendo a dosaggi e concentrazioni analoghe a quelle utilizzate in precedenza. Purtroppo questo ha determinato un allungamento del tempo dell'esame ed una conseguente minore disponibilità del soggetto a collaborare.

Non abbiamo mai registrato effetti collaterali locali o sistemici clinicamente rilevabili sia in caso di somministrazioni singole che in caso di somministrazioni ripetute (in medicina umana è spesso descritta una sensazione di freddo nel punto di inoculazione, peraltro non desumibile dal comportamento dei soggetti da noi esaminati).

Levovist ha offerto alcune importanti possibilità nello studio delle patologie neoplastiche. I tumori presentano solitamente, come noto, due caratteristiche importanti: invasività e crescita incontrollata, entrambe associate ad un'imponente neovascolarizzazione<sup>1</sup>.



Figura 5A



Figura 5B

FIGURA 5 - (A) Ilo splenico. Eco-color-Doppler. (B) Ilo splenico. Eco-color con Levovist; il flusso risulta più definito.



I vasi neoformati mostrano deviazioni evidenti rispetto a quanto rilevabile in vasi normali. Sono frequenti infatti le anastomosi e la formazione di seni, le pareti possono essere incomplete e la componente muscolare è spesso presente solo in modo parziale<sup>1</sup>: tutto ciò si traduce in flussi con volume e velocità variabili. Per questi motivi l'esame eco-color-Doppler diretto fallisce sovente nel tentativo di valutare quali-quantitativamente le strutture vascolari neoplastiche, o comunque le sottostima, e non consente quindi di identificare le caratteristiche di invasività del tumore<sup>1</sup>. Levovist ha permesso di riconoscere vasi che l'esame diretto non evidenziava e di analizzare parametri quali: quantificazione dei vasi, distribuzione all'interno della neoplasia, vie di penetrazione dai margini della neoplasia, tortuosità e perdita della normale configurazione nonché eventuale presenza di shunt (Fig. 6A e B).

Anche i tracciati sono risultati molto più chiari dopo l'introduzione del mezzo di contrasto (Fig. 7A e B). Un aspetto interessante da noi rilevato è che l'effetto indotto dal mezzo di contrasto nelle forme maligne è più duraturo rispetto a quello desumibile da quanto osservato per i vasi periferici: pare che ciò sia spiegabile per la presenza di seni o ectasie vascolari all'interno della massa neoplastica che rallenterebbero l'allontanamento dell'ecoamplificatore<sup>1</sup>.

Sulla base della nostra esperienza possiamo quindi trarre alcune conclusioni:

- Levovist è un prodotto di facile utilizzazione che non ha provocato fenomeni di tossicità o complicazioni, nonostante sia stato a volte necessario ripeterne la somministrazione;
- Levovist possiede la capacità di oltrepassare la barriera polmonare e questo lo rende idoneo per lo studio dei vasi periferici;
- Levovist esplica la sua funzione in tempi relativamente brevi; la sua permanenza in circolo è purtroppo limitata e questo rende a volte difficile l'identificazione e lo studio delle strutture, pur essendo questo limite superabile tramite la ripetizione della dose. In ogni caso, al termine dell'esame ecografico l'assenza dell'effetto di amplificazione dimostrava chiaramente che Levovist era scomparso completamente dal circolo ematico.

Questi primi dati ci inducono quindi a proseguire nell'impiego e nello studio dei mezzi di contrasto ecografici limitandoci per ora all'esame delle strutture vascolari, ma auspicando per il futuro l'introduzione, peraltro già ipotizzata, di nuovi ecoamplificatori che possano mostrare un tropismo per i diversi tessuti e conseguenti migliori possibilità operative.

