

## Ecografia con mezzo di contrasto nella valutazione dell'asse iliaco-cavale nella trombosi venosa profonda

Paolo RICCI - Francesco INTRIERI\* - Vito CANTISANI  
Francesco M. DRUDI - Fabrizio FASOLI  
Federico ARDUINI - Elisa PAGLIARA  
Fabrizio BENEDETTI VALENTINI\*  
Roberto PASSARIELLO

**Scopo.** Dimostrare l'utilità e l'accuratezza dell'esame eco-contrastografico nella valutazione dell'asse iliaco-cavale in pazienti con trombosi venosa profonda (TVP).

**Materiale e metodi.** Trentotto pazienti consecutivi con sospetta TVP sono stati prospettivamente esaminati con eco-color Doppler prima e dopo somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto ecografico e con flebografia ascendente. Trentacinque dei 38 pazienti sono stati sottoposti ad "eco-flebografia", che consiste nella studio ecografico dell'asse venoso dell'arto inferiore, con specifica attenzione all'asse iliaco femorale, con esame eco-color Doppler dopo iniezione manuale di Levovist in una vena dorsale del piede omolaterale alla sospetta TVP. In 3 pazienti, per l'impossibilità di incannulare una vena del piede, si è eseguito l'esame eco-contrastografico con iniezione endovenosa attraverso una vena del braccio. Questi pazienti sono stati esclusi dallo studio. Tutti i restanti 35 pazienti sono stati sottoposti a flebografia ascendente convenzionale per verificare i reperti dell'esame eco-flebografico.

**Risultati.** L'eco-flebografia ha permesso la migliore definizione della presenza e dell'estensione della trombosi profonda in tutti i pazienti. Nella valutazione di una sospetta trombosi acuta, l'efficacia comparativa dell'eco-color Doppler e della eco-flebografia, assumendo come metodica di riferimento la flebografia convenzionale è risultata come segue: sensibilità 85,7% e 90%, specificità 71,4% e 100%, accuratezza 80,9% e 95,2%, PPV (valore predittivo positivo) 85,7% e 100% e NPV (valore predittivo negativo) 71,4%, e 75%, rispettivamente. Nella valutazione della trombosi cronica, il confronto tra ecografia ed eco-flebografia ha documentato: sensibilità 90% e 100%, specificità 75% e 100%, accuratezza 85,7% e 100%, PPV 100 e 100%, NPV 87,5% e 100%, rispettivamente. Non è stata osservata nessuna complicanza legata all'utilizzo della metodica.

**Conclusioni.** L'eco-flebografia è una tecnica accurata e di facile esecuzione nella valutazione della TVP. Ulteriori studi con casistiche più ampie sono tuttavia necessari per confermare questi risultati promettenti e stabilire il ruolo di questa nuova tecnica nell'iter diagnostico della TVP.

PAROLE CHIAVE: Trombosi venosa profonda - Ecografia, mezzi di contrasto - Eco-color-Doppler - Flebografia.

### *Contrast-enhanced US in the assessment of the ilio-caval axis in deep venous thrombosis*

**Purpose.** To assess the feasibility and the accuracy of a new technique in the evaluation of deep venous thrombosis (DVT) in the ilio-caval axis.

**Materials and methods.** Thirty-eight patients with suspected DVT were prospectively examined with unenhanced and enhanced colour-Doppler ultrasonography, and ascending contrast venography. Thirty-five out of 38 patients underwent US phlebography, consisting in manual injection of Levovist® (Schering Ag, Berlin, Germany) through a 21-G cannula in a suitable dorsal vein of the foot ipsilateral to the suspected DVT. Three patients in whom it was not possible to cannulate a dorsal vein of foot underwent contrast-enhanced US after injection of Levovist® through an antecubital vein, but where excluded from the present study. A contrast venogram was nonetheless carried out in all out three patients for comparison with the US-phlebography findings.

**Results.** US-phlebography allowed better definition of the presence and extension of deep vein thrombosis in all patients, when compared to conventional colour-Doppler US. In the evaluation of suspected acute thrombosis, the comparative efficacy of Doppler-US and US phlebography compared with ascending phlebography as the gold standard, was as follows: sensitivity of 85.7% and 90%, specificity of 71.4 and 100%, accuracy of 80.9 and 95.2%, PPV of 85.7, and 100%, and NPV of 71.4, and 75%, respectively. In the assessment of chronic thrombosis, US and US phlebography achieved a sensitivity of 90% and 100%, a specificity of 75% and 100%, an accuracy of 85.7% and 100%, a PPV of 100, 100%, a NPV of 87.5, 100%, respectively. No complications related to US phlebography were observed.

**Conclusions.** US-phlebography is a promising tool in the assessment of deep vein thrombosis, being highly accurate and feasible. However, further studies based on larger series are mandatory to confirm our promising results and establish a standardised role for this new technique.

KEY WORDS: Veins, thrombosis - US, contrast media - US, Doppler studies - Venography.

### Introduzione

La trombosi venosa profonda (TVP) è un'affezione vascolare degli arti inferiori estremamente frequente. Una diagnosi precoce ed accurata è necessaria per ridurre il rischio di tromboembolia polmonare (TEP) e l'incidenza della gra-

### Introduction

*Deep venous thrombosis (DVT) is a common disease of the lower extremities. An early and accurate diagnosis is mandatory to reduce the risk of pulmonary embolism (PE) and the incidence of severe post-thrombotic syndrome. As a*

Dipartimento di Scienze Radiologiche - Università degli Studi di Roma "La Sapienza" - Policlinico Umberto I - Roma.

Pervenuto alla Redazione il 23.9.2003; revisionato il 30.9.2003; restituito corretto l'8.10.2003; accettato per la pubblicazione il 17.10.2003.

