

# Utilizzo del Chelidonium nelle iperbilirubinemie delle epatopatie degenerative

Lavoro presentato al XV Congresso Nazionale FIAMO - Reggio Calabria 24-26 marzo 2017, riveduto e aggiornato per la pubblicazione

## RIASSUNTO

L'iperbilirubinemia è un importante elemento prognostico nelle epatopatie degenerative poco modificabile con il trattamento convenzionale. Si riportano tre casi clinici di epatopatie gravi in cui è stato utilizzato il Chelidonium, rimedio omeopatico di origine vegetale con spiccato tropismo epatico in associazione alla terapia convenzionale.

Dopo una analisi degli aspetti farmacologici del Chelidonium in senso convenzionale ed in senso omeopatico si considerano i casi clinici trattati di tre pazienti con cirrosi epatica scompensata ed epatocarcinoma multifocale con iperbilirubinemia.

Si riportano i valori di bilirubina e dei principali parametri di funzione epatica unitamente agli score prognostici (Child-Pugh, MELD) prima e durante il trattamento con Chelidonium a potenze comprese tra la 5 e la 7 CH e la evoluzione clinica dei casi clinici considerati.

Per quanto valutabile nell'ambito di semplici case reports, il trattamento con Chelidonium ha contribuito a migliorare i valori di bilirubinemia in due pazienti consentendo il loro accesso a trattamento locoregionale per epatocarcinoma, precedentemente controindicato dai valori di bilirubinemia. Il terzo paziente non ha avuto miglioramento dei valori di bilirubinemia, ma ha avuto una riduzione degli episodi di encefalopatia porto-sistemica.

L'utilizzo di rimedi omeopatici in associazione al trattamento convenzionale può migliorare le condizioni cliniche e gli indici di laboratorio permettendo un miglioramento della qualità di vita, degli indici prognostici ed un ampliamento delle possibilità di trattamento di patologie gravemente degenerative.

## PAROLE CHIAVE

Chelidonium – Iperbilirubinemia - Cirrosi - Epatocarcinoma.

## SUMMARY

Hyperbilirubinemia is an important prognostic element in degenerative hepatic diseases, little modifiable with conventional treatment. Three clinical cases of severe hepatic disease treated with Chelidonium, a homeopathic plant remedy with marked liver tropism, in association with conventional therapy, were reported.

After an analysis of the pharmacological aspects of Chelidonium in conventional and homeopathic studies, three case reports of decompensated liver cirrhosis and multifocal hepatocellular carcinoma with hyperbilirubinemia were considered.

Bilirubin values and the main clinical liver measures were reported with prognostic scores (Child-Pugh, MELD), before and during treatment with Chelidonium at potencies between 5 and 7 CH and with the follow up of the case reports considered. With the limitation of the simple case reports, Chelidonium treatment has

contributed to improve bilirubinemia values in two patients allowing access to locoregional treatment for hepatocellular carcinoma, previously contraindicated by bilirubinemia. The third patient had no improvement in bilirubinemia but had a reduction in the encephalopathy episodes.

## KEYWORDS

Chelidonium – Hyperbilirubinemia – Cirrhosis – Liver cancer

## INTRODUZIONE

L'iperbilirubinemia ha un importante valore prognostico nelle epatopatie degenerative. I due principali score prognostici, validati clinicamente, nei pazienti con epatopatia degenerativa sono il Child-Pugh (Child) e il MELD score (1). Entrambi hanno, tra i parametri valutabili, i valori della bilirubinemia totale. I valori delle transaminasi hanno scarso valore prognostico nelle epatopatia croniche. L'aumento dei valori della bilirubinemia indica un peggioramento significativo della funzione epatica nel paziente con epatopatia degenerativa e i trattamenti disponibili sono di tipo empirico e palliativo (corticosteroidi, epatoprotettori, acidi biliari etc). E' necessario comunque escludere che il paziente non presenti una situazione ostruttiva delle vie biliari o una infezione; quest'ultima complica spesso le epatopatie degenerative e, se non è prontamente riconosciuta e trattata, porta rapidamente a morte il paziente. Appare auspicabile la ricerca di farmaci che possano migliorare la funzione epatica e quindi la bilirubinemia migliorando l'aspettativa di vita e permettendo l'accesso a trattamenti che

<sup>^</sup> Docente Scuola di Formazione in Medicina Omeopatica EMC AFMO

<sup>&</sup> Coordinatore Didattico Scuola di Formazione in Medicina Omeopatica EMC AFMO

<sup>°</sup> Dirigente Medico UO di Epatologia Az. Osp. Univ. Mater Domini CZ

<sup>§</sup> Responsabile UO di Epatologia Az. Osp. Univ. Mater Domini CZ, sebdis@alice.it, 3388456415

sarebbero preclusi per la compromissione della funzione epatica. In medicina omeopatica si usano molti rimedi con prevalente tropismo epatico (2) e tra questi risalta il *Chelidonium majus* (*Chelidonium*) di origine vegetale.

Tre pazienti con cirrosi epatica avanzata e complicata anche da epatocarcinoma sono stati trattati con *Chelidonium* insieme alla terapia convenzionale e il loro follow up è descritto in dettaglio.

## MATERIALI E METODI

### Chelidonium

Il *Chelidonium majus* o grande celidonia appartiene alla famiglia della *Papaveraceae* (papavero) che comprende piante erbacee annuali o perenni ed alcuni arbusti (3). Il genere *Chelidonium* comprende una sola specie e il nome deriva dal termine "rondine" (la piante fiorisce all'arrivo e alla partenza delle rondini) (3).

I costituenti principali sono gli alcaloidi isochinolinici del succo (celidonia, berberina, coptina), gli alcaloidi isochinolinici della radice (celeritina, sanguinarina), la protopina, la sparteina (effetti cardiovascolari e ossitocici), flavonoidi (3). Recenti studi evidenziano una estrema complessità del *Chelidonium* con la identificazione di 334 proteine nel succo e 1155 nella pianta intera (4). Le pubblicazioni più recenti recensite su PubMed evidenziano: un effetto di arresto del ciclo cellulare con induzione dell'apoptosi di linee cellulari tumorali (5), citotossicità su cellule tumorali leucemiche e polmonari (6), azione antinfiammatoria, analgesica, anti stress ossidativo (7,8), effetto proaritmico, da allungamento del QT (9), azione antimalarica a dosi omeopatiche (10), effetto ossitocico (11).

I dati tossicologici (effetti non presenti nella pianta essiccata) evidenziano: una dose di 60-120 ml di succo è letale per il cane; nelle mucche si registra: salivazione, sete, poliuria, convulsioni, confusione, perdita di coordinazione; nei maiali confusione, andatura traballante, fascicolazioni, tachicardia, iperventilazione; nelle capre andatura vacillante e diarrea; nell'uomo poliuria, confusione, aritmia, gastroenterite, crampi, bradicardia e ipotonia (3). Recentemente sono stati riportati dei casi di epatotossicità non letale (ittero, epatonecrosi) dopo assunzione di *Chelidonium* in dose fitoterapica con evidenza di una possibile azione idiosincrasica, sottotipo metabolico (12).

