

**PROGRESİF FAMILİYAL İNTRAHEPATİK
KOLESTAZ :
TANI VE TEDAVİDE GÜÇLÜKLER**

Dr. Figen Gürakan

**10.Pediyatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve
Beslenme Kongresi,
Malatya, Mayıs 2014**

KOLESTAZ: Tanım

- Safra:safra a., organik anyonlar, fosfolipidler, kolesterol ve iyonlardan oluşur**
- Safra oluşumunu/safranın akımını azaltan patolojik durum**
- Safrayla atılması gereken md.lerin vücutta birikmesine neden olan her koşulu içerir**
- Kc.den bağırsağa olan safra akımının yetersiz olduğunu gösteren klinik, biyokimyasal, histolojik belirtiler topluluğu**

DMK, 17 aylık kız, Ayvalık

- **6 aylıktan beri olan şiddetli kaşıntı, stresle artıyor, uyutmuyor**
- **Atopik dermatit tanısı, lokal ve po tedaviler**
- **Ağ. artışı baştan beri yavaş, 1-2 kez açık renkli dışkı**
- **Sarılık, kusma, ishal, burun kanaması, karın ağrısı, sık enf. öyküsü yok**
- **1. çocuk, 38 haft. C/S, 2700gr, fizy. sarılık**

- Anne-baba akr. ailede Kc hast yok

Babada egzema, böbrek taşı, anneannede ürtiker

- Ağ:10.9 kg (50 p) Boy: 80 cm (25-50 p)

- Cilt hafif kuru, vajinal bölge, perinede hiperemi, gözler derin yerleşimli, hafif üçgen yüz, çok huzursuz, sürekli kaşınıyor

LAB

- 5/2012- Doğum, ALT:20, AST:31, Bil: 7.7/0.4
- 1/2013-8 aylık, **ALT:99, AST:59**, IgE, TFT, viral belirteçler (-)
- 4/2013-11 aylık, Besin, solunum yolu allerjenleri spec. Ig E 'ler, ter testi: (-)
- 8/2013-15 aylık, Gıda intolerans testi, süt, yumurta stop
- 10/13- 17 aylık, **ALT:136, AST:84**

NE YAPALIM?

LAB

- GGT:11, ALP:606
- T. Bil/D.bil, t. prot, alb, INR, vit A, E, D, p. amilaz, lipaz, Ca, P: N
- Serum safra a: 140
- Alfa feto prot: 13.1 (<10)

NE YAPALIM?

Abd USG: Kc boyut, parankim eko, kontur dođal, sađ lob pos.lateralde 24x23x18 mm.lik homojen, hafik ekojen alan, hemanjiom?

TANI?

PFİK tip 2 (?), HCC (?)

- **Abd. MRI:** Kc N boyut ve kontur, segment VI-VII bileşkesinde 2.5 cm çaplı nodüler lezyon, kapsüler kontrast tutulumu, HCC ?

- **Kc bx:**

Lezyon: iyi diferansiye HCC, hafif displastik değ.ler, yaygın beta catenin ve p 53 (+)

Sağlam Kc: hafif intraselüler safra pigmenti, hafif kanalik. kolestaz, bulgular non spes., PFİK'i destekleyecek kadar yaygın ve belirgin değil

TANI?

NE YAPALIM?

TANI: PFİK 2, HCC

- Tx merkezlerine yönlendirme
- Genetik (Yale Üniv.): Tüm genom sekanslama
- 1-ABCB11 compound heterozigot (A389P / P1226GH)-**BSEP kodlayıcı bölge missense mut.**, anne ve babada da (+)
- **JAK 1 varyantı** (benign)
- **ABCB4 varyantı** (anlamı belirsiz)
- **CTNNB1** (Beta catenin)geninde S33 mut. (pankreas, Kc, over, endometrium, mide, hipofiz tm 'e eğilime neden olur)

NE YAPALIM?

Yale, Dr. Şükrü Emre

- Segmental Kc rezek.+ Parsiyel internal biliyer diversiyon
- Post op 1. hafta: **ALT:36, AST:21, ALP.213**
- Kaşıntı azalmış, ishal başlamış
- Dr. Alex Knisely: Vaka “Unicum”
- Tm: kronik kolestaz + (anormal sitokeratin 7 ekspresyonu), beta katenin birikimi +, BSEP eksp zayıf +
- Kc hist.:yakl. N , BSEP, MDR3 eksp. N, sitokeratin 7 ektopik eksp. +
- **BRİK 2?**

Post op izlem

	AST	ALT	GGT	ALP	AFP
3/02/14	51	36	7	501	2.76
10/03/14	43	31	9	470	4.3
11/4/14	40	31	8	406	5.2

HEPATOBİLİYER TRANSPORT SİSTEMLERİ

HEPATOSİT

Sinüsoidal Membran

K^+

\longleftrightarrow Na^+/K^+ -ATPaz

Na^+

\longleftrightarrow $Na^+ Na^+-H^+$ exchanger

H^+

\longrightarrow $Na^+ Na^+-HCO_3$ symporter

HCO_3

\longrightarrow Safra NTCP

Tuzları

\longrightarrow mEH

\longrightarrow OATP

Organik anyon transport protein

HEPATOSİT

Kanaliküler Membran

MDR1

MRP2

Fosfolipidler

MDR3

Hidrofobik Safra tuzları

BSEP

Aminofosfolipidler??