Indirizzo per la richiesta di estratti: Dott. P. Ricci - Dipartimento di Scienze Radiologiche - Università degli Studi di Roma "La Sapienza" - Policlinico Umberto I - Viale Regina Elena, 324 - 00161 Roma RM - Tel. +39064455602/39064468587 - Fax +3906490243 - E-mail: paolo.ricci@uniroma1.it

ve sindrome post-trombotica. L'ecografia, grazie ai recenti sviluppi tecnologici avvenuti negli ultimi anni, rappresentati dall'introduzione di color- e power-Doppler, ha ormai sostituito la flebografia convenzionale nella esplorazione della trombosi venosa profonda. L'eco-color Doppler ha documentato una sensibilità del 91% e specificità dell'85-100% nel dimostrare la presenza di TVP nelle vene femorali [1, 2]. La maggiore limitazione dell'ecografia è tuttavia la incapacità nella valutazione dell'estensione della trombosi localizzata nelle vene pelviche, a causa del basso rapporto segnale-rumore, dovuto al gas intestinale o al tessuto adiposo, che rende quindi necessaria la valutazione con un trasduttore di tipo addominale. Problematiche simili esistono nella valutazione delle vene del polpaccio, che sono situate in compartimenti muscolari profondi. Metodiche diagnostiche alternative nella valutazione di questi distretti sono la flebografia tradizionale e la flebografia con Risonanza Magnetica. Il gold standard nella diagnosi della TVP è la flebografia, che è però una tecnica invasiva, potenzialmente associata a complicazioni quali l'insufficienza renale, l'allergia al mdc [3] e la tromboflebite [4]. La flebografia a Risonanza Magnetica è considerata una tecnica non-invasiva, operatore-indipendente, con un'accuratezza comparabile a quella dell'esame radiologico convenzionale nella valutazione della TVP [5, 6], ma i suoi costi e la limitata disponibilità di apparecchiature RM sul territorio rappresentano i principali limiti per la sua applicazione come test diagnostico di routine nei pazienti con sospetto di TVP.

La recente disponibilità sul mercato di mezzi di contrasto ecografici ha portato a nuove applicazioni, ad esempio il color-Doppler transcranico, la caratterizzazione delle lesioni focali, e il monitoraggio dell'efficacia del trattamento delle lesioni neoplastiche con tecniche percutanee [7-9].

L'eco-contrastografia nella valutazione della TVP è stata valutata prospetticamente da Puls *et al.* [10] e da Bucek *et al.* [11], con risultati interessanti. Inoltre è stato recentemente pubblicato uno studio in vitro con un nuovo mezzo di contrasto trombo-specifico [12].

Nel presente studio è stato valutato il ruolo dell'ecografia con mdc nella identificazione della TVP delle vene pelviche e dell'asse iliaco-femorale, confrontando i risultati ottenuti con quelli dell'esame eco-color-Doppler convenzionale, utilizzando la flebografia ascendente convenzionale come metodica di riferimento. Abbiamo inoltre valutato una nuova tecnica, chiamata "eco-flebografia", che consiste nell'iniezione del mdc attraverso una vena dorsale del piede, come alternativa alla tecnica di iniezione attraverso una vena del braccio, nel tentativo di ottenere la visualizzazione progressiva caudo-craniale del sistema venoso degli arti inferiori, analogamente a quanto ottenibile con la flebografia convenzionale.

## Materiale e metodi

Trentotto pazienti consecutivi (14 maschi, 24 femmine, di età compresa tra 39 e 76 anni, media: 62 anni), con sospetto clinico di TVP dell'asse iliaco-femorale-cavale, sono stati reclutati in uno studio prospettico. Ventitré pazienti presentavano sintomatologia compatibile con TVP acuta, mentre in 15 pazienti la sintomatologia era compatibile con TVP

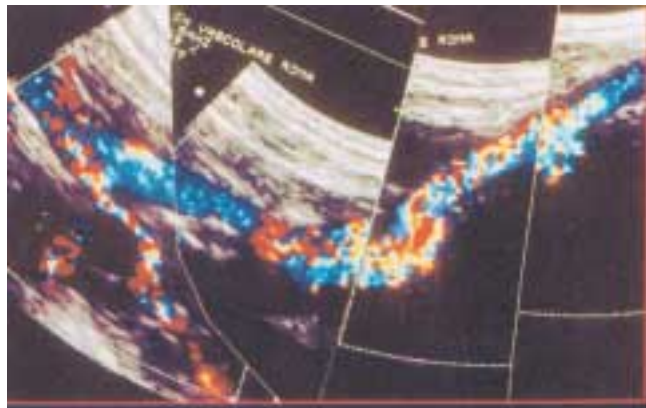


Fig. 1. — Rappresentazione eco-flebografica dell'intero asse venoso iliaco-femorale.

*Representation of the whole femoro-iliac venous axis with US phlebography.*

*result of recent advances and improvements, including colour and power Doppler capabilities, ultrasonography (US) has superseded contrast venography as the primary technique for detecting DVT. Doppler US has been reported to have a sensitivity of 91% and a specificity of 85-100% in detecting DVT within the femoral veins [1, 2]. A major drawback of US is the lack of reliability for the assessment of DVT of the pelvic veins, with poor signal-to-noise-ratio due to bowel gas or adiposity, thus often requiring an assessment with a deeply penetrating transducer. Quite similar problems exist in calf veins, which are situated in deep muscle compartments. Alternatives to Doppler US include contrast venography and magnetic resonance phlebography. The gold standard in diagnosing DVT is contrast venography, but it is an invasive method potentially associated with complications such as renal failure or contrast agent allergic reactions [3] and thrombophlebitis [4]. MR-phlebography is considered a non-invasive, operator-independent test for DVT, with an accuracy comparable to that of contrast venography [5, 6], but its high cost and limited availability represent major limitations for its application as a routine screening technique.*

*The recent availability of US contrast media is leading to several tentative applications, including transcranial Doppler, characterisation of focal liver lesions and monitoring of tumour response to treatment with percutaneous techniques [7, 8, 9].*

*Contrast-enhanced US (CEUS) for DVT has been evaluated prospectively by Puls *et al.* [10] and by Bucek *et al.* [11] with interesting results. An in vitro study of a new thrombus-specific US contrast agent has been also recently published [12]. We have evaluated the role of CEUS in the assessment of DVT of pelvic veins in patients displaying insufficient signal intensity at conventional colour-Doppler. We tested the injection through a dorsal vein of the foot, as an alternative to the conventional injection through an antecubital vein of the arm, in order to obtain a progressive cephalad visualisation of the venous system, like in contrast venography.*

## Materials and methods

*Thirty-eight patients (14 male, 24 female; mean age 62 years; range, 39 to 76 years) prospectively assessed for DVT with*