La prima sperimentazione omeopatica è stata condotta nel 1824 da Hahnemann su nove soggetti; successive sperimentazioni sono state eseguite da Teste, da un gruppo

austriaco nel 1844 (23 sperimentatori) e da Buchman (17 sperimentatori) nel 1861-62 (3,13).

Tra le pubblicazioni su PubMed dell'uso omeopatico del *Chelidonium* risultano: l'effetto antimalarico del *Chelidonium* in cosomministrazione con la china sulla malaria murina, di pari efficacia rispetto alla terapia farmacologica con artesunate, sulphadoxine-primethamine (10), l'effetto positivo nel trattamento di una epatite virale da HCV non responsiva a IFN pegilato e ribavirina e di una cirrosi scompensata da HBV con sovrapposta infezione da HEV secondo i protocolli del Prasanta Banerji Homeopathic Research Foundation (14), l'effetto protettivo verso l'epatocarcinogenesi nei ratti (15) e nel gatto (16, 17).

### Caso clinico 1

Paziente di sesso maschile, A.V. anno di nascita 1957.

In anamnesi:

- Nel 1963 appendicectomia presso Casa di cura
- Nel 1993 chirurgia per distacco di retina ODx presso Ospedale (Osp) di Cosenza (CS)
- Dagli anni '80 al 2012 abuso etilico fino a ¾ di litro di vino
- Nel 1994 laringectomia per K presso Osp di CS
- Nel 1997 timpanoplastica sinistra alle Molinette di Torino
- Nel 2012 intervento per ematoma regione temporale sinistro post traumatico Osp di CS.
- Nel 2014 intervento per cataratta OD
- Dal 2006 al 2014 vari ricoveri presso Osp di CS per encefalopatia.
- Nel maggio 2015 ricovero presso Osp di CS con diagnosi di encefalopatia portosistemica in cirrosi esotossica.
- 23/11-2/12/15 ricovero presso Osp di CS con diagnosi di cirrosi esotossica scompensata (Child Pugh 12), varici esofagee F2, gastropatia congestizia, diverticolosi del colon sinistro, colonpatia congestizia
- 11/12-15/12/15 ricovero presso Osp di CS per encefalopatia porto-sistemica; TAC addome: ispessimento del cieco.

Da febbraio 2016 inizia ad essere seguito presso la UO di Epatologia della Azienda Ospedaliera Universitaria Mater Domini di Catanzaro con diagnosi iniziale di: *Cirrosi epatica post-etilica con attività degli indici di epatonecrosi e di colestasi (Classe Child Pugh C10. Score Meld 17. Epatocarcinoma dell'VIII segmento epatico Ipertensione portale (varici esofagee F2, gastropatia ipertensiva portale). Ipersplenismo (leucopiastrinopenia). Encefalopatia portosistemica con iperammoniemia. Reflusso gastroesofageo. Gastropatia antrale iperemico-erosiva. Insufficienza mitralica di grado lieve. Lieve rigurgito aortico. Insufficienza*

tricuspidalica di grado lieve con valori di PAPs calcolata pari a 30 mmHg. Ernia inguinale a sinistra. Cisti renale destra. Interpositio coli (S. di Chilaiditi, varietà anteriore). Diverticoli del Sigma. Noduli emorroidari interni. Nodulo tiroideo in follow-up endocrinologico.

Astenzione alcolica dal 2014. Gruppo sanguigno A positivo. I ricoveri ordinari presso la UO di Epatologia saranno i seguenti 16/2/16-7/3/16, 29/3/16-20/4/16, 23/5/16-20/6/16, 29/7/16-22/8/16.

### Caso clinico 2

Paziente di sesso maschile, F.D., anno di nascita 1946.

In anamnesi:

Un fratello deceduto per cirrosi epatica criptogenetica e un fratello affetto da cirrosi epatica criptogenetica.

Dal 2000 diabete mellito in trattamento insulinico

Dal 2002 riscontro di piastrinopenia per la quale ha eseguito consulenze ematologiche.

Dal 23/09/2010 al 29/09/2010 ricoverato presso la UO di Epatologia della Azienda Ospedaliera Universitaria Mater Domini di Catanzaro con diagnosi di "Cirrosi epatica (Child Pugh A6) criptogenetica con lieve attività degli indici di epatonecrosi. Iperensione portale (Varici esofagee F2-F3 con segni rossi. Varici gastriche GOV e IGV1. Gastropatia ipertensiva portale di grado lieve-moderato). Ipsiplenismo (leucoplastrinopenia). Diabete mellito tipo II in trattamento farmacologico. Dislipidemia." Gruppo sanguigno Zero positivo.

Alla dimissione veniva consigliata valutazione presso Centro Trapianti di Fegato. Il paziente iniziava ad essere seguito presso il Centro Trapianti di Fegato di Bergamo ed in data 08/04/2011 veniva sottoposto ad intervento per inserimento di shunt portosistemico intraepatico transgiugulare (TIPS) per la grave ipertensione portale. In data 17/10/2011 veniva sottoposto a revisione di TIPS per encefalopatia portosistemica. Ha continuato ad eseguire controlli periodici presso il Centro Trapianti di Bergamo e controlli discontinui presso la UO di Epatologia suddetta.

### Caso clinico 3

Paziente di sesso maschile, B.U., anno di nascita 1942.

Seguito da alcuni anni presso l'Ospedale di Cosenza, Ospedale Niguarda di Milano e presso il Centro Trapianti di Fegato di Bergamo per cirrosi epatica criptogenetica:

- Luglio 2010 primo riscontro di trombosi portale parziale (fattore V di Leiden positivo)
- Gennaio 2011 legatura endoscopica varici esofagee
- Marzo 2011 sottoposto a TIPS per ipertensione portale

su cirrosi epatica criptogenetica;

