

Ruolo della diagnostica per immagini nella valutazione delle MEN 1 e 2

Paola GOLLINI - Aldo CATALDI - Cesare FAVA

Introduzione. Riportare i risultati di uno studio retrospettivo sull'impiego delle diverse metodiche di imaging nella diagnosi delle neoplasie endocrine multiple tipo 1 e 2. Valutare globalmente la resa diagnostica delle indagini espletate, correlandole agli esiti degli interventi chirurgici.

Materiale e metodi. Lo studio è stato condotto raccogliendo i dati di 12 pazienti, quattro affetti da MEN1 e otto da MEN2, valutati con differenti metodiche radiologiche. Nei pazienti con MEN1 sono state riscontrate 4 iperplasie paratiroidi, 4 lesioni gastro-pancreatiche endocrino-secerenti, un adenoma ipofisario, un carcinoma bronchiale e due iperplasie surrenaliche bilaterali. Nei pazienti affetti da MEN2 sono stati rilevati 6 carcinomi midollari della tiroide (CMT), 4 feocromocitomi e 3 iperplasie paratiroidi.

Risultati. Nelle MEN1 le iperplasie paratiroidi sono state diagnosticate in tutti i quattro casi grazie ad indagine scintigrafica, mentre l'ecografia del collo è risultata positiva solo in due casi. Le lesioni gastro-pancreatiche endocrino-secerenti sono state dimostrate in tutti i quattro pazienti con TC ed ecoendoscopia (in due pazienti è stata anche effettuata scintigrafia con octreotide, risultata positiva). In un solo paziente affetto da MEN1 è stato riscontrato con indagine radiologica del torace un carcinoma bronchiale, confermato con TC. È stato anche riscontrato un singolo adenoma ipofisario con indagine TC. I pazienti affetti da MEN2 sono stati suddivisi in due gruppi: uno di pazienti asintomatici sottoposti ad esami di screening in seguito alla positività del test genetico ed uno di pazienti sintomatici. Nel primo gruppo gli esami di imaging hanno diagnosticato un CMT e tre feocromocitomi; nel secondo gruppo tutti i pazienti erano portatori di CMT (con ecografia e scintigrafia ambedue positive).

Discussione e conclusioni. Per la rarità di questa patologia riteniamo che il solo rilievo statistico di interesse nella nostra casistica sia quello relativo alla sensibilità delle tecniche di imaging espletate, in quanto, con adeguato inquadramento clinico/laboratoristico, l'eventuale problema di falsi positivi risulta eccezionale.

Il ruolo della diagnostica per immagini nella gestione dei pazienti affetti da MEN1 e 2 è duplice: identificazione negli «organi bersaglio» di lesioni sospettate clinicamente e sulla base degli opportuni accertamenti ematochimici al fine di una adeguata terapia medica e/o chirurgica; stadiazione delle lesioni maligne per una corretta programmazione chirurgica.

In particolare attraverso il nostro studio si ribadisce, nella MEN 2, l'efficacia diagnostica della TC nella diagnosi dei feocromocitomi e della associazione biopsia + ecografia, ecografia + scintigrafia dei CMT. Nelle MEN1 abbiamo rilevato buona sensibilità (66%) della TC spirale nella localizzazione delle patologie neoplastiche endocrine dell'apparato gastroenterico: l'ecoendoscopia è invece risultata di rilevante efficacia diagnostica, risultando costantemente positiva. In ambedue le patologie riteniamo infine che la valutazione delle patologie paratiroidi sia principalmente appannaggio della medicina nucleare.

PAROLE CHIAVE: Neoplasie endocrine - Diagnostica per immagini.

MEN 1 and 2: the role of diagnostic imaging

Purpose. To report the results of a retrospective study on the use of the different imaging methods in the diagnosis of type 1 and type 2 multiple endocrine neoplasias, and to provide an overall evaluation of the diagnostic yield of the various examinations performed correlating the results with the surgical findings.

Materials and methods. The study was conducted by reviewing the data of 12 patients, of whom four with MEN1 and eight with MEN2, assessed with different imaging modalities. In the patients with MEN1 the examinations revealed 4 parathyroid hyperplasias, 4 gastro-pancreatic endocrine-secreting lesions, one hypophyseal adenoma, one bronchial carcinoma and two bilateral adrenal hyperplasias. In the patients with MEN2 the examinations revealed 6 medullary thyroid carcinomas (MTC), 4 pheochromocytomas and 3 parathyroid hyperplasias.

Results. In MEN1 the parathyroid hyperplasias were diagnosed by scintigraphy in all four cases, whereas neck ultrasound was positive in only two cases. The gastro-pancreatic endocrine-secreting lesions were demonstrated in all four patients with CT and endoscopic ultrasound (two patients also underwent scintigraphy with octreotide, which was positive). In only one patient with MEN1 did the chest X-ray detect a bronchial carcinoma, confirmed by CT. CT also enabled identification of a single hypophyseal adenoma.

The patients with MEN2 were divided into two groups: one consisting of asymptomatic patients undergoing screening following positive genetic testing and one of symptomatic patients. In the first group the imaging examinations diagnosed one MTC and three pheochromocytomas; all patients in the second group had MTC (detected by positive ultrasound and scintigraphy examinations).

Discussion and conclusions. Given the rarity of this condition we believe that the only statistically important finding in our series concerns the sensitivity of the imaging examinations performed in that, with adequate clinical and laboratory data, the possible problem of false positive results is exceptional. The role of diagnostic imaging in the management of patients with MEN1 and 2 is twofold: identification of the target organs of lesions suspected on the basis of clinical and laboratory findings to enable adequate medical and/or surgical treatment; staging of malignant lesions to enable correct surgical planning.

In particular, our study once again highlights the diagnostic efficacy of CT for the diagnosis of pheochromocytomas and of the combination of biopsy plus ultrasound and ultrasound plus scintigraphy for the diagnosis of MTC in MEN 2.

As for MEN1 spiral CT was found to have good sensitivity (66%) in localising endocrine neoplasias of the gastrointestinal tract; endoscopic ultrasound on the other hand revealed good diagnostic efficacy, showing constantly positive findings.

Finally, in both pathologies we believe that the assessment of parathyroid conditions to be mainly a matter for nuclear medicine.

KEY WORDS: Endocrine tumors - Diagnostic imaging.

Reperto di Radiologia - Università di Torino - Ospedale S.Luigi Gonzaga di Orbassano (Torino).

Pervenuto alla Redazione il 30.4.2003; revisionato il 17.5.2003; restituito corretto il 23.5.2003; accettato per la pubblicazione il 15.6.2003.