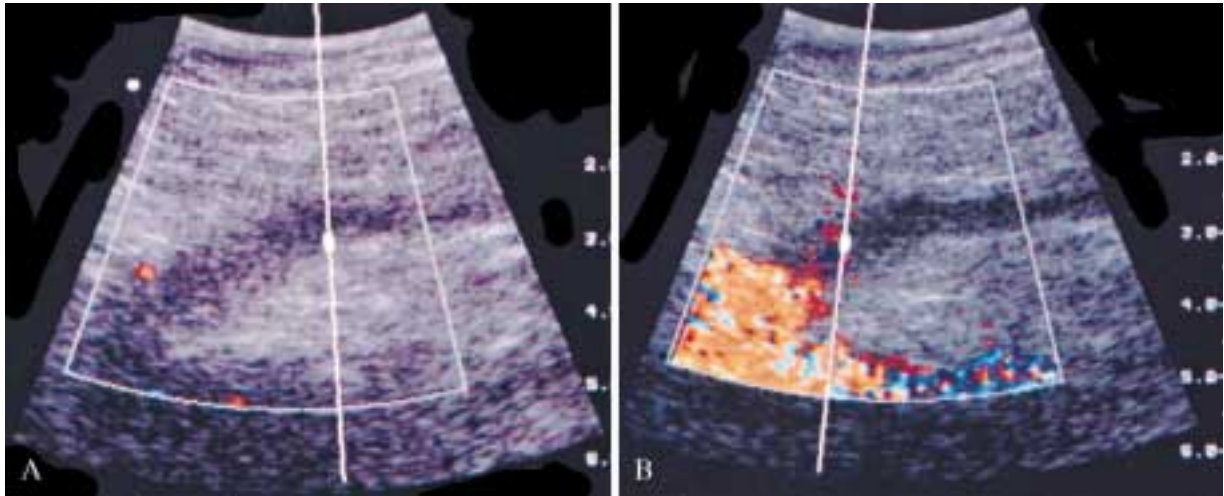


Fig. 2. — Un caso di trombo flottante dimostrato dall'eco-flebografia. A case of floating clot as shown by US phlebography.

cronica. Quattro pazienti erano stati recentemente sottoposti a inserzione di filtro cavale. Dopo aver compilato il modulo di consenso informato, i pazienti sono stati sottoposti a breve esame clinico, prima di essere sottoposti a esame ecocolor-Doppler.

Tutti gli esami sono stati effettuati con apparecchiatura HDI 5000 (ATL-Philips, Bothell, USA), con sonde multi-frequenza a larga banda di tipo convex da 3,5-5 MHz e di tipo lineare da 7,5-10 MHz. L'esame ecografico includeva lo studio in scala di grigi, con color- e power-Doppler, e l'analisi spettrale dell'intero asse venoso superficiale e profondo degli arti inferiori. I vasi sono stati valutati in termini di comprimibilità, di presenza di materiale trombotico endoluminale nelle scansioni in scala di grigi, di assenza di flusso o di presenza di difetti di riempimento al color-Doppler e per le caratteristiche dell'analisi spettrale di flusso. Tutti i pazienti sono stati esaminati da un radiologo e da un chirurgo vascolare.

La positività per trombosi acuta si basava sulla riduzione/assenza di comprimibilità del vaso, sull'assenza di segnale di flusso al color-Doppler ed all'analisi spettrale. La diagnosi di trombosi cronica si basava sulla non comprimibilità del vaso, sull'ispessimento della parete vasale e sulla riduzione del lume con o senza flusso alle valutazioni color-Doppler e spettrale.

Come mezzo di contrasto è stato usato il Levovist (Schering, Berlino, Germania), preparato costituito da microparticelle di galattosio (99,9%) ed acido palmitico (0,1%), che, quando solubilizzato in soluzione fisiologica, produce microbolle ripiene di aria, ricoperte da uno strato sottile stabilizzante di acido palmitico.

Tutti i pazienti sono valutati dopo almeno 6 ore di digiuno prima dell'esame. Il mezzo di contrasto (dose: 2,5 gr; concentrazione: 300 mg/ml) è stato iniettato manualmente con velocità di flusso di 0,5 mL/s, attraverso un'agocannula di 21 G posizionata in una vena dorsale del piede, omolaterale alla sospetta TVP. L'iniezione è stata seguita da 10 mL di soluzione salina con flusso di 0,5 mL/s. Tre dei 38 pazienti sono stati esclusi dallo studio, per l'im-

unenanced and contrast-enhanced Doppler US. All patients were referred for Doppler US because of clinically suspected DVT in the femoro-ilio-caval axis. Twenty-three patients presented with symptoms of acute DVT, while 15 presented with symptoms of chronic DVT. Four patients had recently undergone positioning of a caval filter. After giving informed consent, the patients were clinically examined briefly by residents (V.C., F.F., F.A.) prior to Doppler sonographic investigations.

All examinations were performed with HDI 5000 scanner (ATL-Philips, Bothell, USA), with colour Doppler and duplex capabilities and with the appropriate 3.5-5 MHz convex and 7.5-10 MHz linear array transducers. Examination included grey-scale, colour and power Doppler, and spectral evaluation of the inferior vena cava, iliac axis and common femoral, saphenous, superficial femoral, popliteal and proximal calf veins in the longitudinal and transverse planes. Vessels were assessed for compressibility and intraluminal filling defects on grey-scale scans, presence or absence of flow voids on colour Doppler scans, and spectral evaluation of blood flow characteristics. Patients were all examined by a staff radiologist (P.R.) and vascular surgeon (F.I.).

Positive diagnosis of thrombosis was based on lack of complete lumen obliteration with compression, flow void on colour Doppler scans, and lack of flow detection at spectral analysis. The diagnosis of chronic thrombosis was defined by vessel non-compressibility, wall thickening, and luminal contraction with or without flow at spectral analysis and colour Doppler US.

Levovist (Schering, Berlin, Germany), which consists of galactose microparticles and a small admixture of palmitic acid (0.1%), was used as a microbubble contrast agent in all contrast-enhanced US examinations. When dissolved in water, it provides air-filled microbubbles covered with a thin stabilising layer of palmitic acid.

All patients fasted for at least 5 hours before the examination. Levovist® (dose: 2.5 gr; concentration: 300 mg/ml) was injected manually at 0.5 mL/s via a 21-G cannula in a suitable dorsal vein of the foot ipsilateral to suspected DVT. The injection was followed by a 10 mL normal saline flush

TABELLA I. — Trombosi acuta - 21 pazienti.

	Eco-color-Doppler	Eco-flebografia	Flebografia ascendente
<i>Trombosi completa</i>	12	10	10
Femoro-iliaca	6	6	6
Femoro-ilio-cavale	6	4	4
<i>Trombosi parziale</i>	2	3	4
Femoro-iliaca	2	3	4
Femoro-iliaco-cavale	—	—	—

TABELLA II. — Trombosi cronica - 14 pazienti.

	Eco-color-Doppler	Eco-flebografia	Flebografia ascendente
<i>Trombosi completa</i>	9	8	8
Femoro-iliaca	2	2	2
Femoro-ilio-cavale	7	6	6
<i>Trombosi parziale</i>	1	2	2
Femoro-iliaca	1	2	2
Femoro-iliaco-cavale	—	—	—

TABELLA III. — Filtri cavali - 4 casi.