FIC1

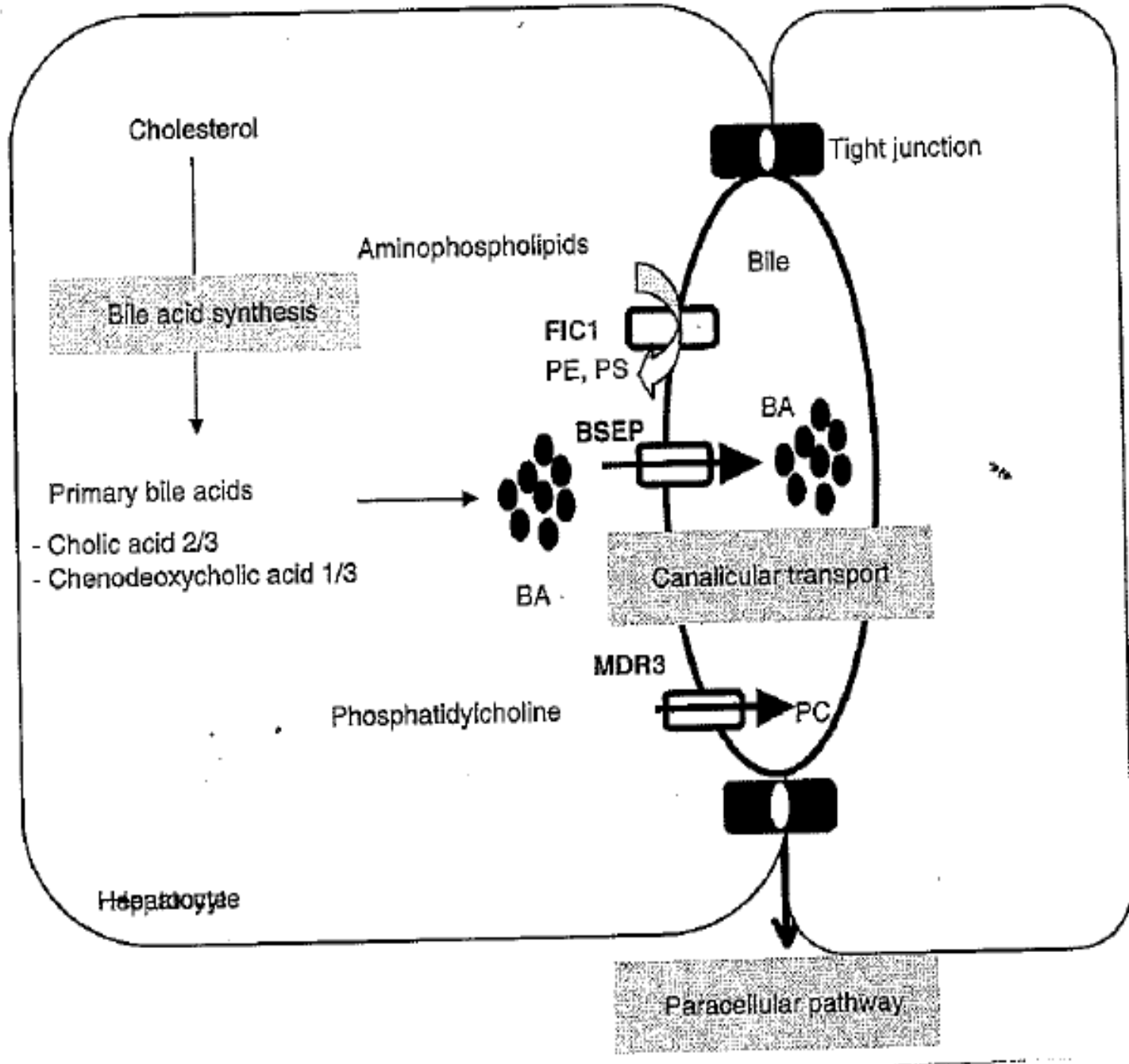
ABC transporterlar

SAFRA
KANALI-
KÜLÜ



A

Blood



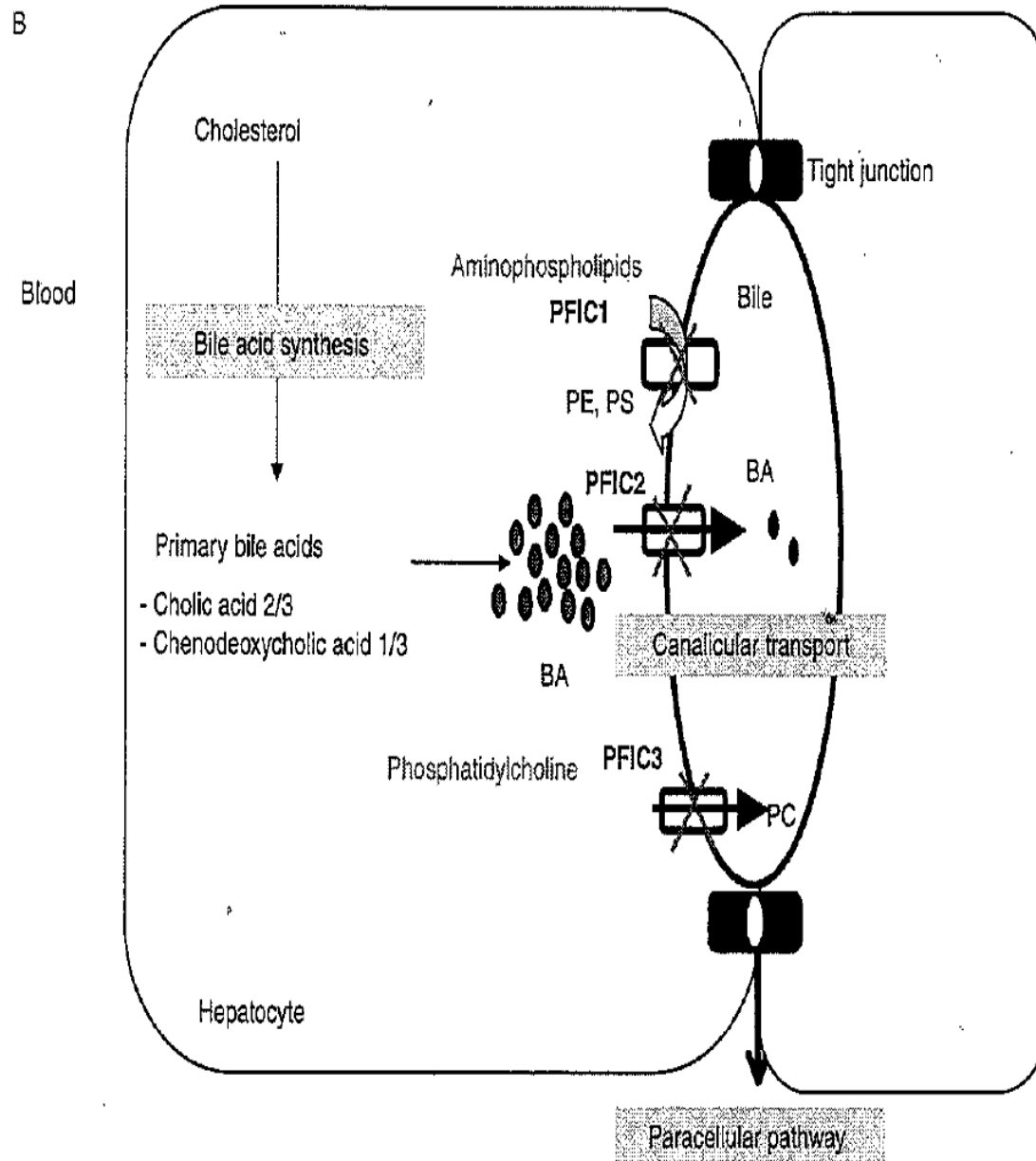


Figure 1 Canalicular transporters involved in progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) types 1-3: (A) FIC1 maintains the enrichment of aminophospholipids on the inner leaflet of the canalicular membrane, BSEP transports bile acids into bile and MDR3 translocates phosphatidylcholine into bile; (B) PFIC1, PFIC2 and PFIC3 are due to functional defects of FIC1, BSEP and MRD3, respectively. PS:

PFİK

- Otozomal resesif, heterojen seyirli
- 50-100 binde bir, tüm dünyada
- Tüm çocukluk kolestazlarının %10-15'i
- Çocukluk çağı Kc tx 'nın %10-15'i
- *Düşük /N GGT 'li* (PFİK 1 ve 2, vakaların 2/3 'ü)
- *Yüksek GGT 'li* (PFİK 3, vakaların 1/3'ü)
- Protein sentezini ya da fonksiyonunu bozan mutasyonlar

PFİK'lerde Tanıya Yaklaşım

- Nedeni bilinmeyen kronik kolestaz
- Biliyer atrezi, Alagille sendr., alfa 1 antitripsin eks., KF, sklerozan kolanjit, EH safra yolu tıkanıklığı ekarte edilmiş
- Serum safra a. tüm PFİK'lerde \uparrow , safra a. biyosentez defektlerini ekarte ettirir
- Klinik, biyokimyasal, radyolojik, histolojik yaklaşım, immunohistokimya, biliyer lipid analizi, genetik
- Bazı vakalarda her üç gende de mutasyon yok

Düşük /N GGT'li PFİK'te Ayırıcı Tanı