Indirizzo per la richiesta di estratti: Dott.ssa Paola Gollini - Ospedale S. Luigi di Orbassano - Regione Gonzole, 10 - 10043 Orbassano TO - Tel. 3394330429. E-mail: paolagol@yahoo.it

Introduzione

Le MEN (Neoplasie endocrine multiple) costituiscono un gruppo di malattie familiari caratterizzate dalla presenza di tumori endocrini e non endocrini con possibili sindromi da ipersecrezione ormonale: si suddividono in MEN1 e MEN2, queste ultime ulteriormente classificate in 2A e 2B.

La MEN1, patologia autosomica dominante a penetranza variabile dovuta a una mutazione del gene della menina (proteina coinvolta nella regolazione e nella trascrizione e nella realizzazione del DNA), si caratterizza per la presenza di:

- iperplasia o adenoma delle paratiroidi;
- iperplasia, adenoma o carcinoma delle isole pancreatiche (con possibile secrezione di PP, gastrina, insulina, VIP, glucagone o somatostatina) [1, 2];
- iperplasia o adenoma dell'ipofisi.

Manifestazioni meno comuni sono costituite dal carcinoma del tratto gastrointestinale, timico e/o polmonare, lipomi viscerali o sottocutanei e feocromocitoma.

L'iperparatiroidismo è la manifestazione più comune delle MEN1 con un'incidenza che sfiora il 100% e ne costituisce generalmente la prima manifestazione con esordio intorno alla terza decade, ed è conseguente alla presenza di adenomi abitualmente multipli e più spesso coinvolgenti la totalità o quasi delle paratiroidi [1].

Le lesioni pancreatiche sono la seconda manifestazione per ordine di frequenza (prevalenza dal 30 al 75% e fino all'80% nelle casistiche autoptiche): i tumori con derivazione dalle isole pancreatiche generalmente si associano a sintomatologia clinica in conseguenza dell'eccesso di produzione ormonale dopo i 40 anni d'età, ma è possibile diagnosticarli in portatori asintomatici mediante screening di laboratorio o tecniche di imaging entro la terza decade.

Le lesioni di derivazione dalle isole pancreatiche nei pazienti con MEN1 sono caratteristicamente multifocali e sotto il profilo anatomico-patologico possono variare da microadenomi a macroadenomi fino ad adenocarcinomi invasivi e metastatici [1]. Le neoplasie pancreatiche si differenziano dalle altre neoplasie della MEN1 in quanto un terzo sono di natura maligna potendo dare luogo a metastasi epatiche. La diagnosi dei tumori del pancreas endocrino viene posta identificando la sindrome clinica caratteristica e con dosaggio ormonale sia in condizioni basali sia dopo stimolo; possono essere di aiuto anche le indagini radiologiche [3].

Gli adenomi ipofisari si riscontrano nel 50% delle MEN1, rappresentando la prima manifestazione nel 25% delle forme sporadiche ed il 10% nelle forme familiari.

Circa i due terzi di questi tumori sono microadenomi (<1 cm): sono state riscontrate tutte le possibili secrezioni ormonali ad eccezione della gonadotropina [1, 4].

Nell'approccio diagnostico iniziale è opportuno valutare la funzionalità dell'ipofisi, con dosaggi ormonali completi.

La manifestazione più frequente è la galattorrea associata ad amenorrea, mentre la seconda manifestazione per frequenza è rappresentata dall'acromegalia, conseguente ad adenoma GH-secerente [3].

La MEN2A è la variante più frequente delle MEN2 caratterizzandosi per la presenza di: feocromocitoma, iperplasia o adenoma delle paratiroidi, carcinoma midollare della tiroide.

Introduction

MEN (multiple endocrine neoplasias) constitute a group of familial diseases characterised by the presence of endocrine and non-endocrine tumours with possible hormone hypersecretion syndromes. They are divided into MEN1 and MEN2, the latter further classified into 2A and 2B.

MEN1, an autosomal dominant condition with variable penetration due to mutation of the menin-encoding gene (protein involved in the regulation, transcription and realisation of DNA), is characterised by the presence of:

- hyperplasia or adenoma of the parathyroid glands;
- hyperplasia, adenoma or carcinoma of the pancreatic islets (with possible secretion of PP, gastrin, insulin, VIP, glucagon or somatostatin) [1, 2];
- hyperplasia or adenoma of the pituitary gland.

Less common manifestations are gastrointestinal, thymic and/or pulmonary carcinoid, visceral or subcutaneous lipomas and pheochromocytomas.

Hyperparathyroidism is the most frequent manifestation of MEN1 with an incidence approaching 100%. Generally the first manifestation of disease it sets in around the third decade of life and results from the presence of usually multiple adenomas often involving all or nearly all of the parathyroid glands [1]. Pancreatic lesions are the second most frequent manifestation (prevalence ranging from 30% to 75% and up to 80% in autopsy studies). Tumours with pancreatic islet cell origin are generally associated with symptoms due to excess hormone production in patients over 40 years of age, but may be diagnosed by laboratory screening tests or diagnostic imaging in asymptomatic subjects under the age of thirty.

Lesions originating from the pancreatic islet cells in patients with MEN1 are typically multifocal and in histopathological terms may range from microadenomas to macroadenomas to invasive and metastatic adenocarcinomas [1]. Pancreatic neoplasms differ from the other MEN1 tumours in that one third are malignant and metastasise to the liver. Diagnosis of endocrine pancreatic tumours is reached by identifying the typical clinical syndrome and by hormonal assay both at baseline and after stimulation; radiological studies may also be helpful [3].

Pituitary adenomas are found in 50% of MEN1, being the first manifestation in 25% of sporadic forms and in 10% of familial forms. Approximately two thirds of these tumours are microadenomas (<1 cm); almost all possible hormone secretions have been found with the exception of gonadotropin [1, 4]. In the initial diagnostic approach pituitary function should be evaluated by complete laboratory testing. The most frequent manifestation is galactorrhea associated with amenorrhea, whereas the second most frequent is acromegaly due to GH-secreting adenoma [3].

MEN2A is the most common variant of MEN2 and is characterised by the presence of pheochromocytoma, parathyroid hyperplasia or adenoma, medullary thyroid carcinoma. MEN2B instead presents with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, gastrointestinal ganglioneuromas and skeletal anomalies (marfanoid phenotype, cyphosis, pectus excavatum) [5]. MEN2 is of an autosomal dominant nature and depends on a mutation of the RET proto-oncogene (gene with tyrosin-chinase action sited on chromosome 10). In patients bearing the gene mutation the rate of medullary thy-

La MEN2B invece presenta: feocromocitoma, carcinoma midollare della tiroide, ganglioneuromatosi gastrointestinale e anomalie scheletriche (habitus marfanoido, cifosi, pectus excavatum) [5].

La MEN2 ha carattere autosomico dominante e dipende da una mutazione del protooncogene *Ret*, (gene ad azione tirosino-chinasica situato sul cromosoma 10).