Eco-color-Doppler	Eco-flebografia	Flebografia ascendente
3 Trombosi complete	2 Trombosi complete	2 Trombosi complete
1 Trombosi parziale	2 Trombosi parziale	2 Trombosi parziale

possibilità di incannulare una vena dorsale del piede. È stato comunque eseguito l'esame ecocontrastografico con iniezione attraverso una vena del braccio. I 35 pazienti arruolati sono stati esaminati in due fasi: 1) la progressione ascendente del mezzo di contrasto è stata continuamente valutata con color- e power-Doppler, dimostrando così la possibilità di eseguire una flebografia sotto guida ecografica; 2) alla fine dell'iniezione, la fase di ricircolo del contrasto è stata usata per ulteriori valutazioni a livello della sospetta ostruzione.

Gli obiettivi del presente studio sono stati la possibilità di escludere o confermare la trombosi mediante esame ecografico prima e dopo somministrazione di Levovist® e di confrontare i reperti dell'eco-flebografia con la flebografia convenzionale.

Dopo accurata valutazione delle eventuali controindicazioni, come insufficienza renale o allergia al mdc, una flebografia convenzionale è stata effettuata in tutti i pazienti con un'apparecchiatura Integris V 5000 (Philips, Olanda), usando la tecnica descritta da Hach [13]. Sotto scopia, sono stati somministrati 150 mL di mdc (Ultravist 300, Schering, Berlino, Germania) attraverso un'agocannula di 21 G inserita in una vena dorsale del piede. Gli esami sono stati valutati da due radiologi esperti, in doppio cieco rispetto ai risultati ecografici. La diagnosi di TVP è stata fatta seguendo i seguenti criteri diretti o indiretti: difetto di riempimento costante identificabile in almeno due scansioni, assenza di flusso in un segmento vasale, che non si modifica nelle differenti fasi dell'esame.

TABLE I.—Acute thrombosis - 21 patients.

	Unenhanced US	US-phlebography	Ascending phlebography
<i>Complete thrombosis</i>	12	10	10
Femoro-iliac	6	6	6
Femoro-ilio-caval	6	4	4
<i>Partial thrombosis</i>	2	3	4
Femoro-iliac	2	3	4
Femoro-iliac-caval	—	—	—

TABLE II.—Chronic thrombosis - 14 patients.

	Unenhanced US	US-phlebography	Ascending phlebography
<i>Complete thrombosis</i>	9	8	8
Femoro-iliac	2	2	2
Femoro-ilio-caval	7	6	6
<i>Partial thrombosis</i>	1	2	2
Femoro-iliac	1	2	2
Femoro-iliac-caval	—	—	—

TABLE III.—Caval filters - 4 cases.

Unenhanced US	US-phlebography	Ascending phlebography
3 complete thrombosis	2 complete thromboses	2 complete thromboses
1 partial thrombosis	2 partial thromboses	2 partial thromboses

at 0.5 mL/s. An injection via an antecubital vein was performed in 3/38 patients because of the inability to cannulate a dorsal pedal vein. Therefore, they underwent US examination before and after injection of 300 mg/ml of Levovist® contrast fluid into a cubital vein at an infusion rate of 2 ml/min. These patients, were, however, excluded from the present study. In the remaining 35 patients the examination was performed in two phases: 1) the cephalad progression of the contrast medium was continuously evaluated by colour and power Doppler, thus performing a phlebography under US control. 2) at the end of the injection, the phase of contrast recirculation was used for further evaluation at the level of the suspected obstruction.

The objectives of this study were to assess the possibility of exclusion or confirmation of thrombosis before and after Levovist® administration and to compare CEUS phlebography findings with conventional venography findings.

After exclusion of contraindications such as renal failure or contrast agent allergy, a contrast venogram was carried out in all patients with a CGR Radiograph ( ), using the technique described by Hach [13]. Up to 150 mL of contrast agent (Ultravist 300, Schering, Berlin, Germany) were given under visual control through a 21-G butterfly needle inserted into a suitable dorsal pedal vein. The scans were assessed by two experienced investigators (F.B.V., R.P.), who were blinded to the US findings. Diagnosis of DVT was made according to the following direct or indirect criteria: a constant filling defect detectable in at least two views; an abrupt discontinuation of visible filling at a constant site in the vein.

TABELLA IV. — Accuratezza dell'ecografia e della eco-flebografia.

	Ecografia		Eco-flebografia	
	Trombosi acuta (%)	Trombosi cronica (%)	Trombosi acuta (%)	Trombosi cronica (%)
Sensibilità	85,7	90	90	100
Specificità	71,4	75	100	100
Accuratezza	80,9	85,7	95,2	100
VPP	85,7	90	100	100
VPN	71,4	75	87,5	100

TABLE IV.—Accuracy of US and US-phlebography.

	US		US-phlebography	
	Acute thrombosis (%)	Chronic thrombosis (%)	Acute thrombosis (%)	Chronic thrombosis (%)
Sensitivity	85.7	90	90	100
Specificity	71.4	75	100	100
Accuracy	80.9	85.7	95.2	100
PPV	85.7	90	100	100
NPV	71.4	75	87.5	100

## Risultati

L'esame eco-contrastografico è stato eseguito con successo in 35 su 38 pazienti, permettendo migliore definizione della presenza e dell'estensione di trombosi in tutti i casi (fig. 1). È stato possibile ottenere la migliore delimitazione del margine libero del trombo flottante nella trombosi cronica (fig.2) e la migliore visualizzazione dell'asse iliaco, principalmente l'iliaca comune, in tutti i pazienti.

Le tabelle I, II, III e IV mostrano i risultati della ecografia in condizioni basali rispetto alla eco-flebografia nella valutazione della pervietà residua in pazienti con trombosi acuta o cronica e con filtri cavali, assumendo la flebografia ascendente come metodica di riferimento.

### Trombosi venosa profonda (TVP) acuta (21 pazienti)

La flebografia ascendente ha diagnosticato TVP in 14 pazienti su 21 (66,7%) con sospetta trombosi acuta. La casistica comprende 10 casi di trombosi completa, 6 nel segmento femoro-iliaco e 4 nell'asse femoro-iliaco-cavale, e 4 trombosi parziali nel segmento femoro-iliaco.

L'eco-color-Doppler ha consentito di individuare 12 trombosi complete e 2 trombosi parziali, mentre l'esame è risultato negativo in 7 pazienti. La eco-flebografia ha individuato trombosi completa in 10 pazienti (fig.3) e trombosi parziale in 3. Riassumendo i risultati, l'ecografia ha identificato 12 casi di trombosi come veri positivi, 2 casi su 7 negativi come falsi positivi, 2 come falsi negativi e i rimanenti 5 casi come veri negativi. La eco-flebografia ha identificato 13 casi di trombosi come veri positivi, un caso come falso negativo e 7 casi come veri negativi.