- Safra a. biyosentez bozuklukları
- Safra a. konjugasyon bozuklukları (BAAT, BACL mut.)
- Çocukluk çağı progresif kolestatik Kc hast. (PCC)- Villin ekspresyon bozukluğu ile seyreden biliyer sekresyon sistem işlev bozuk.
- Familial Amish hiperkolanemi (ZO-2, TJP 2 mut.)
- Familial hiperkolanemi (EPHX1 mut.)
- ARC sendromu (Artrogripozis, renal hastalık, kolestaz, VPS 33B, VIPAR mut.)

Familyal Hiperkolanemi

- **Primer safra a. konjugasyon defekti**
- **Kaşıntı (+), AST,ALT,GGT, Histoloji N**
- **Serum safra asitleri çok yüksek**
- **Konjuge olamayan safra a.'nın safraya ekskresyonunun azalması sonucu kolestaz, tight junctionlarda bozulma, geçirgenliğin artmasıyla safranın plazmaya sızması**
- **3 genetik defekt (+), TJP2, EPHX1, BAAT geni**

FIC 1 Eksikliği

PFİK 1= BYLER HAST.(Amish)

BRİK 1=Benign rekürren intrahepatik kolestaz 1

•*18q21-22 üzerindeki ATP8 B1 gen mutasyonu*

Kodlanan ürün: FIC 1, bir P tip ATP'az

İşlevi: aminofosfolipid transporter, fosfatidilserin ve fosfatidil etanolaminin kanaliküler membr.dan taşınması, membr. bütünlüğünün korunması

•Kc.de hepatosit ve kolanjiositte, ince bağırsak, pankreas ve böbrekte eksprese olur

•Kolestaza nasıl neden olduğu?

•Kronik diyare nedeni enterohepatik dolaşımda bozulma

• Aynı mutasyon heterozigot olarak yd 'ın geçici kolestazı, ve gebelik kolestazında (ICP1) gösterilmiş.