- Agosto 2011 estensione (RMN/Ecografia) della trombosi parziale della vena porta (ramo destro, tronco comune, fino alla confluenza porto-spleno-mesenterica)
- Ottobre 2011 revisione TIPS per encefalopatia portosistemica.
- Novembre 2011 polipectomia endoscopica del colon trasverso (es. istologico: adenoma tubulare con displasia di basso grado)
- Bilirubina totale 2011-2012-2013 tra 2 e 2.5; 2014 tra 3 e 4
- 20/7/13 epatocarcinoma (HCC) di 24 mm del 7° segmento con nodulo satellite, ascite moderata. Non viene indicato il trapianto di fegato per età e comorbidità
- 26/9/13 radiofrequenza sotto guida TC del nodulo di HCC (Ospedale Niguarda di Milano)
- 31/10/13 TAC: persistenza di malattia in sede di radiofrequenza
- 11/12/13 valutazione radiologica interventistica Ospedale di Niguarda: persistenza di HCC nel 7° segmento, nuovo HCC a livello della cupola epatica in sede paracavale; richiesta RMN e valutazione collegiale per eventuale radiofrequenza in laparoscopia
- 21/1/14 RMN fegato: residuo di malattia di 16 mm al 7° segmento; nodulo di HCC di 15 mm 8° segmento, sottoglissoniano
- 20/3/14 radiofrequenza del nodulo di HCC del 7°
- 24/4/14 TAC: buon esito del trattamento con scomparsa del contrast enhancement della lesione del 7°
- 29/1/15 RMN epatica: non ripresa di malattia a livello delle sedi del precedente trattamento; sospetta piccola lesione ipervascolare a ridosso della vena cava inferiore (1 cm); minimo versamento ascitico
- Durante il 2015 peggioramento clinico con Classe Child-Pugh C10-C11, MELD 20
- Febbraio 2015 erniectomia inguinale sinistra
- Febbraio 2015 rivalutazione radiologica interventistica: non ripresa di malattia nelle sedi trattate, stabilità del nodulo della cupola epatica; non consigliato trattamento del nodulo della cupola epatica per il peggioramento delle condizioni cliniche
- Maggio 2015 intervento per frattura femore sinistro (Osp di Lamezia Terme.)
- Maggio 2015 ricovero presso Ospedale di Catanzaro per urosepsi e reperto TAC di due noduli di epatocarcinoma (HCC): 4 cm all'8° segmento con nodulo satellite di 1.6 cm, valori di bilirubinemia di 9 mg/dl, INR 2; ad un successivo controllo ecografico il nodulo maggiore appare di 54 mm.

- 9/7/15 RMN epatica: comparsa di noduli satelliti di HCC a ridosso della lesione trattata con radiofrequenza, ascite.
- Dal 17 luglio 2015 ha iniziato a seguire controlli epatologici presso la UO di Epatologia della Azienda Ospedaliera Universitaria Mater Domini di Catanzaro con diagnosi di “Cirrosi epatica criptogenetica scompensata (Child-Pugh C11, MELD 14). HCC multifocale già sottoposto a trattamento loco-regionale con radiofrequenza. Ascite. Ipertensione portale con pregressa legatura di varici esofagee e impianto TIPS. Episodi di encefalopatia porto-sistemica. Trombosi portale. Ipersplenismo. Litiasi della colecisti. Cardiopatia ischemico-ipertensiva. Diabete mellito tipo II. Recente intervento chirurgico per frattura femore sinistro. Pregressa erniectomia inguinale sinistra”. Il paziente è in terapia con Inderal 40 mg ½ cr x 2 die, Luvion 50 mg 1 cpr die, Normix 200 mg 2 cpr x 2 die sette giorni al mese. Riferisce intolleranza imprecisata alle eparine a basso peso molecolare per cui non assume anticoagulanti per la trombosi portale.

## RISULTATI

### Caso clinico 1

Il paziente A.V. a seguito del riscontro di epatocarcinoma inizia iter per valutazione pretrapiantologica e per eventuale trattamento locoregionale. La presenza di un nodulo superiore ai 5 cm impedisce un trattamento chirurgico o trapiantologico per i criteri di Milano (trattabili noduli singoli < 5 cm o al massimo 3 noduli < 3cm) (18). E' indicato un tentativo di “down staging” che consiste nel ridurre la massa tumorale nell’ambito dei “criteri di Milano” o almeno nei criteri “Up to seven” (la somma del numero delle lesioni tumorali + la dimensione del nodulo più grande deve essere inferiore o uguale a 7) (19) per migliorare significativamente la prognosi e permettere un eventuale trapianto di fegato. La classe Child Pugh C10, il MELD score 17 (da 15 in su è indicato il trapianto di fegato, se non vi sono controindicazioni, per la mortalità: dal MELD 10 la mortalità a tre mesi è del 5% e cresce esponenzialmente (20)) e le dimensioni del nodulo non rendono utile un trattamento locoregionale con radiofrequenza e i valori di bilirubinemia superiori a 5 mg/dl (vedi tabella 1) non rendono indicato trattamento di chemioembolizzazione (21). Il paziente è già in trattamento con steroide a basse dosi (per ridurre il rischio di infezioni) e acido ursodesossilico per os (vedi tabella 2) per cercare di ridurre l’iperbilirubinemia. Dal 5 maggio 2016 inizia trattamento con Chelidonium 5 CH granuli: 2 granuli mattina e sera per os (dal 16 luglio si passa alla dose 6 CH, sempre 2 granuli

mattina e sera) e sul grafico 1 sono indicati i valori di bilirubinemia e i trattamenti usati. In data 14/6/16 è possibile eseguire chemioembolizzazione- TACE (adriblastina e DC – Beads) del nodulo epatico per miglioramento dei valori di bilirubinemia. Dal luglio 2016 diventa evidente una trombosi portale, verosimilmente di natura neoplastica. In data 3/8/16 nuova chemioembolizzazione (adriblastina e microsferi embolizzanti riassorbibili Embocepts). La trombosi portale, nonostante la terapia anticoagulante con fondaparinux, si estenderà progressivamente e dopo il II trattamento TACE si avrà un peggioramento della funzione epatica con comparsa di ascite e inizierà trattamento con albumina e furosemide per endovena. Nel mese di dicembre 2016 il paziente è deceduto durante ricovero presso l’Ospedale di Cosenza per insufficienza epatica.

Sintesi valutazione ECO/TAC/RMN

- Febbraio/marzo 2016 nodulo VII segmento epatico 5.3 cm compatibile con displasia di alto grado, non ascite (Immagine 1); portografia marzo 2016: non segni di trombosi portale;
- Aprile 2016 incremento delle dimensioni del nodulo: HCC di 6.4 cm, non ascite.
- Maggio 2016 dimensioni nodulo 7 cm, non ascite.
- Luglio 2016 la nota formazione tra V e VIII segmento epatico presenta alla TAC esiti necrotici post TACE e dopo mezzo di contrasto permangono residui arterializzati con coinvolgimento delle regione ilare epatica e trombosi del ramo dorsale della vena porta (Immagine 2).
- Agosto 2016 eco addome: invariato, non ascite.
- Settembre 2016 TAC: esiti di TACE nel contesto di lesione plurilobata tra VIII e V segmento epatico con residui ipervascolarizzati e trombosi portale che si estende sino alla confluenza tra vena lienale e mesenterica, ascite.
- Ottobre 2016 la formazione tra V e VIII segmento coinvolge anche il VI e il VII; trombosi del ramo principale della vena porta e della regione più prossimale della vena ombelicale; possibile lesione secondaria del surrene destro; ascite.



Immagine 1. A.V. TAC marzo 2016.



Immagine 2. A.V. TAC luglio 2016.