## Results

*US-phlebography was successfully performed in 35/38 patients, allowing better definition of the presence and extension of thrombosis in all cases (fig. 1). Better depiction of the free edge of the thrombus in chronic thrombosis and better identification of the iliac axis, mainly the common iliac, in both chronic and acute thrombosis was easily obtained (fig. 2).*

*Tables I, II, III, and IV show the results of unenhanced US versus US-phlebography in the evaluation of residual patency in patients with acute or chronic thrombosis and with caval filters, assuming ascending phlebography as the gold standard.*

### Acute thromboses (No=21 suspected patients)

*Ascending phlebography diagnosed DVT in 14 of the 21 patients (66.7%) with suspected acute thrombosis. Ten were complete occlusions, 6 being located at the iliaco-femoral segment and 4 at the femoro-ilio-caval axis, respectively, and 4 partial occlusions of the iliaco-femoral segment. Colour-Doppler US detected 12 complete thrombosis, and 2 partial thrombosis, while a negative result was found in 7 patients. US-phlebography detected complete occlusion in 10 patients (fig. 3) and partial thrombosis in three patients. Summarising the above mentioned findings, US detected 12 cases as true positive out of 14 acute thromboses, two cases as false positive out of 7 patients without thrombi, two others as false negative, and the remaining 5 as true negative cases. US-phlebography detected 13 cases as true positive out of 14 thrombi, one case as false negative, and seven cases as true negative.*

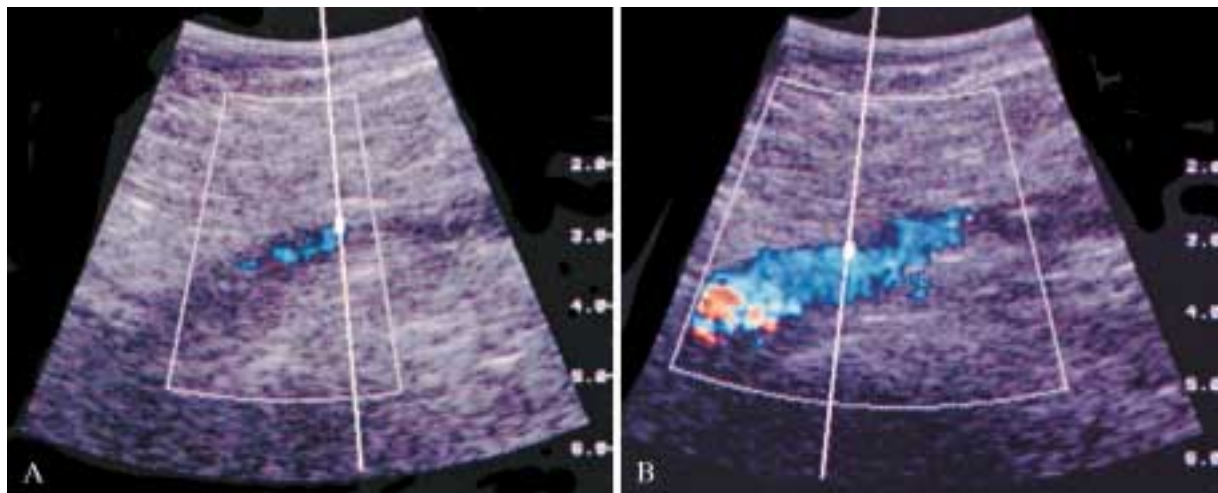


Fig. 3. — A) L'eco-color Doppler dimostra trombosi completa dell'asse iliaco esterno; B) L'eco-flebografia conferma assenza di flusso nel vaso.

(A) *Unenhanced colour Doppler US shows complete thrombosis of the external iliac axis. (B) US phlebography confirmed the absence of any flow within the vessel.*

#### TVP cronica (14 pazienti)

La eco-flebografia ha individuato trombosi completa in 8 casi e parziale in 2 (71,4%) (fig. 4). La flebografia ascendente ha confermato tutti i risultati della valutazione eco-contrastografica. L'eco-color-Doppler ha dimostrato trombosi completa in 9 casi (2 iliaco-femorali e 7 femoro-iliaco-cavali) e solo una trombosi parziale, con 9 casi di veri positivi, un falso negativo, un falso positivo e tre veri negativi.

#### Filtri cavali

L'eco-flebografia ha confermato 2 delle 3 trombosi complete sospettate all'esame eco-color-Doppler, mentre ha rivelato solo trombosi parziale nel rimanente caso e ha confermato la presenza di trombosi parziale in un caso diagnosticato con l'esame ecografico. La flebografia convenzionale ha confermato i risultati della eco-flebografia in tutti i casi.

La durata dell'enhancement dopo somministrazione endovenosa di Levovist è stata significativamente più alta di quanto riportato in letteratura, con tempi compresi tra 8 e 14 minuti. Questi risultati sono probabilmente legati all'utilizzo di una tecnica bifasica, che permette di studiare l'asse venoso sia al primo passaggio di mezzo contrasto che nella fase di ricircolo. I valori di sensibilità, specificità e accuratezza dell'ecografia e della eco-flebografia nella valutazione della TVP sono esposti nella Tabella IV. Nessuna complicazione si è verificata in questa serie.

#### Discussione

La trombosi venosa profonda è un'affezione di grande impatto clinico, sociale ed economico. Essa ha infatti un'elevata incidenza nella popolazione generale ed è gravata da percentuali di complicanze molto gravi, come la tromboembolia polmonare e le ulcere degli arti inferiori. Pertanto una diagnosi accurata è essenziale per un rapido e appropriato trattamento terapeutico e per evitare le complicanze e sequele.

#### Chronic thrombosis (No=14 suspected patients)

*US-phlebography detected complete DVT in 8 and partial thrombosis in 2 out of 14 patients (71.4%) (fig. 4). Ascending phlebography confirmed all the US-phlebography findings. US showed complete thrombosis in 9 cases (2 femoro-iliac and 7 femoro-ilio-caval), and one partial thrombosis, with 9 cases being true positive, one false negative, one false positive and three true negatives.*

#### Caval filters

*US-phlebography confirmed 2 out of 3 complete thromboses suspected at US examination, while it revealed only partial thrombosis in the remaining case and confirmed the presence of partial thrombosis diagnosed with US examination. US-phlebography findings were similar to conventional phlebography findings in all cases. The sensitivity, specificity and accuracy values of US and US-phlebography in the assessment of DVT are shown in Table IV.*

*The duration of Levovist enhancement was significantly higher than in the current literature, ranging between 8 and 14 minutes. These results are probably related to the dual-phase technique we used, which allows the evaluation of the first passage of contrast medium and then the phase of recirculation. No complications occurred in this series.*