PFİK 1

- Bebeklik/erken çocuklukta başlayan, tekrarlayan ya da kalıcı sarılık atakları
- Şiddetli kaşıntı, büyüme geriliği
- Kronik /tekrarlayan ishal, pankreatit atakları, pankreatik yetm. yağlı karaciğer, sensorinöral işitme kaybı, öksürük, ter testi yüks. gibi ekstrahepatik bulgular
- Deri değişiklikleri (kütanöz mutilasyon, ekskoriasyon, likenifikasyon, tırnaklarda distrofi, clubbing, hipopigmente saç)
- Yavaş gelişen sirozla 1-2. dekatta ex.
- AST, ALT, ALP yüksek, GGT, kolesterol N
- Histolojide hepatoselüler hasar hafif, dev hücre nadir, kanal.kolestaz var, duktuler proliferasyon yok
- Elektron mikr.: kaba partiküllü, granüler safra (Byler safrası)







BRİK 1

- Sarılık atakları (4/ yıl-10 yılda bir)
- Kaşıntı, iştahsızlık, ağ. kaybı, steatore ve karın ağrısı, sarılıktan önce başlayabilir
- İlk atak en genç 2 aylık, en yaşlı 47 yaşta
- Sarılık haftalar-aylar sürebilir
- AST,ALT,GGT N/hafif yüksek, ALP yüksek
- Siroz gelişmez, histoloji safra stazı dışında normal
- Atak aralarında klinik, biyokimya, histoloji N
- Predispozan: Viral enf., gebelik, oral kontraseptif
- BRİK gibi başlayıp 2-4. dekatta kalıcı sarılık ve fibrozis olabilir, BRİK 1-PFİK 1 spektrum

BSEP Eksikliği

FİK2, Byler Sendr.

BRİK 2

*2q24 (ABCB11; liver specific ATP-binding cassette
“ABC” transporter gen mutasyonu)*

Kodlanan: BSEP=Bile salt export pump

İşlevi: Hidrofobik safra a.nin kanaliküler membr.atılımı

Yalnız hepatosit kanaliküler membranında, eksikliğinde safra tuzlarının biliyer sekresyonunun azalması → safra akımında azalma → hepatositte safra birikimi → hepaoselüler hasar

Aynı mut. heterozigot olarak yd.ın geçici kolestazi, ilaca bağlı kolestaz, gebelik intrahepatik kolestazında (ICP2) da gösterilmiş

PFİK 2

Neon. dönemde persistan sarılık, kaşıntı

Erken çocuklukta siroz ve KC yetm., PFİK 1 den hızlı seyirli

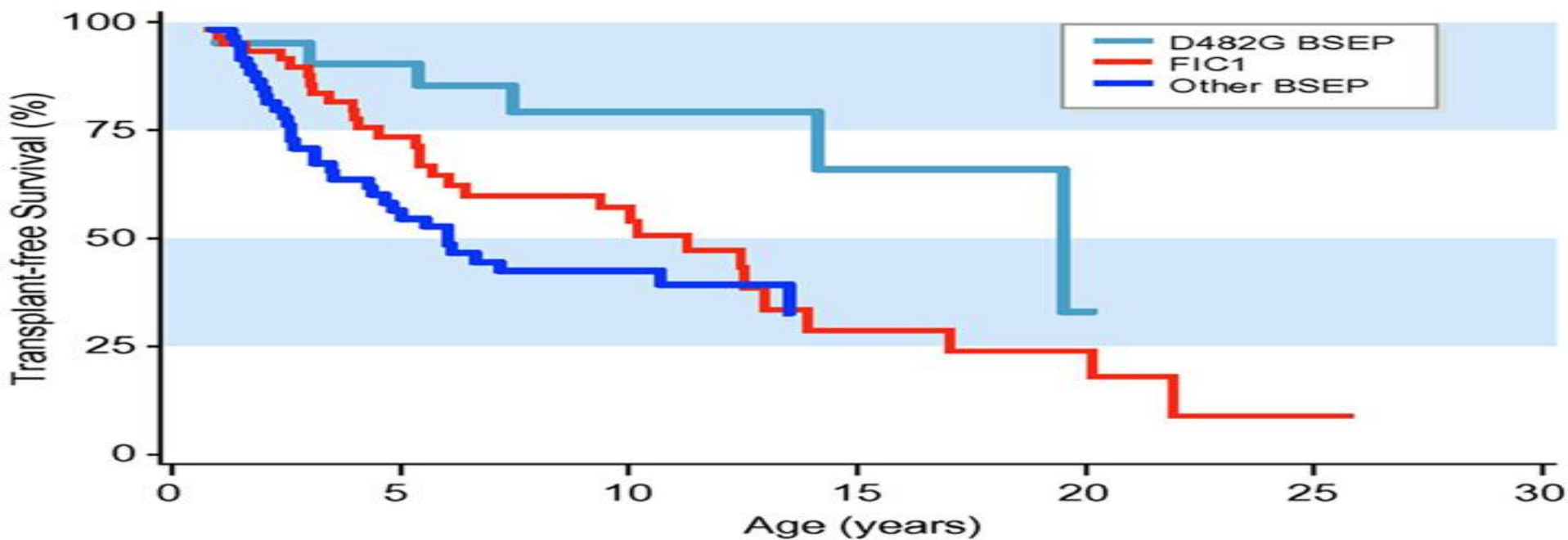
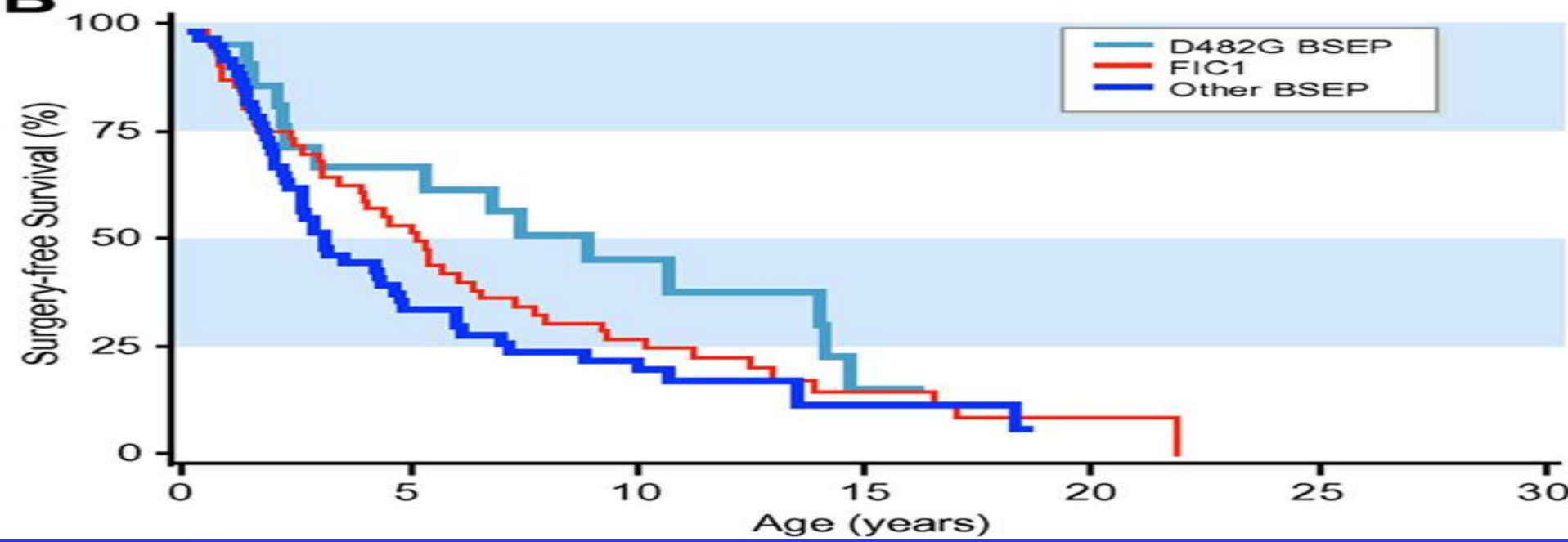
- ◆ GGT,kolesterol N; AST, ALT, ALP ↑
- ◆ Büyüme ger. , kolelitiiazis, HCC, kolanjio Ca
- ◆ Ekstrahepatik bulgu yok
- ◆ KC histoloji: BSEP boyası çoğunda negatif / zayıf +, dev hc., inflam. aktivite PFİK 1 den fazla, portal, lobuler fibrozis
- ◆ EM'de filamentöz, amorf safra
- ◆ PFİK 2-BRİK 2 bir spektrum