Tabella 1. A.V. Esami ematochimici													
	16/2/16	26/2/16	21/3/16	20/4/16	5/5/16	11/6/16	18/6/16	14/7/16	1/8/16	19/8/16	9/9/16	19/10/16	24/11/16
Bilirubina totale	< 1.1	3.14	3.32	5.78	5.08	6.15	3.68	5.63	7.08	4.85	6.67	10.67	12.58
Bilirubina diretta	< 0.3	1.89	1.84	4.6	2.79	4.44	2.45	3.57	4.19	3.92	4.95	6.8	10.17
creatinina	0.7-1.2	0.47	0.61	0.51	0.46	0.57	0.44	0.62	0.54	0.56	0.49	0.49	0.71
Urea	10-50	16	19	20	28	19	19	27	22	21	19	15	30
Sodio	136-145	139	137	134	135	135	136	131	134	136	137	137	129
Albumina	3.4-4.8	2.7	2.4	2.5	3.6	3.3	3.6	3	3.1	2.7	3.4	3.9	3.3
Rapporto internazionale normalizzato (INR)		1.68	1.64	1.56	1.75	1.5	1.58	1.83	1.44	1.48	1.66	1.59	1.63
GOT	<41	82		151	40	104	45	79	103	38	28	128	98
GPT	<38	43		59	34	54	22	103	44	65	44	72	40
GammaGT (GGT)	8-61	94		83	35	49	23	23	38	45	34	37	32
Fosfatasi alcalina	40-129	215		206		142			135	145	90	117	
ammonio	< 60	75	63	93	91	58	41	47	141	76	36		27
Ca 19-9	<34	65							762			2551	1442
Alfabeto proteina (AFP)	< 7	4.75							6.13	6.23	7.79	8.59	8.1
Piastrine (PLT)	130-400	84.000	67.000	81.000	72.000	64.000	64.000	52.000	105.000	56.000	66.000	69.000	62.000

Tabella 2. Terapia A.V. 2016
- Aminoacidi A catena ramificata ev
- Inderal 40 mg cpr: ¼ cpr x 2;
- Deltacortene 5 mg cpr: 1 cpr die
- Ac.ursodeossilico 300 mg 1 cpr x 2 volte al di subito dopo i pasti principali
- Omeprazolo 20 mg 1 cpr
- Lattulosio sciroppo 2 cucchiaini;
- Prefolic 15 mg 1 cpr al
- Konaktion 1 fl. i.m ogni 3 giorni
- Aldactone 100 mg 1 cpr al di
- Furosemide 25 mg cpr: 1 cpr a giorni alterni
- Friliver 1 bust x 2 volte al di ai pasti principali
- Normix 200 mg 2 cpr ogni 12 ore.

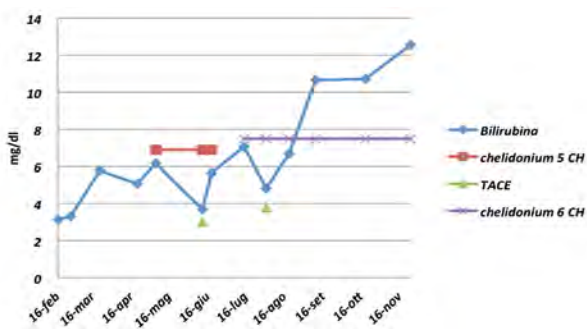


Grafico 1. Valori di bilirubinemia in rapporto all'inizio della terapia con Chelidonium (5 o 6 CH) e ai trattamenti di chemioembolizzazione (TACE) di A.V.

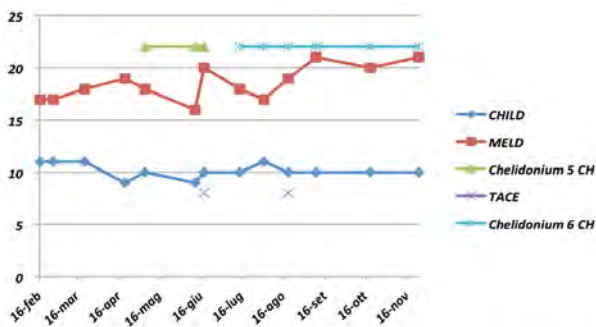


Grafico 2. Valori di MELD e CHILD in rapporto al trattamento con Chelidonium e alla TACE di A.V.

### Caso clinico 2

Il paziente F.D, anno di nascita 1946 presenta l'evoluzione clinica di seguito descritta.

2011-2012-2013 valori di bilirubinemia totale compresi tra 2 e 3 mg/dl; nel 2014 bilirubina intorno a 4 mg/dl. A febbraio 2015 riscontro TAC di 2 noduli del 8° segmento epatico compatibili con HCC (18 x 20 mm, 32 x 25 mm) e il Centro Trapianti di Bergamo esclude trapianto di fegato (età, comorbidità) o altri trattamenti loco regionali per le dimensioni HCC (al di fuori dei criteri di Milano), il MELD 22 e il Child Pugh C11. Al controllo TAC del giugno 2015 incremento dimensionale: 8° segmento HCC 40 mm e HCC 16 mm; non ascite.

Nel mese di marzo 2015 e nel mese di maggio 2015 ricoveri presso l'Ospedale di Catanzaro per sepsi da infezione urinaria. Il paziente riprende ad essere seguito con più continuità presso la UO di Epatologia e viene ricoverato dal 6/6 al 11/6/15 con diagnosi di "Cirrosi epatica esotossica (Child Pugh 11) con lieve attività degli indici di epatonecrosi. Noduli epatici VIII segmento riferibili ad HCC (eco - TAC). Ipertensione portale (varice esofagea F1 e gastropatia ipertensiva portale di grado lieve in paziente sottoposto a TIPS per varici esofagee F2 e varice gastrica IGVI nel 2011). Ipersplenismo (leucopenia). Encefalopatia portosistemica con iperammoniemia. Reflusso duodeno-gastrico lieve. Diabete mellito tipo II in trattamento insulinico. Dislipide-



