

Arthritis pada Infeksi Hepatitis C Kronis: *Rheumatoid Like Arthritis* atau *True Rheumatoid Arthritis*?

Arthritis in Chronic Hepatitis C Infection: Is It Rheumatoid Like Arthritis or True Rheumatoid Arthritis?

Jefri P. Susanto¹, Syifa Mustika², Bogi Pratomo²

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya– Rumah Sakit dr. Saiful Anwar, Malang

²Divisi Gastroentero-Hepatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya– Rumah Sakit dr. Saiful Anwar, Malang

Korespondensi:

Jefri P. Susanto, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya– Rumah Sakit dr. Saiful Anwar, Malang. Email: jefripratamasusanto@gmail.com

ABSTRAK

Infeksi hepatitis C sering ditemukan pada pasien asimtomatis, yaitu pada saat skrining ditemukan peningkatan kadar transaminase. Gejala infeksi hepatitis C antara lain seperti lemas, gangguan tidur, mual dan sebagainya. Namun, tidak jarang juga disertai gejala ekstrahepatik seperti artritis dan myalgia. Artritis ditemukan pada 2-20% pasien hepatitis C. Sebanyak 2/3 pasien hepatitis C memiliki artritis menyerupai artritis rheumatoid dan sisanya merupakan oligoarthritis.

Sebuah studi menunjukkan bahwa pasien dengan infeksi hepatitis C kronis memiliki resiko dua kali lipat untuk terkena artritis rheumatoid. Studi tersebut menemukan bahwa pasien hepatitis C dengan manifestasi artritis ini sering misdiagnosis dengan artritis rheumatoid. Karena artritis pada pasien hepatitis C juga memenuhi kriteria diagnosis artritis rheumatoid menurut ACR dan EULAR 2010. Dengan demikian, perlu untuk membedakan penyebab artritis pada pasien hepatitis C kronis, karena tata laksana pada kedua penyakit tersebut sangatlah berbeda.

Laporan kasus ini memberikan gambaran tentang seorang wanita 61 tahun dengan infeksi hepatitis C kronis dengan sirosis hepatis yang sudah mendapatkan pengobatan hepatitisnya yang datang dengan keluhan nyeri sendi pada jari-jari tangan kiri. Melalui pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang anti-CCP, *rheumatoid factor*, dan CRP didapatkan bahwa pasien menderita artritis rheumatoid. Pasien mendapatkan pengobatan klorokuin 1 x 250 mg dan mengalami perbaikan klinis.

Kata Kunci: Arthritis, artritis rheumatoid, hepatitis C, sirosis hepatis

ABSTRACT

Hepatitis C infection is often found in asymptomatic patients accidentally during general check up, where there is increment levels of transaminases. Symptoms of hepatitis C infection include weakness, sleep disorders, nausea and so on. However, extrahepatic symptoms such as arthritis and myalgia are common. Arthritis is found in 2-20% of hepatitis C patients. As many as 2/3 of hepatitis C patients have arthritis resembling rheumatoid arthritis and the rest are oligoarthritis.

Studies showed that patients with chronic hepatitis C infection had twice the risk of developing rheumatoid arthritis. Hepatitis C patients with manifestations of arthritis are often misdiagnosed with rheumatoid arthritis. Because arthritis in hepatitis C patients also meets the criteria for diagnosis of rheumatoid arthritis according to ACR and EULAR 2010. Therefore, it is necessary to differentiate the causes of arthritis in patients with chronic hepatitis C, because the management of both diseases is very different.

This case report describes a 61-year-old woman with chronic hepatitis C infection and cirrhosis hepatis who had received hepatitis treatment and felt joint pain in the fingers of the left hand. Through physical examinations and anti-CCP investigations, *rheumatoid factor*, and CRP, it was found that patients suffered from rheumatoid arthritis. Patients get 1 x 250 mg chloroquine treatment and showed clinical improvement.