#### Discussion

*Deep venous thrombosis is a condition of great clinical, social and economic impact. This is mainly related to its high incidence in the general population and the high rates of severe complications associated with DVT, namely pulmonary thromboembolism and lower limb ulcers. Therefore, a reliable diagnosis is essential for a prompt and adequate*

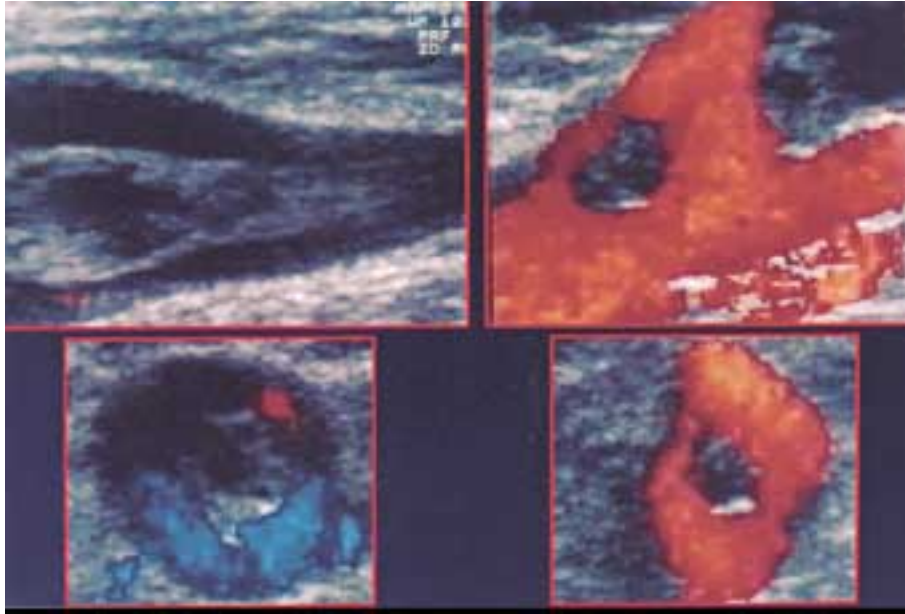


Fig. 4. — A) L'eco-color-Doppler dimostra la presenza di minimo flusso residuo nella vena iliaca esterna destra. B) L'ecoflebografia consente di dimostrare la quasi completa pervietà del vaso.  
(A) *Unenhanced colour Doppler US shows the presence of a thin residual flow within the right external iliac vein, while (B) US phlebography allows assessment of the almost complete patency of the vessel.*

Molte metodiche diagnostiche sono disponibili nella diagnosi di TVP: la venografia ascendente con mezzo di contrasto iodato è considerata, a tutt'oggi, la metodica di riferimento ("gold standard"). Tuttavia è una metodica invasiva, con alcune limitazioni, quali l'uso di radiazioni ionizzanti, l'incannulamento della vena dorsale del piede con discomfort del paziente e controindicazioni quali l'insufficienza renale e l'intolleranza al mezzo di contrasto iodato [4, 14]. Un ulteriore limite di questa metodica è la variabilità diagnostica interosservatore, poichè nei casi positivi gli investigatori concordano nella diagnosi in una percentuale di casi compresa tra 70 e 90% [3].

La pletismografia ad impedenza non dimostra la presenza di trombo direttamente, ma l'ostruzione del flusso venoso ne è prova indiretta. Questa tecnica è in grado di dimostrare la presenza di trombosi ostruttiva delle vene prossimali, ma è meno utile nella identificazione del trombo non occlusivo ed è scarsamente accurata nella identificazione del trombo del polpaccio [15].

L'ecografia color-Doppler del distretto venoso consente il superamento di alcuni di questi problemi. La valutazione ecografica della trombosi venosa dipende soprattutto dalla tecnica compressiva. In risposta alla manovra di Valsalva il diametro della normale vena femorale aumenta dal 50% al 200%. In presenza di trombosi venosa i vasi hanno una limitata risposta e non presentano variazioni di diametro. Comunque questa tecnica ha alcune limitazioni. Una soddisfacente esecuzione della manovra di Valsalva richiede un'ottimale collaborazione del paziente. Una normale risposta consente di escludere la TVP, ma una mancanza di dilatazione venosa non è specifica per trombosi e può essere legata a compressione venosa esterna o ad insufficienza car-

*management of this condition and avoidance of such complications.*

*Several imaging techniques are available for diagnosing DVT, contrast-enhanced venography being accepted as the gold standard. However, this is an invasive technique with well-recognised limitations, such as the use of ionizing radiation, cannulation of dorsal vein of the foot, patient discomfort, and contraindications as well as complications such as renal failure and contrast agent allergy [4, 14]. A further drawback of this method is the interobserver variability, as in positive cases investigators agree in 70 to 90% of cases [3].*

*Impedance plethysmography does not directly showed thrombi, but obstruction of venous outflow implies their presence. This technique reliably detects occlusive thrombi of the proximal veins, but it is less useful for detecting non occlusive thrombi and is insensitive for detecting calf thrombi [15].*

*Venous sonography overcomes many of these problems. Sonographic assessment of venous thrombosis depends chiefly on the compression technique. In response to Valsalva's manoeuvre, the diameter of the normal femoral vein increases from 50% to 200%. In the presence of venous thrombosis, the vessel has a limited response and does not increase in diameter. However, this technique has some limitations. Satisfactory performance of Valsalva's manoeuvre requires good patient co-operation. A normal response excludes DVT, but a lack of venous dilation is not specific for thrombosis and may be associated with external venous compression and congestive heart failure. Colour Doppler sonography allows better evaluation of flow within the vein, and thrombi appear as filling defects. The latter is usually performed*

diaca congestizia. L'eco-color-Doppler consente una migliore valutazione del flusso venoso e i trombi appaiono come difetti di riempimento. L'esame è abitualmente eseguito con tecnica compressiva, ma la sua efficacia è limitata dalla presenza di aree non esplorabili nelle vene profonde del polpaccio e della pelvi [16-18].

La flebografia con Risonanza Magnetica è tecnica di recente introduzione in grado di individuare TVP in maniera diretta e non invasiva (5, 6, 19). Tuttavia la valutazione della TVP con flebografia con RM richiede che il trombo sia sufficientemente stabilizzato da generare un'alta intensità del segnale, con conseguente di rischio di falsi negativi. Carpenter *et al.* [6] riportano sensibilità del 100%, specificità dell'86%, PPV del 90% e NPV del 100% per la flebografia con RM. La tecnica con RM ha il vantaggio rispetto alle altre tecniche di imaging di dimostrare le complicanze venose centrali, perivascolari e l'edema superficiale sottocutaneo, tutti elementi utili nel differenziare tra TVP acuta e cronica. Limitazioni all'uso della tecnica con RM sono però gli elevati costi, la disponibilità non completa sul territorio di apparecchiature RM, l'elevata dipendenza dall'operatore in relazione al frequente riscontro di artefatti [11].