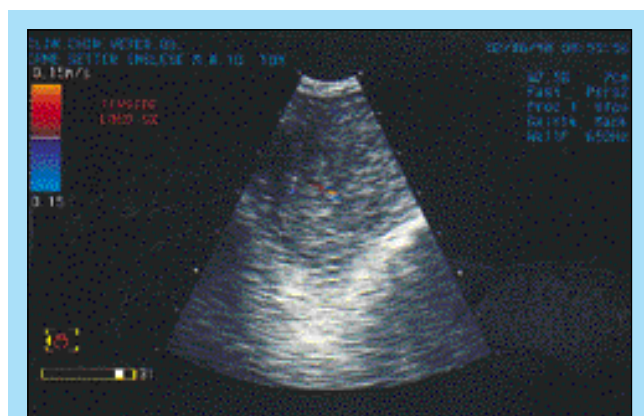


Figura 6A



Figura 6B

FIGURA 6 - (A) Tiroide: adenocarcinoma. Eco-color-Doppler. (B) Idem. Eco-color-Doppler con Levovist: sono evidenti le anastomosi vascolari.

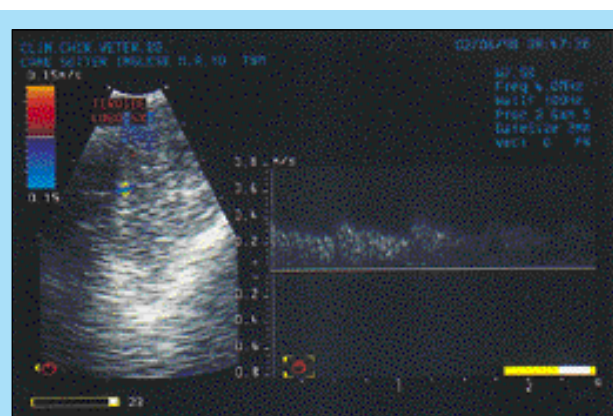


Figura 7A



Figura 7B

FIGURA 7 - (A) Tiroide: adenocarcinoma. Eco-color-Doppler. (B) Idem. Eco-color-Doppler con Levovist: la componente di flusso ed il tracciato velocimetrico risentono dell'azione amplificante del mezzo di contrasto.

## Parole chiave

*Ecografia, ecoamplificatori transpolmonari, apparato vascolare, Levovist, cane.*

## Key words

*Echography, transpolmonar echo-enhancers, vascular system, Levovist, dog.*

## Bibliografia

1. Langholz J.P.: Ultrasound contrast agents in peripheral vascular disease. *Advances in echo-enhancement* 1997, 1,3 pp. 30-42.
2. Schlieff R., Schurmann R., Balzer T., Zomack M., Nierdorf H., Petrick J., Urbank A.: Saccharide-based contrast agents and their application in vascular doppler ultrasound. *Advances in echo-contrast* 1994, 3, 4, pp. 60-76.
3. Schmid V., Lang J.: Intravascular ultrasound contrast media. *Veterinary radiology and ultrasound* 1995, 36, 4, pp. 307-314.
4. Valentini S., Fedrigo M., Capitani O., Negrini S.: Utilizzazione di un mezzo di contrasto ecografico transpolmonare (Levovist) per la valutazione di vasi parenchimatosi e non. *Atti SISVET* 1997, vol. II, 5 pp. 597-598.
5. Cosgrove D.: Ultrasound contrast enhancement of tumours. *Advances in echo-contrast* 1994, 3, 3, pp. 38-45.

**FINALMENTE IN DISTRIBUZIONE  
L'EDIZIONE ITALIANA!**



**FOSSUM**

**Chirurgia dei piccoli animali**

**1ª ed. italiana, 1216 pagg., 1410 ill.**

**Masson - Edizioni Veterinarie EV**

**Lire 248.000 (Soci SCIVAC)**

**Lire 310.000 (Non Soci SCIVAC)**



**sezione editoriale**

Palazzo Trecchi - 26100 Cremona

Tel. 0372/460440 - Fax 0372/457091 - email [info@scivac.it](mailto:info@scivac.it)