Keywords: Arthritis, cirrhosis hepatis, hepatitis C, rheumatoid arthritis

PENDAHULUAN

Virus hepatitis C adalah virus RNA dari keluarga *flaviviridae*. Prevalensi Hepatitis C di Indonesia berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar 2007 yaitu sebesar 1,7% pada laki-laki dan 2,4% pada perempuan. Transmisi virus hepatitis C terutama melalui paparan media darah dan cairan tubuh yang terkontaminasi virus tersebut. Risiko tertular virus hepatitis C itu sendiri sangat tinggi pada pengguna narkoba suntik.¹

Masa inkubasi VHC berkisar antara 14-180 hari. Manifestasi klinis infeksi hepatitis C akut bervariasi mulai dari asimtomatik (80%) sampai bergejala (20%), baik ringan maupun berat. Gejala klinik yang sering dijumpai adalah malaise, letih, ikterik, hepatomegali, dan peningkatan kadar enzim alanine aminotransferase.² Namun, tidak jarang juga disertai gejala ekstrahepatik, seperti artritis dan myalgia. Artritis ditemukan pada 2-20% pasien hepatitis C.³⁻⁵

Sirosis hati merupakan tahap akhir proses difusi fibrosis hati progresif yang ditandai oleh distorsi arsitektur hati dan pembentukan nodul degeneratif.^{6,7} Angka kejadian sirosis hepatis di Indonesia akibat hepatitis C berkisar 38,7-73,9%.⁷ Gambaran klinis dari penderita sirosis hepatis adalah mudah lelah, anoreksia, berat badan menurun, atrofi otot, ikterus, spider angiomas, splenomegali, asites, caput medusae, palmar eritema, *white nails*, ginekomasti, hilangnya rambut pubis dan ketiak pada wanita, *asterix (flapping tremor)*, *foetor hepaticus*, dan *dupuytren's contracture* (sirosis akibat alkohol).⁸

Artritis rheumatoid (AR) adalah penyakit autoimun yang ditandai oleh inflamasi sistemik kronik dan progresif, yang mana sendi merupakan target utama. Manifestasi klinik AR adalah poliartritis simetrik yang terutama mengenai sendi-sendi kecil pada tangan dan kaki. Menegakkan diagnosis dan memulai terapi sedini mungkin, dapat menurunkan progresivitas penyakit. Metode terapi yang dianut saat ini adalah pendekatan piramida terbalik, yaitu pemberian DMARD sedini mungkin untuk menghambat perburukan penyakit. Bila tidak mendapat terapi yang adekuat, akan terjadi destruksi sendi, deformitas, dan disabilitas.⁹

Pasien hepatitis C dengan manifestasi articular secara umum dibagi menjadi dua, yaitu *rheumatoid like arthritis* dan *cryoglobulin related arthritis*.¹⁰ Untuk membedakan antara artritis terkait hepatitis C dengan RA sangat sulit. *Rheumatoid like arthritis* kadang sulit dibedakan dengan RA karena tanda dan gejalanya hampir sama. Kedua jenis artritis tersebut ditandai dengan inflamasi kronis yang mengenai banyak sendi (poliartritis). Namun, pada artritis terkait hepatitis C, sendi yang terkena banyak dan simetris

namun jarang menyebabkan deformitas dan biasanya mengenai sendi-sendi kecil.¹¹

ILUSTRASI KASUS

Seorang wanita berusia 61 tahun mengeluhkan nyeri pada tangan kiri dan lutut kanan sejak satu bulan sebelum masuk rumah sakit. Pasien mengeluhkan tangan kiri juga terasa kaku >1 jam. Pasien sudah mencoba untuk mengebas-gebas tangan namun tidak membaik dan tangan bertambah sakit apabila ditekan.

Pada September 2017, pasien terdiagnosis sirosis hepatis oleh karena infeksi virus hepatitis C. Awal mulanya pasien mengeluhkan badan sakit dan nyeri perut, serta mata kuning. Sementara itu, keluhan kencing seperti the dan muntah darah disangkal. Pasien juga sempat buang air besar berwarna hitam.

Dari pemeriksaan kepala didapatkan sklera ikterik dan tidak ada konjungtiva anemis. Pada pemeriksaan ekstremitas pasien tidak didapatkan palmar eritema, namun kedua ekstremitas inferior didapatkan edema. Pada pemeriksaan genu D, didapatkan bengkak, panas (-), nyeri (-), dan kekuatan motorik 5. Pada pemeriksaan manus S, didapatkan manus tidak dapat menggenggam secara sempurna, dan tidak didapatkan nyeri pada saat *squeeze test* ataupun penekanan pada ruas-ruas jari.