Tabella 3. F.D. esami ematoclinici 2015

		20/1/15	26/3/15	16/4/15	21/5/16	6/6/15	2/7/15	13/8/16	21/9/15	16/10/15	26/11/15	17/12/15
Bil.tot	< 1.1	4.14	7.22	6.56	10.81	12.49	8.79	8.62	8.11	7.22	7.39	9.11
Bil.dir	< 0.3	2.58	4.17	3.92	6.74	8.25	6.54	5.26	5.31	5.83	4.54	5.37
creatinina	0.7-1.2	0.82	0.81	0.71	0.82	0.87	1.03	0.92	0.83	0.77	0.86	1.02
Urea	10-50	35	59	40	43	41	52	36	59	64	55	44
Sodio	136-145	138	140	139	136	131	134	134	134	133	136	140
Albumina	3.4-4.8	3.3	3.2	3.1	2.5	3.6	3.4	3.3	2.9	2.6	3.4	3.6
INR		1.77	1.78	1.82	2.4	2.88	2.03	2.06	1.99	1.87	2.26	2.26
GOT	<41	42	57	55	59	48	54	45	42	43	46	38
GPT	<38	14	16	17	15	16	18	14	15	12	12	12
GGT	8-61	15	15	15	9	12	14	16	18	13	10	13
Fosfatasi .alcalina	40-129	216	252	214		148	264	171	216	232	223	212
ammonio	< 60	83	181	137	23	47	106	101	131	90	100	92
Ca 19-9	<34		58.6	59	47			64.8		72.9		
AFP	< 7		2.35	1.8	1	1.06		2		1.67		
PLT	130-400.	47.000	50.000	45.000	34.000	29.000	30.000	38.000	37.000	37.0000	38.000	36.000
Urinocoltura			Neg			Neg	Neg	Neg		Neg	neg	Neg
Tampone faringe			Neg			Neg	Neg	Neg		Neg	Neg	Neg

Tabella 4. F.D. esami ematoclinici 2016

		7/1/16	5/2/16	3/3/16	31/3/16	28/4/16	26/5/16	30/6/16	28/7/16	8/9/16	22/9/16	27/10/16	17/11/16	1/12/16
Bil.tot	< 1.1	8.05	7.59	9.03	11.71	10.88	10.03	12.01	13.6	13.73	15.52	12.6	17.16	22
Bil.dir	< 0.3	5.4	5.23	5.13	6.22	6.82	5.77	6.61	9.36	9.23	10	8.8	11.8	13
creatinina	0.7-1.2	1.01	0.95	0.74	1.01	1.01	1.03	1.28	1.2	1.15	1.08	1.16	1.28	1.25
Urea	10-50	54	55	44	47	58	47	68	62	52	52	55	96	97
Sodio	136-145	138	240	139	139	137	137	135	136	136	136	134	126	126
Albumina	3.4-4.8	3.3	3.7	3.5	3.9	3.6	3.3	3.4	3.2	3.1	2.9	3	3.2	2.7
INR		2.51	2.22	2.38	2.29		2.23	2.37	2.17	2.47	2.62	3.04	3.88	
GOT	<41	40	54	45	80	61	58	62	77	64	111	67	87	27
GPT	<38	14	18	15	27	21	17	19	21	17	40	22	28	105
GGT	8-61	13	15	15	16	16	17	16	16	13	13	15	12	6
Fosfatasi .alcalina	40-129	230	269	246	185	222	186	139	182	158	141	181	176	115
ammonio	< 60	112	222	114	68	135	114	224	70	88	25	81	89	
Ca 19-9	<34	57.9											66.6	
AFP	< 7	1.7											0.79	
PLT	130-400.	30.000	34.000	38.000	40.000	37.000	38.000	29.000	34.000	40.000	37.000	30.000	29.000	28.000
Urinocoltura		Ent. fecalis		Ent. fecalis	Neg	Neg	Ent. fecalis	E.coli	Neg	Neg	Neg	E.coli	Neg	E.coli, Ent. fecalis
Tampone faringe		Neg	Neg	Neg	Neg	Neg		Neg		Neg	Ent. fecalis	Pseudom. Aerugin.	neg	Ent.fecalis

mia. Cisti pancreatica. Progressa recente sepsi delle vie urinarie.” Nel mese di settembre 2015 esegue l’ultima rivalutazione presso il Centro Trapianti di Bergamo e nel mese di ottobre 2015 nuovo ricovero presso la UO di Epatologia per encefalopatia porto-sistemica. In data 17/12/2015 inizia terapia con Chelidonium 6 CH 2 granuli mattina e sera. Da aprile 2016 si passa a Chelidonium 7 CH 2 granuli mattina e sera. Nel 2016 esegue controlli mensili in Day Hospital con progressivo aumento dei valori della bilirubinemia, senza episodi di encefalopatia che prima richiedevano frequenti ricoveri ospedalieri. Solo a Novembre 2016 necessiterà di ricovero ordinario presso la UO di Epatologia per riscontro di grave anemia (Hb 7.6 g/dl) con melena. Non si rilevano segni di sanguinamento attivo (esofagogastroduodenoscopia e colonscopia) e viene trattato con emotrasfusioni, antibiotico te-

rapia con beneficio. A metà dicembre 2016 il paziente è deceduto presso il proprio domicilio per insufficienza epatica.

Sintesi valutazione eco/TAC

- 2/2/2015 8° segmento HCC 32 mm e HCC 20 mm; cisti della coda del pancreas di 23 mm;
- Giugno 2015 8° segmento HCC 40 mm e HCC 16 mm; non ascite (TAC)
- 7/1/16 HCC 40 mm 8° segmento + HCC 19 mm; TIPS in sede con flusso conservato, non ascite
- 13/1/16 HCC di 40 mm tra 7 e 8° segmento con HCC satellite di 20 mm; non ascite (TAC)
- 28/4/16 reperto invariato
- 8/9/16 reperto invariato
- 18/11/16 reperto invariato.

**Tabella 5.** Terapia F.D. 2015-2016

- GUTRON gocce: 10 gocce se pressione ↓ 95 mmHg per al massimo tre volte al di
- ALBUMINA 20% 100 ml flacone 1 flacone ev + Lasix 20 mg 1 fiale ev x 2 volte a settimana
- AMINOACIDI A CATENA RAMIFICATA 500 ML (ISORAM o Siframin) 1 flacone in fleboclisi lenta x 2 volte a settimana
- LASIX 25 mg cpr: 1 cpr al mattino
- DEURSIL 300 mg 1 cps x 2 volte al di subito dopo i pasti principali,
- INDERAL 40 mg cpr : 1/4 cpr x 2 al di
- LANSOX 15 mg cpr: 1 cpr al mattino 30 min. prima di colazione
- KANRENOL 100 mg cpr : 1 cpr a giorni alterni al di
- PORTOLAC EPS 1 mis x 3 volte al di, per due mesi;
- FRILIVER bustine: 1 bustina x 3 volte al di, subito prima dei pasti principali
- BIOARGININA flac: 1 flacone per os per un mese
- CLISTERE evacuativo composto da Portolac EPS 200 ml + acqua 200 ml 1 clistere/die
- NORMIX cpr: 2 cpr ogni 12 ore (sostituibile con KAMAN 250 mg 1 cpr x 3 volte al di);
- ZIRCOMBI bustine: 1 bustina al di.
- KONAKION fiale: 1 fiala al di per os.
- BIOARGININA gl: 1 fl x 2 per os
- TRIMETON 1 cpr al bisogno.



Immagine 3. FD TAC gennaio 2016.



Grafico 3. F.D. andamento bilirubinemia, terapia con chelidonium, numero ricoveri periodo 2015 [5] e 2016 [1].