PFİK1 ve PFİK2'nin Karşılaştırılması

	PFİK	PFİK 2
Kolestaz	Çocuklukta başlar rekürren/persistan	Yd'da başlar persistan
KC Yetm.	Geç	Erken
EH bulgular	(+)	(-)
Serum ALT	2xN	10xN
α-Fetoprot.	N	Yüksek
Safra taşı	(-)	(+)

Feature	FIC1	BSEP			p^* FIC1 vs All BSEP
		All BSEP	D482G	non D482G	
Birthweight[#], median (interquartile range)	0.97 (0.88–1.09) N=42	0.93 (0.87–1.02) N= 70	0.95 (0.89–1.05) N=19	0.93 (0.87–1.00) N=48	0.23
Age (months) at Onset, median (interquartile range)	2.0 (0.5–2.0) N=53	2.0 (1.0–4.5) N=79	3.0 (1.3 –5.0) N=18	1.8 (0.4–4.0) N=58	0.059
Symptoms initially intermittent	25/56 (45%)	46/81 (57%)	13/21 (62%)	30/57 (53%)	0.17 [‡]
Jaundice	42/54 (78%)	57/82 (70%)	10/21 (48%)	45/58 (78%)	0.29
Diarrhea	11/54 (20%)	5/82 (6%)	2/21 (10%)	3/58 (5%)	0.017
Manifestations of vitamin deficiency	2/54 (4%)	10/82 (12%)	4/21 (19%)	6/58 (10%)	0.11

Serum assay	FIC1	BSEP	<i>p</i>
AST (FULN)	1.40 (1.11–2.19) N=27	5.33 (4.06–10.50) N=29	<0.0001
ALT (FULN)	1.25 (0.85–1.80) N=30	5.63 (2.41–9.13) N=34	<0.0001
ALP (IU/l)	851 (496–1506) N=30	482 (298–1106) N=36	0.017
γGT (FULN)	0.55 (0.37–0.74) N=28	0.42 (0.28–0.70) N=39	0.26
Albumin (FLLN)	1.03 (0.92–1.14) N=27	1.19 (1.07–1.31) N=28	0.0014
Total Protein (FLLN)	1.19 (0.96–1.30) N=19	1.11 (1.01–1.22) N=16	0.74
Bilirubin, total (mg/dl)	6.48 (3.53–15.10) N=32	6.20 (4.71–7.70) N=40	0.10
Bilirubin, direct (mg/dl)	3.35 (1.94–11.15) N=28	4.60 (2.94 –6.01) N=27	0.33
Hemoglobin (FLLN)	1.06 (0.97–1.10) N=22	1.00 (0.93–1.06) N=26	0.41
Hematocrit (FLLN)	0.97 (0.79–1.06) N=21	0.93 (0.88–1.07) N=12	0.59
WBC above normal (% of patients)	33% N=24	78% N=18	0.0064
Platelets above normal (% of patients)	75% N=24	58% N=26	0.20
Prothrombin time (FULN)	1.00 (0.81–1.16) N=19	0.81 (0.77–1.09) N=15	0.89
Cholesterol (FULN)	0.81 (0.69–0.98) N=19	1.08 (0.81–1.20) N=33	0.059
Triglycerides (FULN)	1.40 (1.11–1.85) N=13	1.47 (1.10–2.32) N=22	0.77
SBA (FULN)	17.06 (9.00–25.17) N=13	31.55 (19.71–49.43)N=23	0.037

A**B**

PFİK1 ve PFİK2'nin Karşılaştırılması

Tüm GGT N PFİK'lerde en sık bulgu sarılık (%71), %52 'sinde başlangıç intermittan