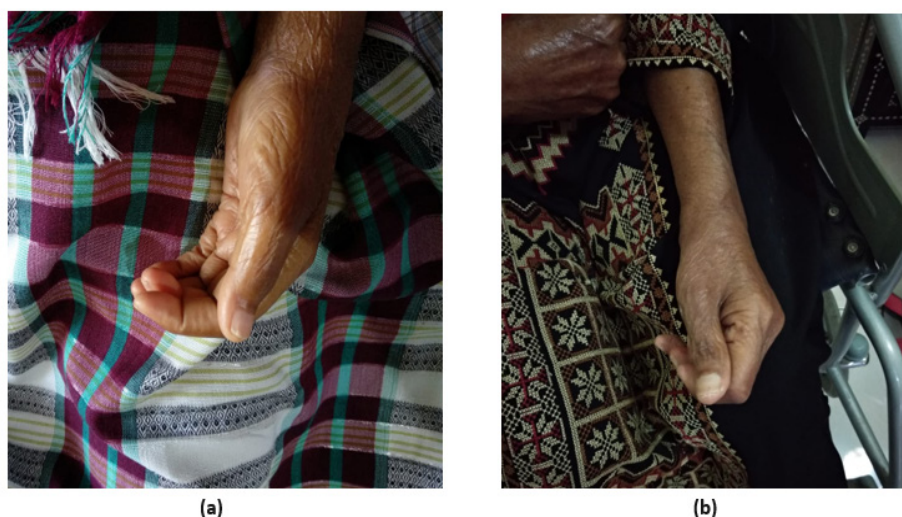
Pada pasien dilakukan pemeriksaan tambahan CRP, *rheumatoid factor*, dan anti-CCP. Pada pemeriksaan penunjang yang mendukung kearah diagnosis didapatkan CRP 5,88 mg/dl, *rheumatoid factor* (-), dan anti-CCP 110,8 U/ml. Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan penunjang, apabila dimasukkan ke dalam kriteria diagnosis artritis rheumatoid menurut ACR/EULAR 2010 maka skornya adalah 7 yaitu, sendi kecil yang terkena adalah 4 sendi kecil (3 poin), kadar anti-CCP positif tinggi (3 poin), dan nilai CRP yang abnormal (1 poin).

Pada pasien diberikan pengobatan klorokuin 1 x 250 mg untuk artritis reumatoid, celebrex 1 x 200 mg untuk anti nyeri, serta metilprednisolon 1 x 4 mg untuk anti inflamasi. Didapatkan perbaikan klinis dalam waktu satu minggu setelah pengobatan.

DISKUSI

Berdasarkan ilustrasi kasus, diketahui bahwa terdapat seorang wanita berusia 61 tahun dengan sirosis hepatis oleh karena infeksi hepatitis C kronis dan disertai dengan manifestasi ekstrahepatik yaitu artritis. Menurut beberapa literatur, artritis ditemukan pada 2-20% pasien infeksi hepatitis C kronis.³⁻⁵

Pasien sudah terdiagnosis sirosis hepatis oleh karena infeksi hepatitis C kronis sejak setahun sebelumnya.



Gambar 1. Foto klinis pasien. a) Awal pengobatan, b) satu minggu setelah pengobatan

Hal ini ditegaskan berdasarkan anamnesis yang mana didapatkan keluhan lemas, badan sakit, dan mata kuning. Berdasarkan pemeriksaan fisik didapatkan sklera ikterik dan disertai edema tungkai bawah bilateral. Berdasarkan pemeriksaan penunjang yaitu USG abdomen didapatkan gambaran sesuai sirosis hati, dan pada pemeriksaan HCV RNA didapatkan hasil positif sebesar 1,73E05 IU/ml (log 5,24). Pasien lalu mendapatkan pengobatan DAA berupa sofosbuvir dan simeprevir dan 6 bulan kemudian, HCV RNA sudah tidak terdeteksi lagi.

Saat pertama kali datang ke rumah sakit, pasien mengeluhkan nyeri tangan kiri sejak satu bulan yang lalu. Nyeri disertai dengan kaku sendi yang berlangsung selama >1 jam, dan tidak menghilang meskipun sudah dikebasakan. Pasien juga mengeluhkan nyeri lutut sebelah kanan yang terjadi bersamaan dengan nyeri tangan kiri. Berdasarkan pemeriksaan fisik, terutama pada tangan kiri, ditemukan, nyeri (-), kaku (+), bengkak (-), ROM terbatas, dan *squeeze test* (-). Hal ini sesuai dengan berbagai literatur yang ada. Manifestasi artritis pada pasien sirosis hepatitis dengan infeksi hepatitis C kronis sering terjadi. Prevalensinya sebesar 2-20% dan pasien hepatitis C kronis memiliki risiko dua kali lipat lebih rentan untuk terkena artritis rheumatoid.^{3-5,12}