In pazienti portatori del gene mutato la penetranza del carcinoma midollare della tiroide (CMT) rasenta il 100% [6] con sviluppo in genere entro la prima decade nella MEN2B, entro la terza decade nella MEN2A e verso la sesta decade nelle forme sporadiche.

I CMT sono generalmente multifocali e bilaterali e sono tipicamente preceduti da iperplasia bilaterale, multicentrica, diffusa e nodulare delle cellule C (le cellule calcitonina secernenti).

Il CMT è per lo più localizzato nella zona centrale e superiore dei lobi tiroidei, dove sono maggiormente concentrate le cellule C [7, 8]. Le localizzazioni metastatiche linfonodali comprendono generalmente i linfonodi della regione cervicale (compartimento mediano e laterale) e i linfonodi mediastinici [1]. Le metastasi a distanza possono interessare i polmoni, il fegato e le ossa.

Il principale secreto prodotto dal CMT è la calcitonina, che ne rappresenta anche il principale marker.

Il feocromocitoma, seconda manifestazione della MEN2, si sviluppa successivamente a modificazioni iperplastiche della midollare del surrene, presente in circa il 60% dei casi.

Il feocromocitoma è per lo più multifocale e spesso bilaterale, ma raramente dimostra caratteri di malignità.

L'iperplasia delle paratiroidi, terza manifestazione delle MEN2, viene riscontrata in circa il 20-30% dei pazienti con variante MEN2A e più frequentemente in associazione a mutazione del protooncogene *Ret* in corrispondenza del codone 634: nella maggior parte dei casi la patologia paratiroidea rimane asintomatica [1].

Con questo lavoro ci siamo proposti di valutare retrospettivamente il ruolo delle differenti metodiche radiologiche in un gruppo di dodici pazienti affetti da MEN 1 e 2 in due differenti situazioni:

- 1) identificazione delle neoplasie e delle altre possibili patologie associate nei pazienti sintomatici;
- 2) identificazione di possibili patologie nei pazienti asintomatici in esami di screening familiare.

Materiale e metodi

Lo studio è stato condotto raccogliendo i dati di 12 pazienti, 8 donne e 4 uomini, di età compresa fra i 22 e i 69 anni: 4 erano affetti da MEN1 e 8 da MEN2.

Tutti i pazienti affetti da MEN1 sono stati sottoposti a ecografia e scintigrafia del collo nel sospetto clinico di iperparatiroidismo; gli stessi pazienti presentavano elevati livelli di gastrinemia, in due anche correlati a sintomatologia clinica, per cui si è proceduto alla esecuzione di TC addominale ed ecoendoscopia (in due completati anche con scintigrafia con octreotide).

Una singola paziente è stata anche indagata con TC dell'encefalo nel sospetto clinico di adenoma ACTH secernente.

thyroid carcinoma (MTC) approaches 100% [6] with development within the first decade of life in MEN2B, within the third decade in MEN2A and towards the sixth decade in sporadic forms. MTC are normally multifocal and bilateral and typically preceded by bilateral, multicentric, diffuse and nodular hyperplasia of the C cells (calcitonin-secreting cells). MTC is mainly located in the central and upper area of the thyroid lobes, where the C cells are mostly concentrated [7, 8].

Lymph node metastases usually involve the cervical region (median and lateral compartment) and the mediastinal lymph nodes [1]. Distant metastases may involve the lungs, liver and bones. The major secretion produced by MTC is calcitonin, which is its main marker. Pheochromocytoma, the second manifestation of MEN2, develops following adrenomedullary hyperplasia, seen in around 60% of cases. Pheochromocytoma is mostly multifocal and often bilateral, but rarely demonstrates malignant features. Parathyroid hyperplasia, the third manifestation of MEN2, is seen in about 20-30% of patients with MEN2A and most frequently associated to mutation of RET proto-oncogene in correspondence with codon 634: in most cases parathyroid pathology remains asymptomatic [1].

In this study we retrospectively reviewed the role of different imaging methods in a group of twelve patients with MEN 1 and 2 in two different settings:

- 1) identification of neoplasias and other possible associated conditions in symptomatic patients;*
- 2) identification of possible conditions in asymptomatic patients in family screening tests.*

Materials and methods

We reviewed the data of 12 patients, 8 women and 4 men, aged between 22 and 69 years: 4 had MEN1 and 8 had MEN2.

All the patients with MEN1 underwent neck ultrasound and scintigraphy for clinically suspected hyperparathyroidism; as these patients had elevated gastrin levels, associated with clinical symptoms in two cases, abdominal CT and endoscopic ultrasonography were also performed (in two cases also with octreotide scintigraphy). One patient also underwent brain CT for a suspicion of ACTH-secreting adenoma.

Finally, all patients underwent chest radiography for screening purposes (to search for possible pulmonary carcinoids).

Table I summarises the conditions detected and the diagnostic tests performed in MEN 1 patients.

The diagnostic imaging findings for all thoracic and abdominal masses and for the case of pituitary adenoma were verified at surgical evaluation.

The radiological finding of hyperparathyroidism was checked against the laboratory results. The patients with MEN2 were divided into two groups: one of asymptomatic patients undergoing screening following genetic testing, and the other of symptomatic patients. In the first group, the diagnostic imaging examinations identified one MTC and three pheochromocytomas; the four patients with palpable thyroid nodule in the second group underwent neck ultrasound and thyroid scintigraphy; only one patient underwent CT. All the examinations were positive for MTC.

TABELLA I. — Casistica personale dei pazienti con MEN1. Nella colonna di sinistra sono indicate le patologie riscontrate; nella colonna di destra le metodiche di diagnostica per immagini adottate (con il segno + si indicano gli accertamenti veri positivi e con il segno - i falsi negativi).

<i>Paziente 1</i>	
Adenoma paratiroideo	Ecografia – Scintigrafia +
Gastrinoma	Ecoendoscopia + TC +
<i>Paziente 2</i>	
Nefrolitiasi	Ecografia +
Adenoma Ipofisi ACTH secernente	TC +
Gastrinoma	Ecoendoscopia + Scintigrafia con Octreotide +
Metastasi epatica e adenopatia secondaria	TC +
Noduli tiroidei multipli e adenomatosi paratiroidea	Ecografia + Scintigrafia+
Adenoma surrene sinistro	TC +
<i>Paziente 3</i>	
Adenoma paratiroideo	Scintigrafia + Ecografia +
Nefrolitiasi	Ecografia +
Iperplasia surrenalica	TC + Ecografia +
Gastrinoma	Ecoendoscopia + TC -
Carcinoide bronchiale	RX +
<i>Paziente 4</i>	
Adenomatosi paratiroidea	Ecografia +
Gastrinoma	Ecoendoscopia + Scintigrafia +

Ad ogni paziente è stato infine effettuato un radiogramma del torace a scopo di screening (per una ricerca di eventuali carcinoidi polmonari).