PFİK 1: ALP \uparrow , albümin \downarrow , büyüme geriliği belirgin, Kc tx gereği daha geç, %22 ALT N

PFİK 2: serum safra a. \uparrow , BK \uparrow , vit. eks., portal HT, dev hc. daha sık, %30 ALT N

- *J Hepatol 2010;53: 170-8. (145 vaka)*

PFİK 1/2 'de Genetik

- Genotip-fenotip korelasyonu yok
- %10'unda her iki gende mutasyon yok
- Prot. tam kaybı PFİK 1/2 'e, parsiyel kaybı (missense mut.lar) BRİK 1/2 'e yol açar
- Missense mut. tek allelde bile olsa daha iyi prognoz (ör: D482G, PFİK 2 'de)
- Aynı mut. olan kardeşlerde bile farklı seyir (PFİK2/BRİK2)
- PFİK2 'lerin heterozigot akr.da ilaca bağlı kolestaz, ICP2, kolelitiazis sık
- + boyanma hast.tan uzaklaştırmaz, sentez N, fonks. kaybı yapan mut. olabilir

PFİK 2 'de HCC

- <5 y, 10 vaka, 13-52 ay (*7 aylık vaka da var)
- BSEP boyası N olan var
- Missense mut.lu (D482G,E297G) hafif vaka var
- PEBD 'e iyi yanıtı vaka var
- Bazılarında tanı explante Kc.de
- Tm- belli mutasyon ilişkisi yok
- Tm hc çekirdeğinde beta catenin tümünde -,p53 bazısında +

Hepatol 2006;44: 478-86

MDR 3 Eksikliği (PFİK3)

7q21.1 ; ABCB4 geni;

Kodlanan:MDR 3 (multidrug resistance associated protein, lipid translocator)

İşlevi: Kanaliküler membr.dan fosfatidil kolin atılımı

Yalnız hepatosit kanaliküler memb.da

Fosfolipidlerin safrada eksikliği hidrofobik safra a.nin deterjan etkisini artırır, hc. zedelenmesi, kolanjit, safra taşı oluşur

Aynı hasta yaşamın değişik dönemlerinde farklı hastalık tabloları gösterebilir (safra taşı-ICP-biliyer siroz)

Gebelik intrahepatik kolestazi (ICP3), geçici yd kolestazi, kolesterolden oluşan safra taşları, idyopatik erişkin biliyer sirozu, ilaçlara bağlı kolestaz, kolanjiokarsinimda da aynı gende heter.mut.

MDR 3 Eksikliği (PFİK 3)

- Tekrarlayan/kalıcı sarılık 1 ay-20 yaşta (ort. 39 ay)
- Kaşıntı ve siroz, portal ht bulguları 1.dekadda, prezentasyon portal HT ile olabilir
- Ekstrahepatik bulgu yok, Kc yetm. geç
- GGT, AST,ALT,ALP yüksek, kolesterol N
- KC histolojisi: dukt. prolifer. inflamasyon, ağır hepatosel. hasar, portal fibrozis, +/- kolestaz, biliyer S
- MDR3 kanaliküler boyanma -/zayıf; + olması hast.dan uzaklaştırmaz, sentez N, fonks. bozuk olabilir
- HCC gelişebilir

PFİK 3 'de Ayırıcı Tanı

- **Neon. İktiyozis sklerozan kolanjit (Claudin1 mut.,tight junction hastalığı)**
- **North American Indian çocukluk çağı sirozu (cirrhin gen mutasyonu)**
- **Aagenes sendromu (Lenfödem-kolestaz sendr.- 15q26.1, prot ?)**

MDR3 eksikliği-genetik

- %60 vakada , çok sayıda farklı mut. var
- 1/3 nonsense mut.truncated prot., MDR3 boyanma –
- 2/3 missense mut., MDR3 boyanma zayıf+

Biliyer fosfolipid miktarı mut. ağırlığı ile ters, UDCA'ya yanıtla doğru orantılı

- MDR 3 eks. klinik : 1-PFİK 3

2-ICP 3

3- LPAC (low phospholipid ass. cholelithiasis- kolesterol safra taş., İH mikrolitiazis, kolesistektomi sonrası da tekrarlayan biliyer sempt.)- <40 y. prezentasyon, %56 ABCB4 mut. homo/heteroz.- İH kahverengi pigment taşları-Japonyada sık

