



Laporan Kasus

SEORANG PENDERITA HEPATITIS B AKUT BERAT, MUTAN “PRECORE”, GENOTIP C, YANG DITERAPI DENGAN ENTECAVIR MENGALAMI KECURIGAAN SINDROMA GIANOTTI-CROSTI

Hendratta Erry Andisari¹, Iraisa Rosaria²

¹Divisi Rematologi- Imunologi Bagian/KSM Ilmu Penyakit Dalam FK
UHT/RSPAL Dr Ramelan Surabaya

²Departemen Patologi Klinik RS Gotong Royong Surabaya

Abstrak

Pendahuluan: Perjalanan klinis dari VHB sangat dinamis dan susah diramalkan, dapat bertahan dalam hati tanpa menimbulkan gejala klinik, atau berubah menjadi bentuk mutan dengan manifestasi klinis hepatitis B akut (HBA) yang berat atau hepatitis fulminan.

Kasus: Pasien Tn. AS, umur 22 tahun, datang ke klinik swasta (Surabaya Barat) tanggal 22 Januari 2022. karena mata kuning, sejak 1 minggu sebelumnya penderita mengeluh lemas, nafsu makan kurang, nyeri otot dan sendi, serta badan rasa demam.

Kesimpulan: Terapi entecavir pada HBA Berat adalah aman, memberikan perbaikan klinik, disertai kliren HBV DNA dan terjadi serokonversi anti HBs secara cepat

Kata kunci: Hepatitis B, Mutan, Genotip C, *Entecavir*, *Gianotti-Croستي*

Abstract

Introduction: The clinical course of HBV is very dynamic and difficult to predict, it can survive in the liver without causing clinical symptoms, or transform into a mutant form with clinical manifestations of severe acute hepatitis B (HBA) or fulminant hepatitis.

Case: Patient Mr. AS, 22 years old, came to a private clinic (West Surabaya) on January 22, 2022. Due to yellow eyes, since 1 week before the patient has complained of weakness, lack of appetite, muscle and joint pain, and body aches.

Conclusion: Entecavir therapy in Severe HBA is safe, provides clinical improvement, accompanied by clearing of HBV DNA and rapid anti-HBs seroconversion occurs.

Keywords: Hepatitis B, Mutant, Genotype C, *Entecavir*, *Gianotti-Croستي*



Pendahuluan

Virus hepatitis B (VHB) merupakan virus DNA hepatotropik nonsitopatik, dimana kerusakan sel hati adalah sebagai akibat respon imun terhadap invasi virus hepatitis B. Pada stadium dini dari infeksi VHB terjadi proses nonsitolitik melalui peran sitokin, dan pada tahap selanjutnya terjadi proses sitolisis melalui peran sel T sitotoksik (1). Perjalanan klinis dari VHB sangat dinamis dan susah diramalkan, dapat bertahan dalam hati tanpa menimbulkan gejala klinik, atau berubah menjadi bentuk mutan dengan manifestasi klinis hepatitis B akut (HBA) yang berat atau hepatitis fulminan. Walaupun demikian penderita yang terinfeksi VHB pada usia dewasa sebagian besar sembuh secara klinis, dan diperkirakan sekitar 3-5% berkembang menjadi Hepatitis B Kronik (HBK) terutama pada VHB genotip C (2).

Spektrum infeksi VHB bervariasi tergantung dari virulensi dan respon imun penderita. Mutasi virus VHB dapat terjadi selama infeksi berlangsung dan terutama akan membentuk variasi genetik dari VHB (3). Tampaknya infeksi VHB sulit untuk dieliminasi, karena pada studi histologi dari mereka yang dinyatakan sembuh secara klinis (terjadi serokonversi terbentuk anti HBs), masih ditemukan adanya ccc HBV DNA pada hatinya (4).

Sejumlah permasalahan ditemukan pada infeksi VHB seperti: pertama kali tertularnya seseorang oleh VHB tidak mudah untuk diketahui secara pasti, sehingga akan sulit menyatakan terjadi infeksi akut oleh VHB