Nella tabella I sono riassunte le patologie riscontrate ed i relativi accertamenti diagnostici effettuati nei pazienti affetti da MEN 1.

I risultati riscontrati alla diagnostica per immagini sono poi stati verificati al controllo chirurgico relativamente a tutte le neoformazioni toraciche ed addominali nonché nel singolo caso di adenoma ipofisario.

Nel riscontro di iperparatiroidismo i risultati radiologici sono stati confrontati con quelli laboratoristici.

I pazienti affetti da MEN2 sono stati suddivisi in due gruppi: uno di pazienti asintomatici sottoposti ad esami di screening in seguito alla positività del test genetico, e uno di pazienti sintomatici. Nel primo gruppo gli esami di imaging hanno portato alla diagnosi di un CMT e di tre feocromocitomi; nel secondo gruppo le 4 pazienti con nodo tiroideo palpabile han-

TABLE I.—*Personal series of patients with MEN1. The left column lists the pathologies detected, and the right column the diagnostic imaging methods used (the plus sign indicates the true positives and the minus sign the false negatives).*

<i>Patient 1</i>	
Parathyroid adenoma	Ultrasonography – Scintigraphy +
Gastrinoma	Endoscopic ultrasonography + CT +
<i>Patient 2</i>	
Kidney stones	Ultrasonography +
ACTH-secreting pituitary adenoma	TC +
Gastrinoma	Endoscopic ultrasonography + Scintigraphy with Octreotide +
Liver metastasis and secondary adenopathy	CT +
Multiple thyroid nodules and parathyroid adenomatosis	Ultrasonography + Scintigraphy +
Left adrenal gland adenoma	CT +
<i>Patient 3</i>	
Parathyroid adenoma	Scintigraphy + Ultrasonography +
Kidney stones	Ultrasonography +
Adrenal gland hyperplasia	CT + Ultrasonography +
Gastrinoma	Endoscopic Ultrasonography + CT -
Bronchial carcinoid	X-ray +
<i>Patient 4</i>	
Parathyroid adenomatosis	Ultrasonography + Scintigraphy +
Gastrinoma	Endoscopic ultrasonography + Scintigraphy + CT+

Following the diagnosis of MTC, the radiological work-up was completed by CT and abdominal ultrasound. Only one patient underwent thyroid ultrasound with fine-needle aspiration for the evaluation of a thyroid mass, as scintigraphy with MIBG for the finding of pressure abnormalities.

Table II summarises the conditions detected and the diagnostic tests used to detect them. In the case of abdominal and thyroid masses the diagnostic imaging findings were confirmed by surgery, whereas in the patients with hyperparathyroidism the imaging results were compared to the laboratory data.

TABELLA II. — Casistica personale dei pazienti con MEN2. Nella colonna di sinistra sono indicate le patologie riscontrate; nella colonna di destra le metodiche di diagnostica per immagini adottate (con il segno + si indicano i veri positivi e con il - i falsi negativi). Per i soli esami di screening di cui non disponiamo di controllo chirurgico non viene apposto alcun segno.

<i>Paziente 5</i>	
Esami di screening	Ecografia addome TC addome Ecografia tiroidea
<i>Paziente 6</i>	
CMT	Ecografia + Scintigrafia (99Tc) + TC +
Feocromocitoma	Ecografia + TC +
<i>Paziente 7</i>	
Screening	Ecografia tiroidea + (CMT) Ecografia addome TC
<i>Paziente 8</i>	
CMT	Ecografia + Scintigrafia (sestamibi) +
Iperplasia paratiroidea	Scintigrafia +
<i>Paziente 9</i>	
Screening	TC addome + (feocromocitoma) TC collo
<i>Paziente 10</i>	
CMT	Ecografia tiroidea +
<i>Paziente 11</i>	
Screening	TC addome + (feocromocitoma) TC torace Ecografia tiroidea
<i>Paziente 12</i>	
CMT	Ecografia + Agoaspirato +
Feocromocitoma	Ecografia + TC + Scintigrafia MIBG +
Lesioni secondarie (polmonari, ossee, epatiche)	RX torace + RX bacino + Ecografia epatica +

TABLE II. — *Personal series (patients with MEN2); the left column lists the pathological entities identified and the right column diagnostic modalities used to identify them (the plus sign indicates the true positives and the minus sign the false negatives). Screening examinations with no surgical verification are not tagged.*

<i>Patient 5</i>	
Screening	Abdominal Ultrasonography Abdominal CT Thyroid Ultrasonography
<i>Patient 6</i>	
MTC	Ultrasonography + Scintigraphy (99Tc) + CT +
Pheochromocytoma	Ultrasonography + CT +
<i>Patient 7</i>	
Screening	THYROID Ultrasonography + (MTC) Abdominal Ultrasonography CT
<i>Patient 8</i>	
MTC	Ultrasonography + Scintigraphy (sestamibi) +
Parathyroid hyperplasia	Scintigraphy +
<i>Patient 9</i>	
Screening	Abdominal CT + (Pheochromocytoma) NECK CT
<i>Patient 10</i>	
MTC	Thyroid Ultrasonography +
<i>Patient 11</i>	
Screening	Abdominal CT + (pheochromocytoma) CHEST CT Thyroid Ultrasonography
<i>Patient 12</i>	
MTC	Ultrasonography + Needle aspiration +
Pheochromocytoma	Ultrasonography + CT+ Scintigraphy MIBG +
Secondary lesions (lung, bone, liver)	CHEST X-RAY + PELVIC X-RAY + HEPATIC Ultrasonography

no effettuato ecografia del collo, scintigrafia tiroidea e, in un unico caso, TC, sempre risultati positivi per CMT.

Successivamente alla diagnosi di CMT è stato completato l'inquadramento radiologico con TC ed ecografia dell'addome. Una singola paziente è stata sottoposta a ecografia tiroidea con agoaspirato per la valutazione di una massa

Results

MEN1

Parathyroid hyperplasia was diagnosed by scintigraphy in all 4 cases (figs. 1, 2), whereas neck ultrasonography was positive in only 2/4 cases. In the same four patients endoscop-

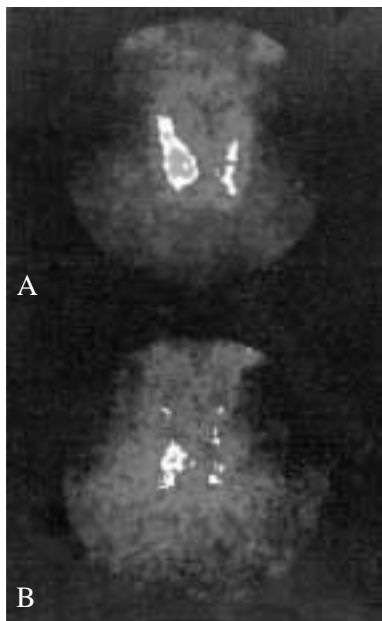


Fig. 1. — Scintigrafia delle paratiroidi eseguita con ^{99}Tc -MIBI. All'immagine precoce (A) ed all'immagine tardiva (B) si evidenzia maggior accumulo del radionuclide in corrispondenza del terzo superiore ed inferiore di entrambi i lobi tiroidei, ma di maggiori dimensioni ed intensità a livello della metà inferiore del lobo destro. Tale reperto è riferibile ad un quadro di iperplasia paratiroidea con possibile componente adenomatosa autonoma a carico della paratiroide inferiore destra.