La medicina nucleare può fornire la costruzione di immagini che includono informazioni biochimiche sulla formazione del trombo, in contrasto con le tecniche di imaging convenzionale che diagnosticano la TVP in base a criteri morfologici. Tra i vari traccianti proposti nell'identificazione della TVP, l'apcitide sembra essere particolarmente efficace nell'identificazione della TVP [16, 20, 21].

Per tali ragioni, l'ecografia con color-Doppler è a tutt'oggi considerata la modalità di scelta [10, 11], essendo di facile esecuzione, di comune e pronta disponibilità, non invasiva, meno costosa della flebografia. È comunque una tecnica con efficacia limitata nello studio di alcuni distretti a localizzazione profonda, quali le vene pelviche, le vene dei muscoli profondi, le vene con danni di parete post-trombotici, come ampiamente riportato in letteratura.

Nel presente studio un significativo miglioramento è stato ottenuto nell'individuazione o nell'esclusione di TVP situate nelle vene pelviche. L'accuratezza da noi ottenuta con l'eco-color Doppler è simile ai dati riportati in letteratura [17, 18, 22].

Recentemente sono state riportate alcune esperienze preliminari nello studio della TVP con ecografia dopo iniezione di Levovist attraverso una vena antecubitale del braccio [10, 11]. Più nel dettaglio, Puls *et al.* [10] hanno usato il Levovist per lo studio degli arti inferiori e della pelvi, consentendo un aumento dell'accuratezza e una significativa diminuzione del numero di falsi positivi e negativi. Nello studio di Bucek *et al.* [11] con Levovist, è stato riportato che la percentuale di esami non significativi si è ridotta dal 55% al 29% con un aumento della specificità nell'individuazione di TVP senza compromissione della sensibilità (100% e 86%), rispettivamente.

Nel nostro studio abbiamo utilizzato una nuova procedura di iniezione consistente nella incannulazione della vena dorsale del piede, con iniezione a bolo lento del mezzo di contrasto e nella valutazione diretta del primo passaggio centripeto del mezzo di contrasto nelle vene superficiali e profonde e del generico enhancement vascolare nella fase di ricircolo, l'unica fase comunemente valutabile con la tecnica standard. Questa nuova tecnica, da noi denominata eco-flebogra-

*in association with the compressive technique, and it suffers from diagnostic blind spot within the deep veins of the calf and the pelvis [16-18].*

*MR-phlebography, the most recent non-invasive venous imaging technique is able to detect DVT non-invasively and directly [5, 6, 19]. However, DVT detection with MR phlebography requires the thrombus be sufficiently mature to generate high-intensity signal and MR phlebography may result in false-negative diagnoses. Carpenter *et al.* [6] reported a sensitivity of 100%, a specificity of 86%, a positive predictive value of 90% and a negative predictive value of 100% for MR phlebography. Furthermore, the MR technique has the advantage over other methods of demonstrating central vein involvement and perivascular and superficial subcutaneous oedema, useful elements to differentiate between acute and chronic DVT. On the other hand, MR is very expensive, it is not available in many hospitals and it is highly operator-dependent in cases with MR phlebography-related artefacts [11].*

*Nuclear medicine can provide an image that includes biochemical information on thrombus formation, in contrast to the previous techniques that diagnose DVT on the basis of morphologic findings.*

*Among several tracers proposed for detecting DVT, the recently experimented apcitide seems to be particularly useful in detecting acute DVT [16, 20, 21]. However, because of the accuracy of duplex ultrasound, the use of radionuclide methods has declined.*

*For the above reasons, Duplex sonography is nowadays considered the modality of choice [10,11], being easy, non-invasive, quick to perform and less expensive than phlebography. However, difficulties exist if the vein segment to be investigated is located in regions with poor colour signal, such as the pelvic veins, deep muscle compartment veins, veins with post-thrombotic wall changes. In the present study a significant improvement was achieved in the detection and the exclusion of DVT situated in the pelvic veins. Many papers report difficulties in the evaluation of the pelvic veins. The accuracy we obtained with unenhanced colour Doppler is similar to published reports [17, 18, 22].*

*In order to improve the US accuracy in the detection of DVT, two papers [10, 11] have reported preliminary experience with CEUS after Levovist injection. Puls *et al.* [10] used Levovist-enhanced US in the assessment of lower limbs and pelvis, allowing an improvement of accuracy, with a significant decrease in number of both false-positive and false-negative cases. In the study by Bucek *et al.* [11] Levovist examination reduced the rate indeterminate scans from 55% to 29% and improved the specificity for detection of DVT without compromising the sensitivity (100% and 86%, respectively).*

*In our study we tested a new injection procedure consisting in cannulation of a dorsal vein of the foot, in the slow injection of US contrast medium and in the evaluation, first of the cephalad passage of the contrast medium in the superficial and deep veins, and then in the phase of recirculation, which is the only assessable phase in conventional injection. This new technique, called US phlebography showed a sensitivity of 90%, a specificity of 100%, and an accuracy of 95% in the detection of*

fia, ha mostrato sensibilità del 90%, specificità del 100% ed accuratezza del 95% nell'individuazione di TVP acute, raggiungendo così un rilevante miglioramento nella individuazione ed esclusione di trombosi venosa profonda acuta o cronica situata nella asse ileo-femorale-cavale. Questa modalità ha due principali vantaggi rispetto all'eco-color-Doppler basale ed alla eco-contrastografia convenzionale: la possibilità di valutare la fase di primo passaggio del mezzo di contrasto come nella flebografia convenzionale e la possibilità di valutare il segmento venoso durante la fase di ricircolo, grazie all'enhancement compreso tra 8 e 14 minuti. Inoltre questa tecnica consente risultati simili a quelli ottenibili con flebografia convenzionale, ma senza l'uso di radiazioni ionizzanti e mezzi di contrasto iodati. Lo svantaggio è rappresentato, anche in questo caso, dalla necessità di incannulare una vena dorsale del piede, che rende il metodo invasivo e talvolta non fattibile come è avvenuto in 3 dei 38 pazienti (7,9%).