Untuk membedakan antara artritis terkait hepatitis C dengan RA sangat sulit. Kedua jenis artritis tersebut ditandai dengan inflamasi kronis yang mengenai banyak sendi (poliartritis) namun pada artritis terkait hepatitis C, sendi yang terkena banyak dan simetris namun jarang menyebabkan deformitas dan biasanya mengenai sendi-sendi kecil. Sebagian besar pasien ini, juga memenuhi kriteria ACR/EULAR 2010.^{11,13} Sehingga,

untuk membedakan antara artritis akibat hepatitis C atau memang artritis rheumatoid, tidak cukup hanya dengan anamnesis dan pemeriksaan fisik biasa. Pada pasien dilakukan pemeriksaan tambahan CRP, *rheumatoid factor*, dan anti-CCP. Pada pemeriksaan penunjang yang mendukung ke arah diagnosis didapatkan CRP 5,88 mg/dl, *rheumatoid factor* (-), anti-CCP 110,8 U/ml. Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan penunjang, apabila dimasukkan ke dalam kriteria diagnosis artritis rheumatoid menurut ACR/EULAR 2010 maka skornya adalah 7.

Pada pemeriksaan lutut kanan, didapatkan nyeri (-), ROM terbatas (-), bengkak (-) kekuatan motoric 4. Nyeri lutut pada pasien ini kemungkinan besar disebabkan oleh osteoarthritis genu D namun masih dapat dipertimbangkan diagnosis lain yaitu artritis pada infeksi hepatitis C. Menurut beberapa literatur, secara umum artritis pada infeksi hepatitis C dibagi menjadi dua, yaitu *rheumatoid like arthritis* dan *cryoglobulin related arthritis*. *Cryoglobulin related arthritis* didapatkan pada 10-30% pasien dengan artritis terkait hepatitis C.¹² Manifestasi pada artritis ini biasanya monoartikular atau oligoartikular, tidak ada deformitas dan biasanya mengenai sendi sedang atau besar, dan perjalanan penyakitnya *intermittent* dan ringan. Biasanya, artritis ini juga sering ditemukan pada pasien lanjut usia yang memiliki riwayat infeksi hepatitis C yang lama.¹³ Sehingga, diperlukan pemeriksaan kadar kryoglobulin dalam darah. Pada pasien sudah direncanakan pemeriksaan kryoglobulin namun pemeriksaan tersebut tidak tersedia di kota Malang.

Berdasarkan uraian diatas, maka diagnosis artritis rheumatoid pada pasien ini sudah dapat ditegaskan. Pada pasien diberikan DMARD tradisional yaitu klorokuin.

Tabel 1. Rekomendasi pengobatan AR pada infeksi hepatitis C kronis¹⁴

Sistem organ dan kontraindikasi	ABA	Anti TNF α	HCQ	LEF	MTX	MIN	RIT	SSZ
Kadar transaminase 2 kali nilai batas atas normal	-	-	-	X	X	-	-	X
Hepatitis B atau C akut	X	X	-	X	X	X	X	X
Infeksi hepatitis B kronis (mendapatkan terapi)								
<i>Child pugh A</i>	-	-	-	X	X	-	-	-
<i>Child pugh B</i> atau <i>C</i>	X	X	-	X	X	X*	X	X*
Infeksi hepatitis B kronis (tidak mendapatkan terapi)								
<i>Child pugh A</i>	-	-	-	X	X	X	-	X
<i>Child pugh B</i> atau <i>C</i>	X	X	X*	X	X	X	X	X
Infeksi hepatitis C kronis (mendapatkan terapi)								
<i>Child pugh A</i>	-	-	-	X	X	-	-	-
<i>Child pugh B</i> atau <i>C</i>	X	X	-	X	X	X*	X	X
Infeksi hepatitis C kronis (tidak mendapatkan terapi)								
<i>Child pugh A</i>	-	-	-	X	X	X	-	-
<i>Child pugh B</i> atau <i>C</i>	X	X	X*	X	X	X	X	X

*kontraindikasi hanya pada *child pugh* kelas C; X = kontraindikasi; HCQ = hydroxychloroquine; LEF = leflunomide; MTX = methotrexate; MIN = minocycline; RIT = rituximab; SSZ = sulfasalazine

Sesuai dengan pedoman ACR, tata laksana artritis rheumatoid pada sirosis hepatis yang diterbitkan pada 2008 memberikan rekomendasi penggunaan DMARD pada kasus sirosis berdasarkan nilai *child pugh*. Berdasarkan ACR, penggunaan MTX merupakan kontraindikasi pada pasien *child pugh* A-C karena bersifat hepatotoksik, sulfasalazine dikontraindikasikan pada *child pugh* B dan C, sedangkan hidroklorokuin dikontraindikasikan pada *child pugh* C. Salah satu DMARD biologis yang sering digunakan adalah TNF- α inhibitor. Meskipun beberapa studi melaporkan penggunaan obat ini aman dan efektif pada pasien RA, namun pada pasien hepatitis C dengan artritis rheumatoid masih belum jelas keamanannya. Untuk itu, dibutuhkan studi lebih lanjut apakah DMARD ini dapat diberikan pada populasi ini.^{11,14}