^{99}Tc -MIBI parathyroid scintigraphy: the early (A) and late image (B) show increased activity in both the upper and lower third of both thyroid lobes, more conspicuous in right lobe lower half. This finding can be related to parathyroid hyperplasia, with possible autonomization of right lower parathyroid gland.

tiroidea, nonché a scintigrafia con MIBG per il riscontro di alterazioni pressorie.

Nella tabella II sono riassunte le patologie riscontrate ed i relativi accertamenti diagnostici effettuati. I risultati della diagnostica per immagini sono stati verificati con controllo chirurgico relativamente alle formazioni addominali e tiroidee. Nei pazienti affetti da iperparatiroidismo i risultati delle indagini radiologiche sono stati confrontati con i dati laboratoristici.

Risultati

Consideriamo in successione i pazienti affetti da MEN1 e da MEN2.

MEN1

L'iperplasia paratiroidea è stata diagnosticata in tutti i 4 casi grazie ad indagine scintigrafica (figg. 1, 2) mentre l'ecografia del collo è risultata positiva solo in 2/4 casi.

Negli stessi quattro pazienti è stata costantemente dimostrata la presenza di una singola neof ormazione endocrino-secerne nte pancreatica con ecoendoscopia, mentre la



Fig. 2 — Scintigrafia tiroidea con sestamibi eseguita con tecnica dual-phase di paziente affetta da MEN2: si riscontra in corrispondenza del terzo inferiore della tiroide un'area di iperfissazione riferibile a CMT. In contiguità ed inferiormente si evidenzia ulteriore anomala fissazione di tracciante in relazione a paratiroide iperplastica.

Dual phase sestamibi thyroid scintigraphy of a patient affected by MEN2: focal hyperaccumulation in lower third of thyroid gland related to MTC. In contiguity and inferiorly a second radionuclide hyperaccumulation is visualized, due to parathyroid hyperplasia.

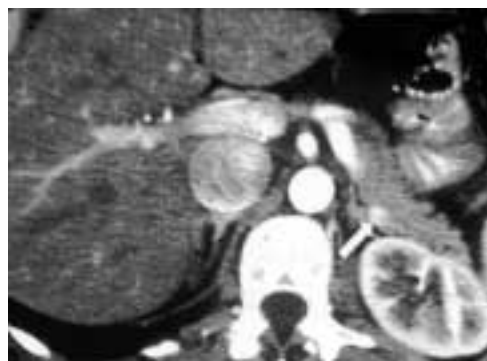


Fig. 3. — TC addominale in paziente portatrice di MEN1, fase arteriosa. Si apprezza in corrispondenza della coda pancreatica, al margine posteriore, una piccola nodularità iperdensa (freccia). Al controllo chirurgico: neof ormazione endocrino-secerne nte.

Abdominal CT in a patient with MEN1, arterial phase. A small hyperdense nodule can be visualized along the posterior surface of the pancreatic tail. At surgical evaluation: islet-cell functioning tumour.

ic ultrasonography demonstrated the presence of a single pancreatic endocrine-secreting mass in all cases, whereas CT (fig. 3) was positive in 2/3 cases (n. 1, 3, 4) which had been studied by octreotide scintigraphy in 2/2 (n. 2, 4). In one of the 4 patients (n. 2) with an endocrine-secreting mass CT also detected the presence of a metastatic liver nodule and adenopathy of the gastro-hepatic ligament (fig. 4), which were confirmed at scintigraphy. In patient n. 3 chest radiography diagnosed the presence of a bronchial carcinoid, confirmed by CT (fig. 5). Finally, in patient n. 2 the presence of a pituitary adenoma was detected by CT (fig. 6).

MEN2

In the 4 asymptomatic patients (n. 5, 7, 9, 11) undergoing screening tests, thyroid ultrasonography identified the

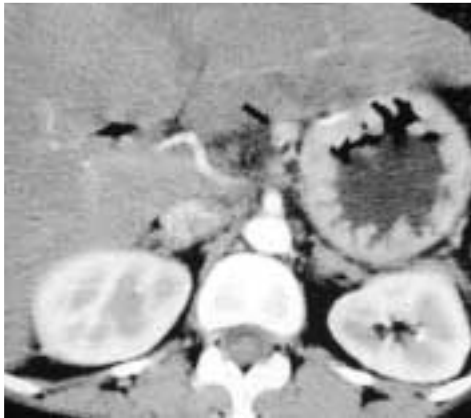


Fig. 4. — TC addominale in paziente affetta da MEN1, in fase arteriosa: si apprezza al legamento gastro-epatico una singola nodularità con intenso enhancement riferibile a localizzazione linfonodale della patologia neoplastica endocrino-secerne.

Abdominal CT in patient affected by MEN1, arterial phase: at the gastro-hepatic ligament a single hyperdense nodule, lymphnodal localization of the pancreatic functioning tumour, can be observed.

TC (fig. 3) è risultata positiva in 2/3 (n. 1, 3, 4) casi in cui è stata effettuata e la scintigrafia con octreotide in 2/2 (n. 2, 4). In uno dei 4 pazienti (n. 2) portatori di neoformazioni endocrino-secerne la TC ha anche evidenziato un nodulo metastatico epatico e una adenopatia del legamento gastro-epatico (fig. 4) confermate anche con scintigrafia.

Nel paziente n. 3 il radiogramma del torace ha diagnosticato la presenza di un carcinomide bronchiale, confermato anche con TC (fig. 5).

Nel paziente n.2 è stata infine dimostrata la presenza di un adenoma ipofisario con TC (fig. 6).

MEN2

Nei 4 pazienti asintomatici (n. 5, 7, 9, 11) in cui sono stati condotti esami di screening l'ecografia tiroidea ha evidenziato la presenza di neoformazioni della tiroide, poi diagnosticate quali carcinomi midollari (fig. 7).

La TC addominale ha evidenziato negli stessi pazienti asintomatici la presenza di un feocromocitoma surrenalico (fig. 9).