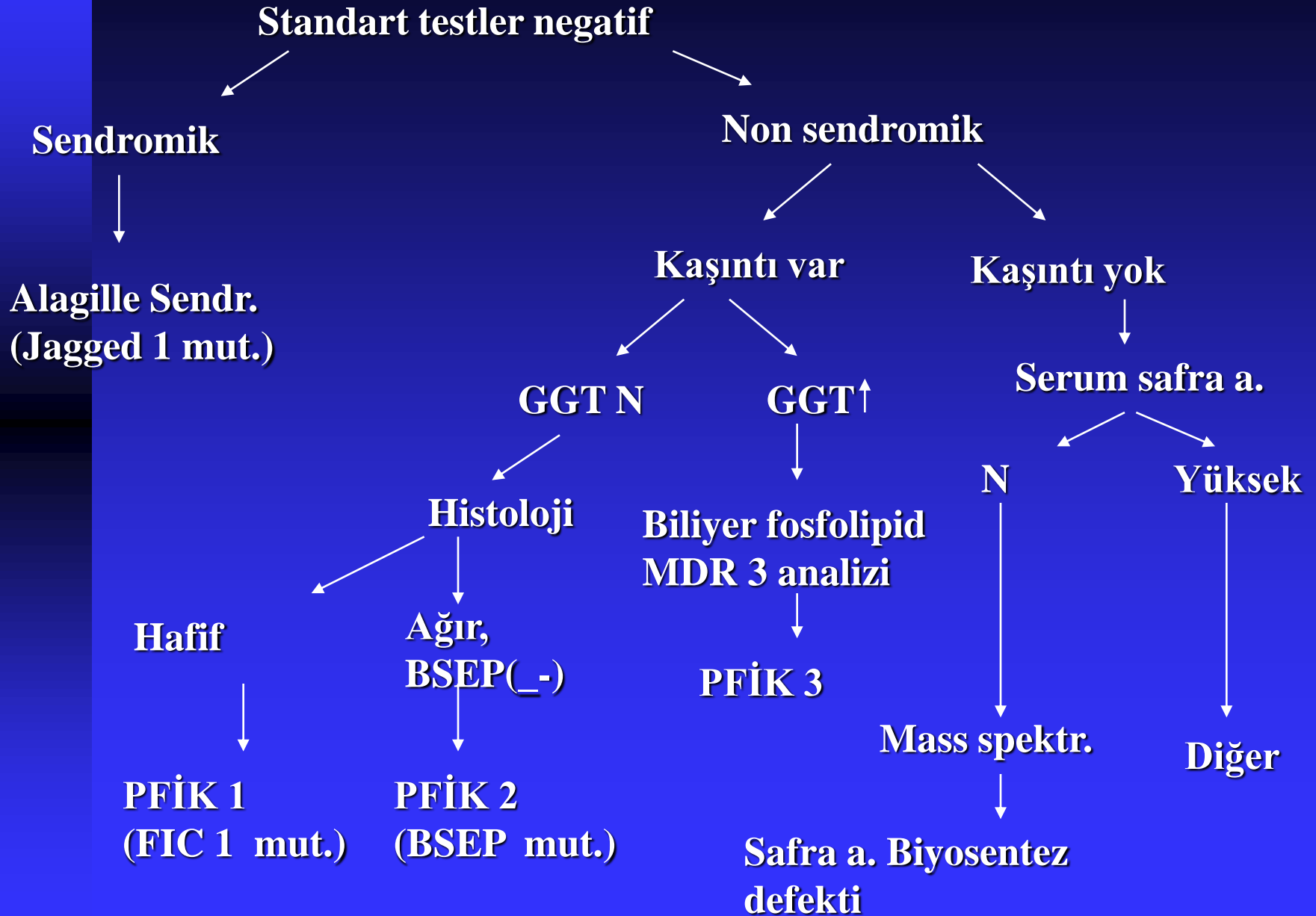
Clin Res Hepatol Gastroenterol 2012;36: S26-35

PFİK'lerin Biyokimyasal ve Klinik Özellikleri

	PFİK-1	PFİK-2	PFİK-3
Kromozom	18q21	2q24	7q21
Gen	ATP 8B1	ABCB11	ABCB4
Eksiklik	FIC 1	BSEP	MDR3
GGT	N	N	↑↑↑
Serum Safra Asidi	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
Biliyer Safra Asidi	↓↓↓	↓↓↓	N
Biliyer Fosfolipid	N	N	↓↓↓
Sarılık	+	+	+
Kaşıntı	+	+	+
İshal	+	±	-
Pankreatit	+	-	-
Fibrozis	+	++	+
Kolestazis	++	++	+
İnflamatuvar Aktivite	+	++	+
Dev hücre	+	++	+
Safra kanal proliferasyonu	-	-	++
Elektron mikroskopisi	Granüler	Filamentöz	-

(-, yok; +, var; ++, belirgin; N, normal; ↑↑↑, yüksek; ↓↓↓, düşük)

Kronik İntrahepatik Kolestazlı Hastalarda Tanı Yaklaşımı



Kolestatik Hastalıkların Tedavisi

Spesifik tedavi

Beslenme kalorik gereksinim ideal ağ.a göre önerilenin %125'i kadar, 2-3gr/kg protein içeren, toplam yağın %50-60'ı orta zincirli yağdan oluşan diyet

Yağda eriyen vitaminlerin desteklenmesi

Kaşıntı tedavisi

Kolestiramin; 1-4 gm/gün, safra a. bağ.da bağlar, enterohepatik dolaşımı engeller, yağ malabsorpsiyonu yapar