### Caso clinico 3

Il paziente B.U. alla prima valutazione presso la UO di Epatologia nel luglio 2015, con Classe Child Pugh C11 e MELD 14, modifica la terapia nel modo seguente:

- ALBUMINA 20% 100 ml + Lasix 20 mg 1 fiala da praticare DUE volte a settimana
- Bonasol 70 mg 1 flaconcino per os una volta a settimana.
- PORTOLAC sciroppo: 1 cucch. x 2 volte al giorno
- LASIX 25 mg cpr: 1 cpr al giorno alle ore 8
- LASIX 25 mg cpr: 1 cpr alle ore 13.00
- KANRENOL 200 mg cpr: 1 cpr al di.

- INDERAL 40 mg cpr: 1/2 cpr x 2 volte al di, regolare secondo frequenza cardiaca e pressione arteriosa
- URSOBIL 300 mg cps: 1 cps x 2 volte al di, subito dopo i pasti principali, per tre mesi.
- AERIUS 5 mg cpr: 1 cpr la sera (dopo cena) per cicli di 10 giorni se prurito
- ARIXTRA 2.5 mg fiale: 1 fiala sottocute una volta al di
- SYNCROLEVELS gocce: 10 gocce x 2 die per 6 settimane
- NORMIX 200 mg cpr: 2 cpr ogni 12 ore una settimana sì e una no
- FRILIVER bustine: 1 bustina prima di pranzo e cena per due mesi.

Nel follow up clinico successivo si rileva

- 2/9/15 TAC epatica: sovrapponibile alla precedente RMN; valutazione radiologica ineventistica: indicato trattamento di chemioembolizzazione dei noduli di HCC qualora le condizioni cliniche migliorassero (Child Pugh C11).
- Settembre 2015 rivalutazione presso Centro Trapianti di Bergamo: Classe Child Pugh 11, MELD 22, HCC al di fuori dei criteri di Milano, non indicato trapianto di fegato
- Ottobre 2015 ricovero Ospedale di Catanzaro per encefalopatia porto-sistemica
- 30/10/2015 Esofagogastroduodenoscopia: a livello del terzo distale esofageo varici F1 senza punti rossi, esiti di progressiva legatura elastica, iperemica e congesta la mucosa del fondo gastrico
- 1/11/2015 frattura VII e VIII costa destra da caduta accidentale (Osp di Lamezia Terme), oblitterazione del seno costo-frenico sinistro.
- 6/11/15 Eco addome superiore: ascite, formazione ipoecogena 24 mm del 7 segmento, colecisti poco distesa con materiale denso. Milza 14 cm
- 20/12/2015 Ecografia addome superiore: ascite, area isoiperecogena pseudonodulare 22 mm del 7° segmento, in prossimità area nodulare tenuemente ipoecogena 18 mm; Tra luglio 2015 e gennaio 2016 si ha un miglioramento delle

condizioni cliniche con riduzione dell'ascite e degli episodi di encefalopatia, la malattia tumorale appare in lenta progressione e i valori di bilirubinemia permangono di poco superiori a 3; gli indici prognostici a gennaio 2016 indicano una classe Child Pugh C10 e il MELD 16. In data 18/1/2016 si aggiunge in terapia Chelidonium 5 CH 2 granuli mattina e sera per os.

- 17/1/16 Ecografia addome: non ascite, iniziale cavernoma portale, trombosi portale parziale.
- 16/1/16 visita cardiologica: buon compenso emodinamico.
- 3/2/16 ecocardiogramma: frazione di eiezione (FE) 55%, insufficienza mitralica moderata, Pressione arteria polmonare sistolica (PAPs) 35 mm.
- 2/2/16 ECG-Holter: ritmo sinusale tendenzialmente bradicardico a Fc 58 bpm alternato a fasi di ritmo atriale ectopico condotto con blocco atrio ventricolare di I grado ed episodi di arresto sinusale, rara extrasistolia ventricolare e sopraventricolare, non alterazioni del tratto ST-T.
- 18/3/16 TAC addome superiore: ascite, progressione della malattia; vena porta parzialmente trombizzata con cavernoma; 7° segmento esiti di RF (23x 20 mm), adiacenti 2 noduli: uno noto di 24 x 23 (precedentemente di 18 x 15 mm) e uno nuovo di 10 x 10 mm, nodulo sottodiaframmatico di 24 x 17 (precedentemente di 20 x 12 mm); milza megalica di 17 cm; a livello del tessuto adiposo in sede paraortica ed iliaca sinistra si apprezza tessuto denso di 35 x 27 x 50 mm; cuneizzazione del soma di D10, esiti di progressiva vertebroplastica del soma di D11.
- 24/5/16 eco addome: non ascite.
- 17/6/16 accesso al Pronto Soccorso dell'Osp di Catanzaro per astenia, episodio sincopale ed esegue Rx torace: emidiaframma destro sollevato, accentuazione diffusa della trama polmonare, seno costo frenico destro chiuso in esiti, TAC cerebrale senza contrasto: non lesioni focali.
- 8/7/16 esofagogastroduodenoscopia: a livello dell'esofago distale esiti di precedenti trattamenti di legatura, gastropatia congestizia.
- 12/9/2016 TAC addome : non ascite, esiti di radiofrequenza del 7° segmento epatico di circa 23 x 20 mm, le formazioni nodulari tra 7° e 8° segmento non appaiono dissociabili tra loro e hanno dimensioni complessive di 57 x 55 mm, vena porta trombizzata con presenza di cavernoma portale ed ectasia dell'asse vascolare gastro-splenico, in sede cefalica pancreatico due formazioni cistiche di 14 e 15 mm, ispessimento nodulare peritoneale di 13 mm al fianco destro, a livello del tessuto adiposo in sede paraortica ed iliaca sinistra si apprezza tessuto denso di 35 x 27 mm x 50 mm.
- 20/9/16 TAC addome eseguita a Milano: sovrapponibile al referto del 12/9/16.
- Per il miglioramento delle condizioni cliniche (non ascite) e degli score prognostici (Child-Pugh B8, MELD 15) il pa-

ziente può eseguire trattamento loco-regionale dell'epatocarcinoma dell'8° segmento.

- 3/10/16 ricovero presso l'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) di Milano ed in data 4/10/16 embolizzazione con microparticelle (TAE) del ramo arterioso dell'8° segmento epatico; alla dimissione del 7/10/16 TAC addome che documenta buon esito del trattamento e minima falda di versamento ascitico.
- 22/1/16 inizia insulina lantus sottocute
- 1/12/2016 TAC addome: devascularizzazione della lesione trattata con embolizzazione con evidenti aree di enhancement circostanti il nodulo trattato, in parte da imputare alla trombosi portale dei territori di competenza ed in parte a minimo residuo di malattia; in loggia parietocolica destra è apprezzabile piccolo nodulo caratterizzato da enhancement contrastografico da continuare a monitorare; l'addensamento del tessuto adiposo precedentemente segnalato è stabile.
- 15/12/16 rivalutazione presso l'IEO di Milano e consigliato controllo TAC nel mese di marzo 2017 e successiva rivalutazione ambulatoriale.