Nei 4 pazienti sintomatici con nodo del collo palpabile (n°6, 8, 10, 12) è stata dimostrata la presenza di una massa tiroidea (CMT) sia con ecografia (fig. 8) sia con scintigrafia sia, quando eseguita (paziente n. 6), con TC.

Nel paziente n. 8 la scintigrafia ha anche dimostrato la presenza di iperplasia paratiroidea.

Discussione

Il ruolo della diagnostica per immagini nella gestione dei pazienti affetti da MEN1 e 2 è duplice:

— identificazione negli «organi bersaglio» di lesioni sospettate clinicamente e sulla base degli opportuni accertamenti ematochimici al fine di una adeguata terapia medica e/o chirurgica;



Fig. 5. — TC del torace in paziente portatore di MEN1: si apprezza alla piramide basale del lobo inferiore sinistro una formazione nodulare paramediastinica. Al controllo chirurgico: carcinomide.

Chest CT in patient affected by MEN1: at the basal pyramid of left lower lobe a single paramediastinal nodule can be seen. At surgical evaluation: carcinoid tumour.

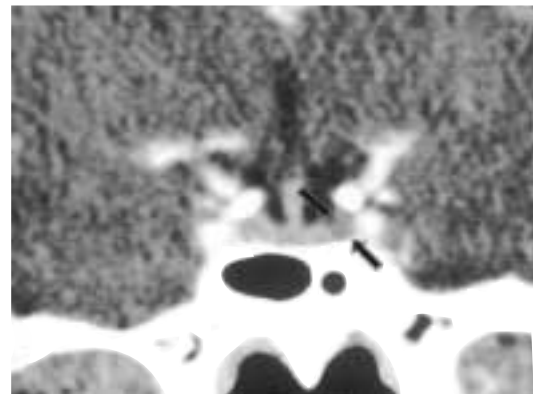


Fig. 6. — TC coronale diretta: a sede latero-sellare sinistra si evidenzia una circoscritta area di ipodensità in confronto al contiguo parenchima ipofisario, compatibile con microadenoma (successiva conferma chirurgica). A sede mediana è ben apprezzabile il peduncolo ghiandolare.

Coronal CT: in the left latero-sellar region a small hypodensity can be seen, compatible with a microadenoma (confirmed at surgery). In the middle sagittal plane the hypophyseal peduncle is well demonstrated.

presence of thyroid masses, later diagnosed as medullary carcinomas (fig. 7); abdominal CT detected one adrenal pheochromocytoma (fig. 9).

In the 4 symptomatic patients with palpable neck nodule (n. 6, 8, 10, 12) the presence of a thyroid mass (MTC) was demonstrated by both ultrasonography (fig. 8) and scintigraphy, as well as by CT when performed (n. 6). In patient n. 8 scintigraphy also detected the presence of parathyroid hyperplasia.

Discussion

Diagnostic imaging has a dual role in the management of patients with MEN1 and 2:

— identification of the target organs of lesions suspected on clinical and laboratory grounds to institute an appropriate medical and/or surgical treatment;

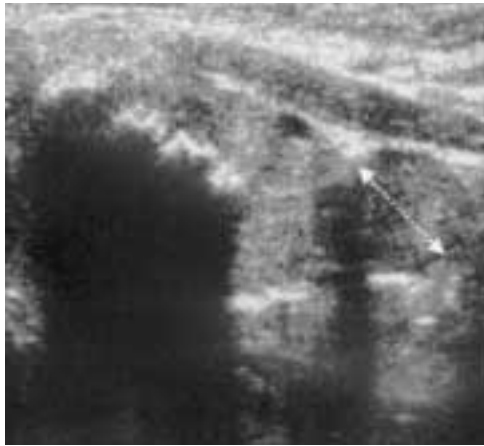


Fig. 7. — Ecotomografia del collo, scansione trasversale in paziente affetto da MEN2A: si apprezza al polo inferiore del lobo tiroideo sinistro una formazione nodulare solida ipoecogena al contiguo parenchima (freccia). Al controllo chirurgico: CMT.
Neck ultrasound, transversal scan in patient affected by MEN2A: at the lower pole of the left thyroid lobe a hypoechoic solid nodule can be observed (arrow). Surgical evaluation: MTC.



Fig. 8. — Ecografia del collo, scansione trasversale: si apprezza al lobo tiroideo destro un nodo solido disomogeneo. Al controllo chirurgico: CMT.
Neck ultrasound, transversal scan: at the right thyroid lobe a inhomogeneous solid nodule is appreciable. Surgical evaluation: MTC.

— stadiazione delle lesioni maligne per una corretta programmazione chirurgica.

Sia nelle MEN1 sia nelle MEN2 abbiamo voluto valutare globalmente la resa diagnostica delle indagini espletate, correlandole agli esiti degli interventi chirurgici: i limiti della nostra esperienza sono relativi sia al ridotto numero di pazienti sia, nella maggior parte dei casi, alla mancata effettuazione di tutte le metodiche di imaging disponibili, per cui non è sempre possibile un confronto fra le diverse tecniche.

Per la rarità di questa patologia riteniamo che il solo rilievo statistico di interesse nella nostra limitata casistica sia quello relativo alla sensibilità delle tecniche di imaging espletate, in quanto, con adeguato inquadramento clinico/laboratorio, l'eventuale problema di falsi positivi risulta quasi eccezionale.

I valori di sensibilità ottenuti sono poi stati correlati a quelli riportati in letteratura.

Non abbiamo volutamente inserito nel computo dei dati statistici le differenti indagini di screening espletate nei pazienti affetti da MEN2, non disponendo del relativo controllo chirurgico.

La diagnosi delle lesioni pancreatiche endocrino-secerenti è stata effettuata nel nostro studio con TC spirale a doppia corona di detettori, che ha dimostrato limitatamente ai tre casi osservati sensibilità del 66%, superiore a quella riportata in letteratura ove risulta, in centri che non dispongono di TC multibanco, compresa fra il 24% e il 39% [9, 10]. Potrebbe essere utile ad una nostra successiva verifica di un numero maggiore di neoformazioni endocrine del pancreas un confronto con i dati riportati in differenti casistiche. Secondo la letteratura più recente la RM ad alta intensità di campo, alla quale non abbiamo fatto ricorso, presenta buona resa diagnostica (sensibilità tra il 75 e il 90%) [11]. Riteniamo tuttavia,



Fig. 9. — TC dell'addome superiore in paziente portatrice di MEN2, già operata per CMT: presenza di nodularità con intenso enhancement nella loggia surrenalica sinistra. Al controllo chirurgico: feocromocitoma.
Upper abdominal CT in a patient affected by MEN2, already operated on for MTC. A single hyperdense nodule is demonstrated in left adrenal region. Surgical evaluation: pheochromocytoma.

— staging of malignant lesions to enable correct surgical planning.