Kasus ini penting dibahas karena manifestasi artritis pada infeksi hepatitis C sering dan tingginya risiko artritis rheumatoid pada pasien hepatitis C. Tata laksana pada kedua jenis artritis tersebut pun berbeda. Pada pasien dengan artritis ringan, tata laksana umum seperti penggunaan analgesik dengan OAINS dapat diberikan untuk mengurangi nyeri sendi atau bengkak pada sendi. Meskipun dilaporkan adanya efek hepatotoksik pada penggunaan OAINS jangka panjang, OAINS dapat digunakan secara aman pada pasien dengan infeksi hepatitis C ringan sampai sedang (non-sirosis).¹⁵ Sedangkan, pada artritis rheumatoid dengan infeksi hepatitis C hanya dapat diberikan golongan DMARD tradisional, seperti sulfasalazine dan klorokuin.^{11,14}

SIMPULAN

Infeksi virus hepatitis C dapat menimbulkan manifestasi ekstrahepatik yaitu berupa artritis. Pasien dengan infeksi virus hepatitis C dan akhirnya menjadi

hepatitis C kronis, memiliki risiko dua kali lipat untuk terkena artritis rheumatoid. Untuk membedakan antara artritis rheumatoid dengan artritis oleh karena infeksi hepatitis C tidak cukup dengan anamnesis dan pemeriksaan fisik, namun diperlukan pemeriksaan tambahan yaitu rheumatoid factor, CRP dan anti-CCP. Pada kasus, seorang wanita 61 tahun dengan infeksi hepatitis C kronis dan sirosis hepatis disertai artritis rheumatoid dilakukan terapi medikamentosa untuk artritis rheumatoid sesuai dengan pedoman ACR. Satu minggu setelah pengobatan, pasien menunjukkan adanya perbaikan klinis.

DAFTAR PUSTAKA

- Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection Int J Med Sci. 2006;3(2):47-52.
- Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia (PPHI). Hepatitis C. Jakarta: PPHI; 2014.
- Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. Arthritis Rheum. 1999;42(10):2204-12.
- Rivera J, Garc.a-Monforte A, Pineda A, Mill.n N..ez-Cort.s J. Arthritis in patients with chronic hepatitis C virus infection. J Rheumatol. 1999;26(2):420-424.
- Rosner I, Rozenbaum M, Toubi E, Kessel A, Naschitz JE, Zuckerman E. The case for hepatitis C arthritis. Semin Arthritis Rheum. 2004;33(6):375-87.
- Starr SP, Raines D. Cirrhosis: diagnosis, management, and prevention. Am Fam Physician. 2011;84(12):1353-9.
- Nurdjanah S. *Sirosis hati*. Dalam: Sudoyo AW, Setyohadi B, Alwi I, Simadibarta M, Setiati S, editor. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta: Interna Publishing; 2014. h.1980-5.
- Goldberg E, Cophra S. Cirrhosis in adults: etiologies, clinical manifestations, and diagnosis [Internet]. Waltham, Massachusetts: UpToDate; 2017. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cirrhosis-in-adults-etiological-clinical-manifestations-and-diagnosis>
- Suarjana IN. *Arthritis reumatoid*. Dalam: Sudoyo AW, Setyohadi B, Alwi I, Simadibarta M, Setiati S, editor. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta: Interna Publishing; 2014. h.3130-41.
- Zuckerman E, Yeshurun D, Rosner I. Management of hepatitis C virus-related arthritis. BioDrugs. 2001;15(9):573-84.
- Kemmer NM, Sherman KE. Hepatitis C-related arthropathy: Diagnostic and treatment considerations. J Musculoskelet Med.

2010;27(9):351-4.

12. Su FH, Wu CS, Sung FC, Chang SN, Su CT, Shieh YH, et al. Chronic hepatitis C virus infection is associated with the development of rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study in Taiwan. *PloS one*. 2014;9(11):e113579.
13. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham III CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-81.
14. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(6):762-84.
15. Rostom A, Goldkind L, Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hepatic toxicity: a systematic review of randomized controlled trials in arthritis patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(5):489-98.