Al controllo di dicembre 2016 presso la UO di Epatologia le condizioni appaiono buone, la bilirubina totale è di 1.49 mg/dl, i valori di alfafetoproteina (AFP) che erano arrivati ad un valore di 60, sono scese a 28, non vi è ascite, la classe Child Pugh è B7 (il valore di A6 corrisponde ad un valore di compenso epatico ottimale) e il MELD è 13.

Aggiornamento da gennaio ad agosto 2017:

TAC addome superiore 4/3/17: "modesto incremento volumetrico della nota formazione tra 8°-7°-5° segmento epatico in esiti di pregresso intervento di embolizzazione; appare moderatamente incrementata la componente parenchimale lesionale che presenta enhancement. Persiste la dilatazione delle vie biliari a monte della lesione, la completa trombosi della vena porta e l'ectasia dell'asse splenico con varicosità delle vene gastro-esofagee. Notevolmente ridotto il versamento ascitico in sede periepatica".

Nel mese di aprile 2017, a seguito di uno sforzo eseguito in campagna, frattura di tre vertebre dorsali con conseguente immobilizzazione, dolore intenso, uso di antidolorifici, ricovero presso strutture riabilitative. Alla fine di giugno 2017 intervento di vertebroplastica in anestesia locale con tecnica robotizzata mediante TC in 3D presso l'Humanitas di Milano con parziale beneficio (possibile deambulazione con carrello e busto, ma con grande difficoltà). Da maggio 2017 progressivo peggioramento delle condizioni cliniche con aumento dell'ascite, della bilirubinemia (4/7/17 bilirubina totale 11.71 mg/dl, INR 1.59, azotemia 15, Sodemia 130, AFP 460, albumina 4.3, ammonio 107; Child-Pugh C11 MELD 21, MELD Na 25). Il paziente è deceduto in coma epatico nel proprio domicilio nel mese di agosto 2017.



		7/1/2015	12/1/16	4/2/16	1/3/16	23/3/16	20/4/16	5/5/16	24/5/16	17/6/16	26/7/16	14/9/16	11/10/16	24/10/16	28/11/16
Bil.tot	< 1.1	3.04	3.12	3.24	2.33	2.66	2.21		2.99	1.78	1.69	2.9	2.23	2.92	1.49
Bil.dir	< 0.3		1.37	1.32	0.91	1.18	1		1.34	0.7	0.85	1.3	0.91	1.49	0.81
creatinina	0.7-1.2	0.7	0.8	0.8	0.9	0.6	0.8	0.8	0.8	0.6	0.7	0.8		0.8	0.81
Urea	10-50							34							
Sodio	136-145	133	135	134	137	137	136	132		137	134	134		133	135
Albumina	3.4-4.8	3.5	4	3.7	3.4	3.4	4	3.9	4.5	4.1	4.1	4.4	3.9	4.1	3.7
INR		1.4	1.56	1.49	1.55	1.59	1.66	1.46	1.69	1.62	1.78	1.56		1.55	1.55
GOT	<41	37						32		31			28		
GPT	<38	22						21		25			59		
GGT	8-61	96						32		37			35		
Fosfatasi alcaliba	40-129							64					49		
ammonio	< 60	63	26	27	31	40	42		57	50	49	49		80	42
Ca 19-9	<34														
AFP	< 7	6						34.2				2037	60	22.5	28
PLT	130-400	54.000	35.000	49.000	44.000	49.000	35.000	29.000	33.000	29.000	28.000	40.000	36.000	46.000	31.000
Urinocoltura			Neg	Neg	Neg	Neg	Neg			E.coli	Neg	E.coli		E.coli	Neg
t.faringe			Neg	Neg	Neg	Neg	Neg			Neg	Neg	Neg		Neg	Neg

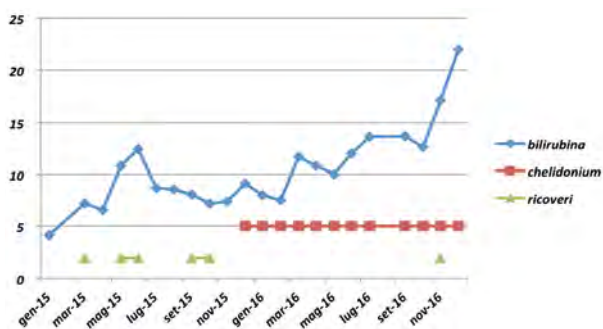


Grafico 4. B.U. andamento valori di bilirubinemia, terapia con chelidonium, trattamento TAE.

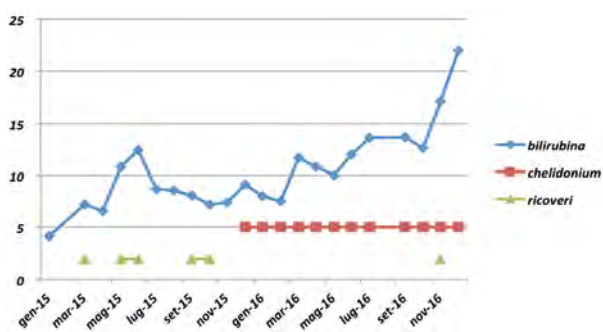


Grafico 5. B.U. andamento degli score MELD e CHILD, ascite (2 presente, 0 assente), trattamento con Chelidonium e TAE.

## DISCUSSIONE

Per quanto valutabile nell'ambito di semplici case reports, il trattamento con Chelidonium ha contribuito a migliorare i valori di bilirubinemia e le condizioni cliniche nel caso clinico 1 e nel caso clinico 3 consentendo l'accesso al trat-

tamento locoregionale per epatocarcinoma, senza modifica della prognosi a breve termine nel caso 1, ma con temporaneo miglioramento nel caso 3, successivamente complicato dagli esiti di tre fratture vertebrali e dalla progressione della malattia epatica. Il caso clinico 2 non ha avuto miglioramento dei valori di bilirubinemia, ma ha avuto una riduzione degli episodi clinici di encefalopatia porto-sistemica e dei ricoveri ospedalieri con conseguente miglioramento della qualità della vita (assistenza a domicilio) anche nella fase finale della vita.