hanya dengan berdasarkan kapan terjadi penularan. Diperkirakan sekitar 30% kasus infeksi VHB modus transmisinya tidak teridentifikasi secara pasti (5). Permasalahan lainnya adalah gejala klinis dari hepatitis B akut hampir mirip dengan hepatitis B kronik (HBK) yang mengalami eksaserbasi akut. Petanda serologi IgM anti HBc yang digunakan untuk menyatakan adanya infeksi akut pada HBA adalah tidak mutlak, karena IgM anti HBc juga ditemukan pada infeksi HBK dengan eksaserbasi akut (5,6). Biasanya Hepatitis B akut pada usia dewasa dapat sembuh secara spontan, tetapi pada kasus terinfeksi oleh VHB mutan, adanya ko infeksi (virus hepatitis C, virus hepatitis D, dan HIV), pada keadaan imun inkompeten, genotipe D dapat berkembang menjadi HBA berat (hepatitis fulminan), bahkan terjadi gagal hati akut dengan prognosis yang buruk (7). Sehingga diperlukan strategi untuk mengantisipasi kemungkinan terjadinya perburukan dari Hepatitis B akut, termasuk mempertimbangkan pemberian obat antivirus nukleosid analog seperti entecavir pada Hepatitis B akut (8).

Berikut dilaporkan seorang penderita hepatitis B akut, mutan “precore”, genotip C dengan kualifikasi berat disertai dengan dugaan sindroma Gionatti-Crosti yang diterapi dengan entecavir.

Kasus

Pasien Tn. AS, umur 22 tahun, datang ke klinik swasta (Surabaya Barat) tanggal 22 Januari 2022. karena mata kuning, sejak 1 minggu



sebelumnya penderita mengeluh lemas, nafsu makan kurang, nyeri otot dan sendi, serta badan rasa demam. Dua hari kemudian mual bertambah keras disertai muntah-muntah, tubuh terasa sangat letih, nyeri perut kanan atas, kencing warna gelap (kemerahan), kulit berwarna kuning, gangguan tidur dan susah berkomunikasi. Tidak ada riwayat peminum alkohol dan pengguna obat terlarang dengan jarum suntik, riwayat kontak seksual positif (multi partner) yang salah satu partnernya (Ny.M 43 tahun) terdeteksi HBs Ag positif, HBeAg negatif, Anti HBe positif, HBV DNA 9.02×10^2 (01-07-2019). Kakak perempuannya pernah menderita hepatitis B dengan HBeAg positif (2 bulan yang lalu) namun tinggalnya berjauhan di lain kota, ayah dan ibunya sudah mendapatkan vaksinasi hepatitis B dan hepatitis A serta telah dinyatakan terbentuk antibodi (Anti HBs positif: 2000 UI/mL dan anti HBc: positif). Penderita tidak mempunyai riwayat alergi tetapi pernah menderita penyakit demam rematik pada pada usia 15 tahun dan telah dinyatakan sembuh oleh dokter spesialis jantung.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan, keadaan umum pasien kondisi lemas, dengan tingkat kesadaran apatis, tanda vital didapatkan: tekanan darah: 120/80 mmHg; nadi: 78x/menit; respirasi: 20x/menit; suhu aksila: 37⁰ C; dan VAS: 2/10. Pada mata didapatkan ikterus pada kedua konjungtiva, tidak didapatkan *spider nevi*.

Pemeriksaan abdomen: tidak didapatkan distensi dan kolateral, bising usus normal, hati: teraba 1 cm bawah lengkung iga kanan, tepi tajam, lunak dan nyeri pada perabaan, lien: tidak teraba, tidak ditemukan



shifting dullness, tidak ditemukan *murphy's sign*, dan pada ekstremitas tidak ditemukan edema serta eritema palmaris. Berikut adalah hasil pemeriksaan laboratorium pasien selama perawatan (tabel 1):

Tabel 1 Hasil laboratorium darah lengkap secara serial

PARAMETER	22/01	01/02	05/02	10/02	13/02	16/02	30/2	Satuan
HEMATOLOGI								
HAEMOGLOBIN	12,5							mg/dl
LEUKOSIT	2,98							10 ³ /uL
TROMBOSIT	150							10 ³ /uL
KIMIA KLINIK								
SGOT	685	987	707	589	185	133	86	U/L
SGPT	920	1936	1632	857	420	298	296	U/L
ALP	203	297	216			297		U/L
GGT	80	107	67					U/L
BIL TOTAL	8,3	10,8	8,7	8,5	8,3	6,1	2,6	mg/dl
BIL DIREK	6,8	9,6	7,7	7,5	7,3	5,97	1,2	mg/dl
ALBUMIN		3,5						g/L
GLOBULIN		3,4						g/L
BUN		18						mg/dl
KREATININ		0,89						mg/dl
ELEKTROLIT								
NATRIUM		138						mEq/L
KALIUM		3,6						mEq/L
KOAGULASI								
PPT		17,7	10,2					detik
APTT		38,1	35,6					detik
INR		1,6	1					
URINALISIS								
UROBILIN		2						mg/dl
BILIRUBIN		4						mg/dl
IMUNOSEROLOGI								
HBsAg	Positif						Negatif	
HBeAg		Non reaktif						
Anti HBe		Reaktif						
HBV DNA		7,57 x 10 ³						