Our review aimed to evaluate, in both MEN1 and 2, the overall diagnostic yield of the examinations by correlating the results with the surgical findings. The limits of our study are related to both the small number of patients and the failure to perform all of the diagnostic examinations available in most cases, so that all the different techniques cannot be compared. Given the rarity of this disease we believe that the only statistically interesting finding to emerge from our series is the sensitivity of the imaging techniques used, since, after adequate clinical and labor-

per il prossimo futuro, che il gold standard nell'identificazione delle piccole lesioni continuerà ad essere l'ecografia intraoperatoria (metodica da noi non applicata) con eventuale dosaggio ormonale nella vena porta, potendo le piccole lesioni endocrino-secrnenti pancreatiche essere talvolta multifocali (limitatamente alla nostra casistica il controllo chirurgico ha sempre dimostrato lesioni unifocali).

Peraltro anche l'ecoendoscopia, da noi costantemente eseguita, è risultata metodica di rilevante efficacia diagnostica nell'evidenziazione e nella localizzazione di queste lesioni, con sensibilità del 100% nella nostra casistica.

Nel sospetto clinico e laboratoristico di lesioni ipofisarie (1 caso), la TC spirale ha permesso di identificare il microadenoma responsabile della patologia. Per l'unicità del caso non riteniamo ovviamente proponibile effettuare valutazioni statistiche al riguardo e stimiamo la sensibilità di queste metodiche al pari di quella riportata in letteratura per le lesioni non MEN.

Nelle MEN2 con sospetto bioumorale di feocromocitoma (4 casi) la TC ha sempre permesso l'identificazione delle lesioni responsabili (sensibilità 100%). Nella nostra casistica non abbiamo invece riscontrato pazienti con sospetto di feocromocitoma e normale morfologia delle ghiandole surrenaliche, in cui, nel sospetto di una localizzazione ectopica, può essere scelto il ricorso a scintigrafia con MIBG, o, ancor meglio, a RM o TC total body (torace, addome, cranio) [12, 13].

Nel sospetto clinico di feocromocitoma, abbiamo adottato quale prima metodica la TC, anche se secondo alcuni autori è possibile ricorrere in prima istanza alla ecografia (da noi effettuata in due pazienti e positiva in entrambi). Sempre nel sospetto di feocromocitoma surrenalico non siamo ricorsi nella nostra casistica a scintigrafia: tale metodica secondo alcuni Autori può essere adottata nel follow up dei pazienti operati, senza evidenza di malattia, ma con un rialzo dei dosaggi ormonali.

Relativamente alle neoplasie midollari della tiroide nella MEN2, analogamente ai feocromocitomi sospettati su base clinica e bioumorale, l'ecografia ha sempre permesso di identificare nodularità (5 casi su 5) in cui procedere ad accertamento agobiopatico percutaneo.

Sia l'ecografia, sia la TC effettuata per la stadiazione loco-regionale e del torace, abituale sede dopo il collo di localizzazioni neoplastiche, hanno permesso di identificare la presenza di adenopatie secondarie laterocervicali (2 casi) o di recidive.

Nella valutazione delle paratiroidi sia nella MEN1 sia nella MEN2, la scintigrafia risulta nella nostra esperienza essere il gold standard, avendo sensibilità del 100%, superiore ai dati raccolti in letteratura (89%) [14]. La scintigrafia permette la localizzazione di ghiandole ectopiche la cui identificazione risulta quindi possibile solo in sede intraoperatoria (al controllo chirurgico non si sono trovate paratiroidi ectopiche). La scintigrafia può comunque eseguirsi in associazione ad ecografia del collo, anche per verificare che non vi siano adenomi tiroidei, possibile causa di falsi positivi.

Per lo studio dei feocromocitomi, delle neoplasie gastropancreatiche e del CMT è possibile, quale ulteriore scel-

atory studies, the possible problem of false positives is almost exceptional.

The sensitivity values obtained were then compared to those reported in the literature. We intentionally excluded the different screening tests performed in MEN2 patients from our statistical analysis as we did not have surgical confirmation.

The diagnosis of pancreatic endocrine-secreting lesions was made by two-detector-row spiral CT, which in the three cases observed proved to have a sensitivity of 66%, that is higher than the 24% to 39% reported in the literature for centres not equipped with multi-row CT [9, 10]. A comparison with the data reported in the various case series might be useful for a further study of ours on a greater number of pancreatic endocrine masses. According to recent reports high-field MRI, not used in our study, has a good diagnostic yield (sensitivity from 75% to 90%) [11]. However, we believe that intraoperative ultrasonography (not used by us) with possible vena porta hormone assay will remain the gold standard for the identification of small lesions in the near future, since small pancreatic endocrine-secreting lesions can sometimes be multifocal (in our series surgical evaluation demonstrated unifocal lesions in all cases).

On the other hand, endoscopic ultrasonography, used in all cases in our study, also proved to be a highly effective diagnostic technique in identifying and localising these lesions, showing a sensitivity of 100% in our series.

In the clinical and laboratory suspicion of pituitary lesions (1 case), spiral CT enabled identification of the microadenoma responsible for the pathology. Given that there was only one such case in our series no statistical evaluations could obviously be performed and we believe the sensitivity of these methods to be the same as reported in the literature for non MEN lesions.

In MEN2 with biohumoral evidence of pheochromocytoma (4 cases) CT identified the underlying lesions in all cases (100% sensitivity). Our series contained no cases with suspected pheochromocytoma but morphologically normal adrenal glands, for which, if an ectopic localisation is suspected, MIBG scintigraphy or better, total body MRI or CT may be used (chest, abdomen, skull) [12, 13].

When pheochromocytoma was clinically suspected, we used CT as a first approach, even though some authors consider ultrasound to be a possible first-line examination (performed in two patients in our study and positive in both). Also, when adrenal pheochromocytoma was suspected we did not use scintigraphy, a method which according to some authors can be used in the follow-up of surgical patients without evidence of disease but showing elevated hormone levels.

As regards medullary thyroid neoplasias in MEN2, similarly to pheochromocytomas suspected on clinical and laboratory grounds, in all cases (5/5) ultrasonography enabled the identification of nodules to be studied by percutaneous needle aspiration.

Both ultrasonography and CT performed for locoregional and thoracic staging, the chest being a common site after the neck for neoplastic localisations, detected the presence of secondary laterocervical adenopathies (2 cases) or recurrences.

In evaluating the parathyroid glands in both MEN1 and MEN2, we found scintigraphy to be gold standard, as its sen-

ta diagnostica, la PET (tomografia ad emissione di positroni), attualmente di scarsa diffusione: sono in fase di studio nuovi traccianti più specifici per le diverse lesioni, essendo ora utilizzati unicamente il 18 FDG e la 18 F DOPA [15].