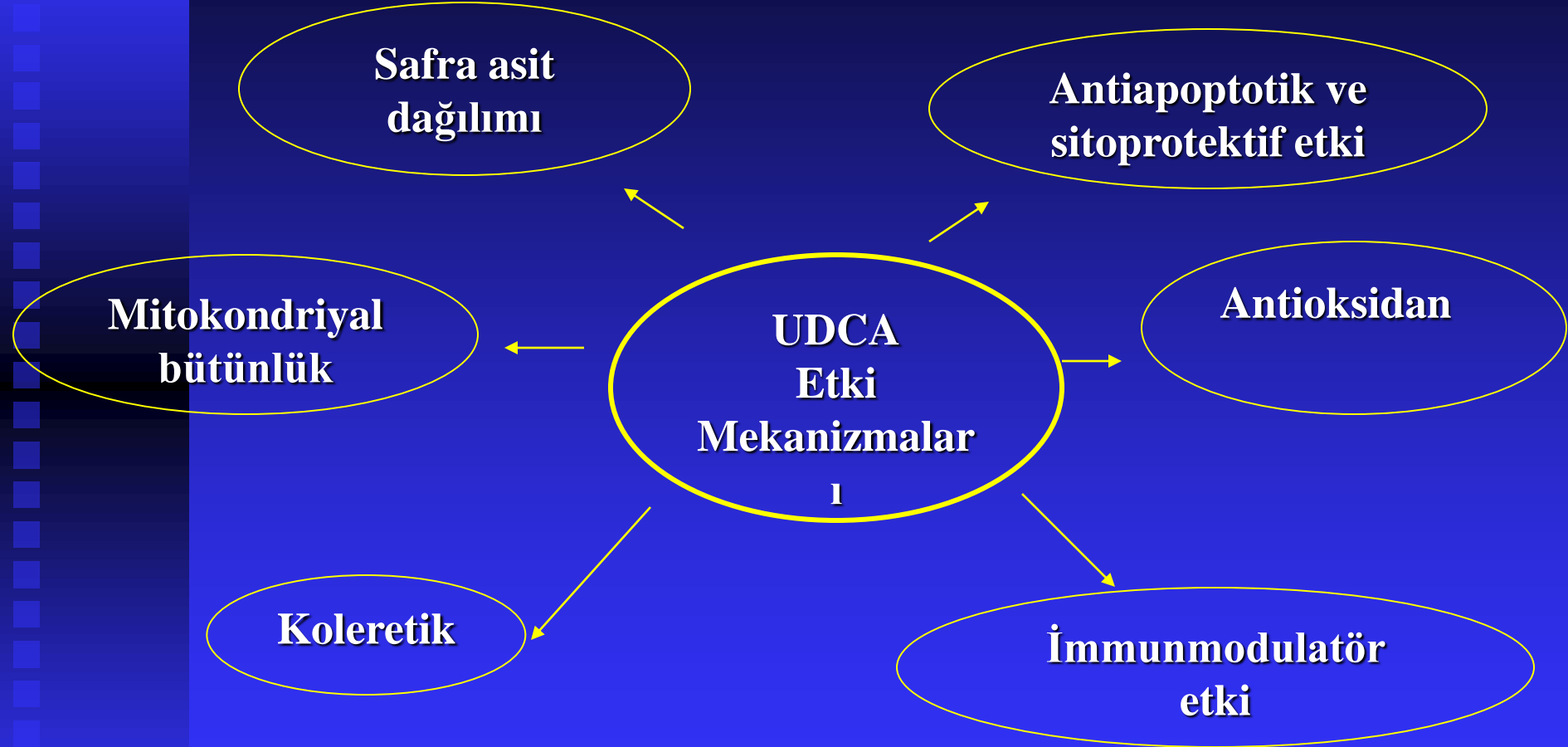
UDCA ; 10-30 mg/kg/gün

Fenobarbital ;3-10 mg/kg/gün, koleretik, mikrozomal enzim uyarıcı

Rifampisin ; 5-10 mg/kg/gün, mikrozomal enzim uyarıcı, safra a. ile bağırsaktan emilim için yarışır

Fototerapi, antihistaminik, opiat antagonistleri, ondansetron, Steroid, propofol, plazmaferez, karbamezapin,

UDCA ETKİ MEKANİZMALARI



Kanaliküler/bazolateral transporterların ekspresyonunu artırır

PFİK'e özgün tedavi-UDCA

-Düşük GGT lilerin 1/3 'ü, yüksek GGT'lilerin 1/2 si iyi yanıtı, öz. missense mut. olanlar, tümünde ilk tedavi olarak denenmeli

Yanıtlılarda serum safra a. ↓ , kaşıntı azalır, KCFT düzelir

Yanıt yoksa → cerrahi düşünölmeli

Parsiyel biliyer diversiyon (internal, external)

- S. yollarının bağırsağa, ve bazen cilde ağızlaştırılması
- Enterohepatik dolaşımı bozarak s. tuzu birikimini ↓
- S.asit kompozisyonunu değiştirerek kolestazi, siroza gidişi ↓ Kaşıntıyı, biyokimyayı düzeltir, serum s. asitlerini ↓
- Öz. p.D482G ve p.E297G mut. olan PFİK 2'lerde etkin- ancak Ca riski devam eder.
- 24 vaka → 13 iyi yanıtli-1. y.da kaşıntı azalmış, safra asiti N, 10 yılda kötüleşme yok

→ 11 yanıtızsız-9'u 1.9 yıl içinde Kc tx

S olan 7 vakanın tümü, olmayan 17 vakanın 2 'si tx gerektirmiş

S varsa doğrudan tx yapmalı- *J Ped Surg 2012;47: 501-5.*

İleal eksklüzyon/by pass

- Diversiyondan yarar görmeyenlerde,
- Estetik nedenle ostomi istemeyen adölesanlarda denenebilir
- İlk cerrahi tedavi olarak başarısız

JPGN 2014;58:92-5.

Kc tx

- Öz. PFİK 2 ve 3'de yararlı
- PFİK 1 'de EH bulgular ortaya çıkabilir/ ağırlaşabilir (diyare, pankreatik yetm., hepatosteatoz, re tx gerekebilir)
- Bir vakanın post tx EH bulguları PEBD ile düzelmiş *Ped Transplant 2012;16:177-82*
- Kolestiramin post tx diyarede yararlı
- Heterozigot ebeveynlerden yapılan nakiller başarılı

İzlem /Prognoz

- PFİK 2 ve 3 'de tümör açısından izlem, alfa fetoprotein 6 ay, USG 1 yaştan itibaren
- Normal GGT 'li PFİKlerin %87'si medyan 10 yılda (1-36 y) UDCA+BD+Tx ile hayatta, yarısı tx gerektirmemiş

Hepatology 2010,51: 1645-55.

**Gelecek: FXR indükleyiciler, şaperonlar,
hepatosit tx**

Tedavi

■ PFİK 1-UDCA → Biliyer diversiyon →

Kc tx (EH bulgular ağırlaşabilir,
kolestiramin, re tx)

PFİK 2-UDCA → Biliyer diversiyon , S
varsa doğrudan Kc tx, S yok, diversiyona
yanıt yoksa Kc tx

PFİK 3-UDCA → Kc tx

ÖZET

- Karaciğer yetm./HCC ile sonlanabilen kronik hast.lar
- GGT, kolesterol, serum safra a. düzeyleri, kaşıntı varlığı, tanıda ipucu
- Gelişmiş histolojik ve genetik incelemeler olmaksızın kesin tanı olasılıksız
- Ülkemizde sık- akraba evliliği