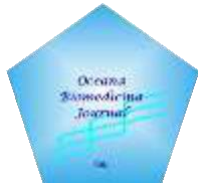
IgM anti Hbc	S/CO=
	12,26
Anti HCV	Negatif
Anti HIV	Negatif
Genotipe HBV	Genotipe
	C

Telah dilakukan pemeriksaan ultrasonografi dengan hasil ditemukan Hati: membesar, ekhogenitas normal, system bilier tidak melebar, system vaskuler normal; Limpa : normal; Kandung empedu: dinding tidak menebal dan tidak ada batu; Ginjal : kanan dan kiri normal. Kesimpulan : Hepatomegali.



Gambar 1 Gambar Ultrasonografi (USG) abdomen

Berdasarkan gejala klinis dan pemeriksaan laboratorium (22 Januari 2022): penderita didiagnosis HBA berat, genotipe C, mutan “precore”, ensefalopati stadium I, disarankan untuk rawat inap dan diberikan terapi entecavir 1 mg/hari, namun penderita baru masuk rumah sakit tanggal 01 Februari 2022. Selama perawatan di rumah sakit pasien

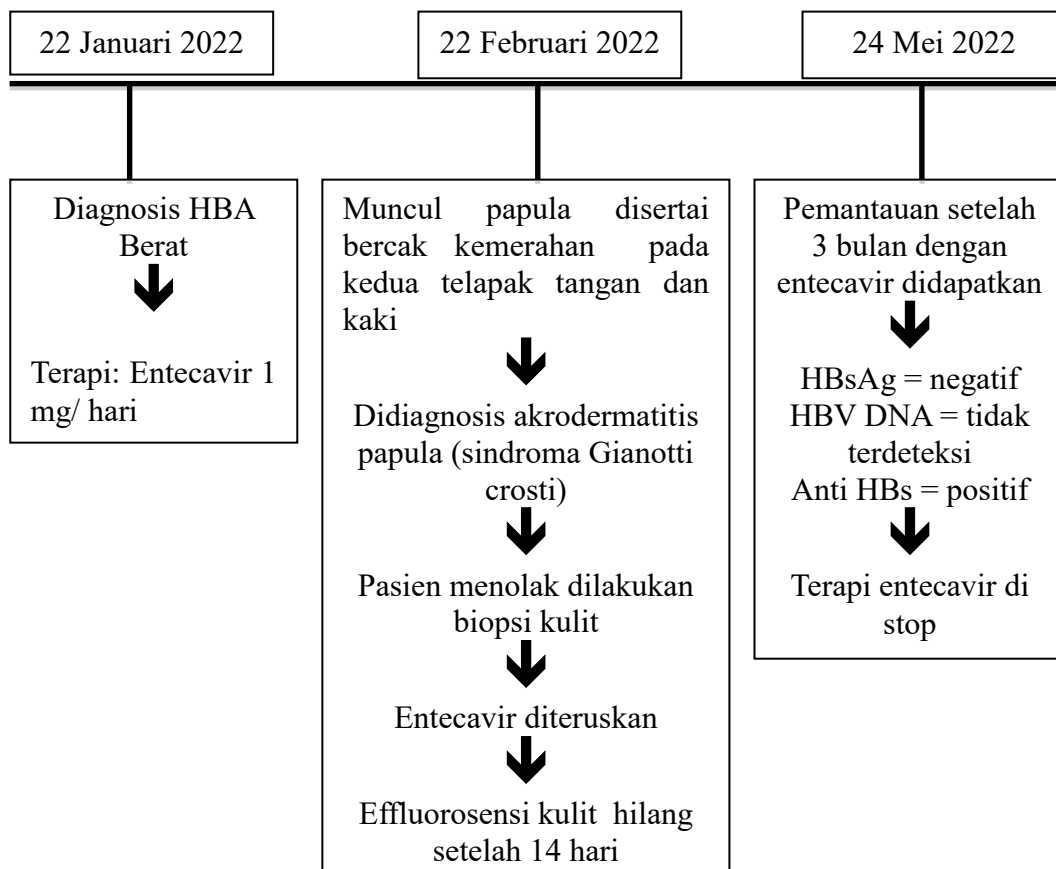


memapatkan terapi: Aminoleban/Dekstrose 10%/NaCl 0.9% (1:2:1) 30 tetes/ menit, ondancetron 8 mg setiap 8 jam, entecavir 1 mg/hari, hepato protektor, dan tanggal 15 Februari 2022 penderita diperbolehkan keluar rumah sakit untuk berobat (kontrol) di poliklinik.