Conclusioni

L'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare la sensibilità delle tecniche abituali di diagnostica per immagini nell'ambito delle manifestazioni della MEN1 e 2.

Poiché questa patologia è di raro riscontro il dato principale da prendere in considerazione è la sensibilità nell'identificazione delle lesioni piuttosto che la specificità delle diverse metodiche nel tipizzarle.

La diagnostica per immagini, pur venendo successivamente all'inquadramento laboratoristico dei pazienti, risulta indispensabile nella programmazione terapeutica relativamente al controllo chirurgico degli organi bersaglio.

In particolare attraverso il nostro studio si ribadisce l'efficacia diagnostica della TC nella valutazione delle MEN2 (feocromocitoma) e della associazione biopsia + ecografia, ecografia + scintigrafia nel CMT nella MEN2. Nell'ambito delle MEN1 abbiamo dimostrato con il nostro studio una buona sensibilità della TC spirale nella localizzazione delle patologie neoplastiche endocrine dell'apparato gastroenterico, per cui ne suggeriamo un utilizzo pre-operatorio in tutti i pazienti affetti da tale tratto genetico con positività laboratoristica. La frequente multifocalità di lesioni endocrine secernenti rende comunque consigliabile il completamento diagnostico con ecoendoscopia e/o con ecografia intraoperatoria.

Pur disponendo di un solo caso riteniamo che una precisa nicchia diagnostica della TC sia quella relativa alla diagnosi dei carcinoidi toracici, manifestazione sporadica della MEN1.

In ambedue le patologie riteniamo infine che la valutazione delle paratiroidi sia principalmente appannaggio della medicina nucleare.

La PET assumerà assai probabilmente un ruolo importante sia per l'identificazione delle possibili neoplasie associate sia per la diagnosi di possibili localizzazioni a distanza.

sitivity was 100%, higher than reported in the literature (89%) [14]. Scintigraphy allows localisation of ectopic glands whose identification is possible only intraoperatively (at surgery no cases of ectopic parathyroid glands were detected). Scintigraphy can in any case be performed in combination with neck ultrasonography, also to check that there are no thyroid adenomas, a possible cause of false positive results.

For the study of pheochromocytomas, gastro-pancreatic neoplasias and MTC a further diagnostic option is PET (positron-emission tomography), which is not widely used: new, more specific tracers are being studied and the only ones used are 18 FDG and 18 F DOPA [15].

Conclusions

The aim of our study was to evaluate the sensitivity of the diagnostic imaging techniques normally used in the study of MEN1 and 2 manifestations.

Given the rarity of this disease the main data to be taken into account is the techniques' sensitivity in identifying the lesions rather than their specificity in characterising them.

Although diagnostic imaging follows laboratory testing, it is indispensable in treatment planning as it enables surgical evaluation of the target organs.

In particular, our study highlights the diagnostic efficacy of CT in evaluating MEN2 (pheochromocytoma) and of the combination of biopsy + ultrasonography, ultrasonography + scintigraphy in MEN2 MTC.

With regard to MEN1, spiral CT was found to have a good sensitivity in localising endocrine tumours affecting the gastrointestinal tract. We therefore suggest its pre-operative use in all patients with positive laboratory findings for this genetic mutation. Nonetheless, the common finding of multifocal endocrine-secreting lesions makes it advisable to complete the diagnostic work-up with endoscopic ultrasonography and/or intra-operative ultrasonography.

Even though we observed only one case of thoracic carcinoid, a sporadic manifestation of MEN1, we believe that CT plays a precise diagnostic role in this setting.

Finally, we believe that evaluation of the parathyroid glands should be mainly performed with nuclear medicine techniques.

PET is very likely to take on an important role both in identifying possible associated tumours and in diagnosing any distant metastases.

Bibliografia/References

1) Brandi M, Gagel RF, Angeli A *et al*: Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *Journal of Clin. End. and Met.* 86: 5658-5671, 2001.
2) Simonetti G: Diagnostica per immagini in endocrinologia. Gnocchi-Idelson, Napoli, 1996.
3) Boyd AE, Gagel RF: «Sindromi endocrine multiple». In: Harrison (eds) *Principi di medicina interna*, pag. 2322-2325, McGraw-Hill, Philadelphia, 1999.
4) Bernini FP, Brunese L, Carella A *et al*: Patologia della regione sellare e parasellare. In: Smaltino F, Bonavita V. (eds) *Neuroradiologia clinica*, pag 104-111, Idelson-Gnocchi.

5) Lawson E, Brogdon BG, Warner B: Multiple endocrine neoplasia syndrome, Type 2B. *AJR*:170: 1401-1402, 1998.
6) Brunt LM, Wells SA: The multiple neoplasia syndromes. *Invest Radiol* 20: 916-927,1985.
7) Solbiati L, Osti V, Cova L *et al*: Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *Eur. Radiol.* 11: 2411-2424, 2001.
8) Gorman B, Charboneau JW, James EM *et al*: Medullary thyroid carcinoma: a role of high resolution US. *Radiology* 162: 147-150,1987.
9) De Maria M., Barbiera F, Cusmà S, Surreni: TC. In: Cammisà M, Zarrelli N (eds) *TC ed imaging integrato dell'apparato endocrino*, Gnocchi, Napoli, 1994.

10) Mabrut JY, Lifante JC, Cherki S: Preoperative localization of insulinomas necessary. *Ann Chir* 126: 8650-8656, 2001.
11) Stanley RJ, Semelka RC: Pancreas. In: Lee JKT, Sagel SS, Stanley RJ *et al* (eds) *Computed body tomography and MRI correlation*, pag 902-905, Lippincott-Raven, Philadelphia-New York, 1998.
12) Kenney PJ, Lee JKT: The adrenals. In Lee JKT, Sagel SS, Stanley RJ (eds), *Computed tomography with MRI correlation*, pag 1171-1188, Lippincott-Raven, Philadelphia-New York, 1998.
13) Van Gils AP, Falke TH, Van Erkel Ar *et al*: MRI imaging and MIBG scintigraphy of pheochromocytomas and extraadrenal functioning paragangliomas. *Radiographics* 11: 37-57, 1991.

14) Nguyen Ba D, MD: Parathyroid imaging with Tc-99m sestamibi planar and SPECT scintigraphy. *RadioGraphics* 19:601-614, 1999.
15) Pacak K, Eisenhofer G, Carrasquillo JA *et al*: 6-18F fluorodopamine positron emission tomography (PET) scanning for diagnostic localization of pheochromocytoma. *Hypertension*; 38(1): 6-8, 2001.

*Dott.ssa Paola Gollini
Ospedale S. Luigi di Orbassano
Regione Gonzole 10
10043 Orbassano TO
Tel. 3394330429
E-mail: paolagol@yahoo.it*