## CONCLUSIONI

Le epatopatie degenerative complesse sono gravate da una elevata morbilità e mortalità. Il trattamento convenzionale non sempre ottiene un miglioramento delle condizioni cliniche che permetta di accedere ad eventuali trattamenti delle complicanze più gravi come l'epatocarcinoma, quando il trapianto di fegato non è attuabile per l'età, le comorbidità o l'estensione della malattia. Sono disponibili degli score prognostici che permettono di valutare le condizioni cliniche del paziente e, quindi, il possibile accesso a trattamenti più invasivi. I più importanti sono lo score Child-Pugh e lo score MELD, entrambi influenzati dai valori di bilirubinemia e dal tempo di protrombina-INR. Qualsiasi trattamento che migliori i valori di bilirubinemia, quando questi non siano influenzati da patologie ostruttive biliari o da infezioni non riconosciute, può migliorare la prognosi dei pazienti epatopatici e permettere trattamenti di II livello che possono migliorare la prognosi. La farmacologia omeopatica dispone di numerosi rimedi con dimostrata attività sul fegato e il chelidonium, rimedio di origi-

ne vegetale, ha un'azione epatoprotettiva come dimostrato da studi sperimentali su animali e da report di casi clinici su epatiti croniche virali (14, 15, 16, 17). Nei tre casi clinici considerati in questo lavoro, accanto alla terapia farmacologica convenzionale, è stato associato l'uso del chelidonium in basse potenze omeopatiche con un miglioramento delle condizioni cliniche e/o dei valori di bilirubinemia in pazienti con una prognosi pessima. Si tratta di un ulteriore passo nel processo di integrazione tra terapia omeopatica e terapia convenzionale e sono necessari studi prospettici su numeri maggiori di pazienti per una valutazione più completa dell'uso del chelidonium nelle epatopatie degenerative con ittero epatocellulare.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) Sherlock's Diseases of the Liver and the Biliary System, 12th edition 2011, Wiley-Blackwell, pag. 180 e 706.
- 2) Schroyens F, The Essential Synthesis, Homeopathic Book Publishers London, 2008, pag. 869 e 1741
- 3) Vermeulen F, Prisma, Salus Infirmitum, 2015, pag. 454-461
- 4) Nawrot R, Barylski J, Lippmann R et al, Combination of transcriptomic and proteomic approaches helps to unravel the protein composition of *Chelidonium majus* L. milky sap, *Planta*. 2016 Nov;244(5):1055-1064.
- 5) Deljanin M, Nikolic M, Baskic D et al, *Chelidonium majus* crude extract inhibits migration and induces cell cycle arrest and apoptosis in tumor cell lines. *J Ethnopharmacol*. 2016 Aug 22; 190:362-71.
- 6) Havelek R, Seifrtova M, Kralovec K et al, Comparative cytotoxicity of chelidonine and homochelidonine, the dimethoxy analogues isolated from *Chelidonium majus* L. (Papaveraceae), against human leukemic and lung carcinoma cells. *Phytomedicine*. 2016 Mar 15;23(3):253-66
- 7) Mikołajczak PL, Kędzia B, Ożarowski M et al, Evaluation of anti-inflammatory and analgesic activities of extracts from herb of *Chelidonium majus* L. *Cent Eur J Immunol*. 2015;40(4):400-10
- 8) Kim SH, Hong JH, Lee YC, Chelidonine, a principal isoquinoline alkaloid of *Chelidonium majus*, attenuates eosinophilic airway inflammation by suppressing IL-4 and eotaxin-2 expression in asthmatic mice, *Pharmacol Rep*. 2015 Dec;67(6):1168-77
- 9) Orvos P, Virág L, Tólosi L et al, Effects of *Chelidonium majus* extracts and major alkaloids on hERG potassium channels and on dog cardiac action potential - a safety approach., *Fitoterapia*. 2015 Jan; 100:156-65
- 10) Rajan A, Bagai U., Antimalarial potential of China 30 and *Chelidonium* 30 in combination therapy against lethal rodent malaria parasite: *Plasmodium berghei*, *J Complement Integr Med*. 2013 May 7;10
- 11) Kuenzel J, Geisler K, Strahl O, Grundtner P et al, *Chelidonium majus* and its effects on uterine contractility in a perfusion model, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Jul;169(2):213-7.
- 12) Teschke R, Frenzel C, Glass X, Schulze J, Eickhoff A, Greater Celadine hepatotoxicity: a clinical review. *Ann Hepatol*. 2012 Nov-Dec;11(6):838-48. Review.
- 13) S. Hahnemann, *Materia Medica Pura*, Edi-Lombardo, 2000
- 14) Sarter B, Banerji P, Banerji P, Successful Treatment of Chronic Viral Hepatitis With High-dilution Medicine. *Glob Adv Health Med*. 2012 Mar;1(1):26-9.
- 15) Banerjee A, Pathak S, Biswas SJ et al, *Chelidonium majus* 30C and 200C in induced hepato-toxicity in rats. *Homeopathy*. 2010 Jul;99(3):167-76.
- 16) Biswas SJ, Khuda-Bukhsh AR. Evaluation of protective potentials of a potentized homeopathic drug, *Chelidonium majus*, during azo dye induced hepatocarcinogenesis in mice. *Indian J Exp Biol*. 2004 Jul;42(7):698-714.
- 17) Biswas SJ, Khuda-Bukhsh AR. Effect of a homeopathic drug, *Chelidonium*, in amelioration of p-DAB induced hepatocarcinogenesis in mice. *BMC Complement Altern Med*. 2002 Apr 10; 2:4.
- 18) Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, et al., Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis., in *N Engl J Med*, vol. 334, 1996, pp. 693-699
- 19) Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al., Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis., in *Lancet Oncol*, vol. 10, 2009, pp. 35-43.
- 20) Kim W, Wiesner R, Kamath P. Prediction of liver transplant outcome using the MELD scale. *Transplantation* 2001; 71 (Suppl 1): 284.
- 21) Italian Association for the study of the liver (AISF). Position paper of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF): The multidisciplinary clinical approach to hepatocellular carcinoma. *Digestive and Liver Disease* 45 (2013) 712– 723



## Best Western® Hotel Genio – Torino



Il Best Western Hotel Genio, con il quale FIAMO ha concordato tariffe vantaggiose per i partecipanti del congresso, si trova in un edificio storico, in posizione centralissima, un minuto a piedi dalla stazione ferroviaria di Torino Porta Nuova.

È il luogo di partenza ideale per visitare i principali punti di interesse della città, fra tutti il Museo Egizio, Palazzo Madama, Il Museo del Cinema e via Roma da sempre meta dello shopping elegante.

Il Best Western Hotel Genio include una palestra e una SPA con sauna, idromassaggio e doccia emozionale.

Le camere di diverse tipologie, da quelle più classiche alle più moderne, sono tutte dotate di Wifi e Sky gratuito.

Completano l'offerta sale meeting per riunioni ed eventi di lavoro.

**HOTEL CONVENZIONATO**  
XVI congresso nazionale fiamo  
TORINO 16-17-18 MARZO 2018

**Best Western Hotel Genio**  
Corso Vittorio Emanuele II, 47 – 10125 Torino (TO)  
Tel. 011 6505771 – E-mail: [info@hotelgenio.it](mailto:info@hotelgenio.it) – [www.hotelgenio.it](http://www.hotelgenio.it)