## Conclusioni

Il risultato del presente studio mostra che l'eco-color Doppler con Levovist migliora la qualità diagnostica dell'esame ecografico del sistema venoso profondo, specialmente in pazienti di difficile valutazione come in caso di edema dei tessuti molli, meteorismo intenso od obesità. In tutti i pazienti, ma specialmente nei pazienti difficili da studiare, il mezzo di contrasto diminuisce la percentuale di esami non significativi e aumenta la specificità senza modificare la sensibilità. Aumenta anche significativamente la confidenza diagnostica dell'operatore nella diagnosi delle TVP dell'asse ileo-cavale. Studi diagnostici più ampi, basati su una casistica di maggior rilievo numerico, potranno confermare questi risultati preliminari e chiarire il ruolo dell'eco-contrastografia nella diagnosi di TVP acuta e cronica.

## Bibliografia/References

- 1) Baxter GM, Mc Kechnie S, Duffy P: Colour Doppler ultrasound in deep venous thrombosis: a comparison with venography. *Clin Radiol* 42: 32-36, 1990.
- 2) Douglas MG, Sumner DS: Duplex scanning for deep venous thrombosis: has it replaced both phlebography and non invasive testing? *Sem Vasc Surg* 9:3-12, 1996.
- 3) Wille-Jorgensen P, Borris L, Jorgensen LN *et al*: Phlebography as the gold standard in thromboprophylactic studies? A multicenter intraobserver variations study. *Acta Radiol* 33:24, 1992.
- 4) Lensing AWA, Prandoni P, Buller HR, *et al*: Lower extremity venography with iohexol: results and complications. *Radiology* 177:503-505, 1990.
- 5) Erdman WA, Jayson HT, Redman HC, *et al*: Deep venous thrombosis of the extremities: role of MR imaging in the diagnosis. *Radiology* 174:425-431, 1990.
- 6) Carpenter JP, Holland GA, Baum RA, *et al*: Magnetic resonance venography for the detection of deep venous thrombosis: comparison with contrast venography and duplex Doppler ultrasonography. *J Vasc Surg* 18:734-741, 1993.

- 7) Bauer A, Becker, Krone A *et al*: Transcranial duplex sonography using ultrasound contrast enhancers. *Clin Radiol* 51 (Supp. 11):19-23, 1996.
- 8) Harvey CJ, Blomley MJ, Eckersley RJ *et al*: Pulse-inversion mode imaging of liver specific microbubbles: improved detection of subcentimetre metastasis. *Lancet* 355:807-808, 2000.
- 9) Meloni MF, Goldberg SN, Livraghi T, *et al*: Hepatocellular carcinoma treated with radiofrequency ablation: comparison of pulse inversion contrast-enhanced harmonic sonography, contrast-enhanced power Doppler sonography, and helical CT. *AJR* 177:375-80, 2001.
- 10) Puls R, Hosten N, Bocj JS *et al*: Signal-enhanced color Doppler sonography of deep venous thrombosis in the lower limbs and pelvis. *J Ultr Med* 18:185-190, 2001.
- 11) Bucek RA, Kos T, Schober E *et al*: Ultrasound with Levovist in the diagnosis of suspected calf vein thrombosis. *Ultrasound Med Biol* 27:4:455-460, 2001.
- 12) Unger EC, McCreery TP, Sweitwer RH *et al*: *In vitro* studies of a new thrombus-specific ultrasound contrast agent. *Am J Cardiol* 81:58-61, 2001.

*acute DVT, thus achieving a reliable improvement in the detection and exclusion of acute or chronic DVT situated in ileo-femoral-caval axis. This modality has two major advantages over US and "conventional" contrast enhanced US. The possibility of evaluating the phase of contrast agent passage as in conventional phlebography and the possibility of evaluating the venous segment during the phase of recirculation which usually allows a total enhancement duration of 8 to 14 minutes. Moreover, this technique provides results roughly comparable to those obtaining with conventional phlebography, but without the use of ionizing radiation or iodinated contrast media. The only disadvantage is represented by the need to cannulate a dorsal vein of the vein foot, which makes the method invasive and sometimes not feasible as occurred in 3 out of 38 patients of our series (7.9%).*

## Conclusions

*In conclusion, the results of the present study have shown that Levovist-enhanced colour Doppler US improves the quality of US examination of the deep venous system, especially in patients in whom the examination conditions are difficult, as in the case of oedema or obesity. In all patients, but mostly in these more difficult patients, contrast enhancement decreases the rate of indeterminate examinations and increases specificity without affecting sensitivity. It also significantly increases the operator's diagnostic confidence in diagnosing DVT of the ilio-caval axis. However, further studies based on larger series are mandatory to confirm these preliminary results, and to clarify the role of this new technique in the diagnosis of DVT.*

- 13) Hach W: Die ascendierende Phlebographie, eine routinemethode zur beurteilung der oberflächlichen stammvenen. In Friedrich HC, *et al*: *Ergebnisse der Andrologie*, Bd 8, Stuttgart, Schattauer, 2001.
- 14) AbuRahma AF, Powell M, Robinson PA: Prospective study of safety of lower extremity phlebography with non ionic contrast medium. *Am J Surg* 171: 255, 1996.
- 15) Anand S, Weels PS, Hunt D *et al*: Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA* 279:1094-1099, 1998.
- 16) Palestro CJ: Diagnosing deep venous thrombosis: dawn of a new era? *J Nucl Med* 41:1224-1226, 2000.
- 17) Rose SC, Zwiebel WJ, Nelson BD *et al*: Symptomatic lower extremity deep venous thrombosis: accuracy, limitations and role of color duplex flow imaging in diagnosis. *Radiology* 175: 639-644, 1990.
- 18) Cronan JJ: Venous thromboembolic disease: the role of ultrasound. *Radiology* 186:619-650, 1993.
- 19) Moody AR: Direct imaging of deep venous thrombosis with magnetic resonance imaging. *Lancet* 3509:1073, 1997.

- 20) Takatsu H, Fujiwara H: Imaging of the active thrombus: can it be a new gold standard for acute deep vein thrombosis? *J Nucl Med* 40:2036-2037, 1999.
- 21) Taillefer R, Therasse E, Turpin S *et al*: Comparison of early and delayed scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-apotide and correlations with contrast-enhanced venography in detection of acute deep vein thrombosis. *J Nucl Med* 40:2029-2035, 1999.
- 22) Laissy JP, Cinqualbre A, Loshkajian A *et al*: Assessment of deep venous thrombosis in limbs and pelvis: MR venography vs duplex Doppler sonography. *AJR* 167:971, 1996.

*Dott. P. Ricci  
Dipartimento di Scienze Radiologiche  
Università degli Studi di Roma  
La Sapienza  
Policlinico Umberto I  
Viale Regina Elena, 324  
00161 Roma RM  
Tel. +39064455602/+39064468587  
Fax +3906490243  
E-mail: paolo.ricci@uniroma1.it*