Saat Pemantauan di poliklinik: timbul kulit kemerahan (eritema), kemudian ada yang terbentuk papula di tangan dan kaki, dan tidak merasa gatal. Kemudian konsultasi ke Bagian Kulit, saat ini dibuat diagnosis akrodermatitis papula dengan diagnosis banding alergi obat. Penderita menolak untuk dilakukan biopsi kulit untuk memastikan kemungkinan vaskulitis dan kemungkinan akrodermatitis papula (Sindroma Gianotti-Crosti). Selanjutnya diputuskan mendiagnosis kerja sebagai manifestasi klinis ekstrahepatik dari infeksi hepatitis B (Sindroma Gianotti-Crosti), dan entecavir di lanjutkan. Tiga hari kemudian bula pecah, lalu hari ke lima terbentuk krusta, effluorosensi kulit hilang setelah 14 hari dan tidak menimbulkan bekas. Adapun alur perjalanan penyakit pasien secara skematik dapat dilihat pada :



Gambar 2 Papula disertai bercak-bercak kemerahan Pada kedua telapak tangan dan kaki yang dicurigai suatu akrodermatitis papula (Sindroma Gianotti – Crosti)



Gambar 3 Alur perjalanan penyakit pasien



Pembahasan

Spektrum manifestasi klinis infeksi VHB sangat bervariasi, diantaranya ada yang anikterik (subklinik), ikterik (kholestatik), fulminan (berat), dan juga ada yang disertai manifestasi ekstrahepatik seperti: glomerulonefritis, periarteritis nodosa, dan papula akrodermatitis (Gianotti-Crosti syndrome). Perjalanan klinik HBA melalui beberapa fase meliputi fase inkubasi, fase klinik (termasuk fase prodromal dan fase ikterik), dan fase pemulihan (2)

Perjalanan alamiah VHB dimulai dari fase inkubasi (dimulai dari awal tertular sampai timbulnya keluhan) biasanya berlangsung beberapa pekan sampai beberapa bulan, dengan ditandai peningkatan jumlah virus (HBV DNA) sampai mencapai puncak tertinggi, selanjutnya kadar HBV DNA akan menurun seiring timbulnya gejala klinik.

Penderita ini mengeluh satu minggu sebelum masuk rumah sakit merasa lemas, nafsu makan kurang, nyeri otot dan sendi, serta badan rasa demam. Dua hari kemudian mual bertambah keras disertai muntah-muntah, tubuh terasa sangat letih, nyeri perut kanan atas, kencing warna gelap (kemerahan), kulit berwarna kuning dan gangguan tidur.

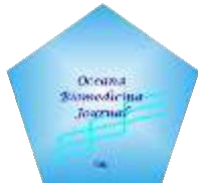
Keputusan untuk merawat pasien HBA adalah bersifat individu, seperti pasien usia tua, dengan penyakit penyerta, dan asupan oral yang tidak memadai. Sekitar 70% penderita HBA adalah subklinis atau anikterik hepatitis, dan 30%-nya berupa ikterik hepatitis. Ikterus dapat berlangsung



dari beberapa hari sampai beberapa bulan, biasanya pada kisaran 2 minggu sampai tiga minggu. Fase penyembuhan dimulai dengan adanya resolusi ikterus (2). Sekitar 1% dari penderita HBA akan berkembang menjadi gagal hati akut (9).

Gejala utama dari HBA adalah rasa lelah dan lemas, mata kuning, demam, otot dan sendi terasa nyeri. Gejala yang tidak umum antara lain rasa cemas, mudah tersinggung, sakit kepala, gangguan tidur, perasaan tidak nyaman diperut kanan atas, gatal, mual, diare dan kehilangan nafsu makan (6). Penderita ini indikasi rawatnya adalah adanya muntah-muntah yang hebat sehingga asupan peroral tidak memungkinkan. Tanda-tanda fisik yang khas HBA diantaranya adalah terdapat berbagai derajat ikterus, hepatomegali ringan dan pembesaran kelenjar limfa (2). Tanda klinis dari penyakit hati akut meliputi penyakit kuning yang timbulnya mendadak, urin berwarna gelap, anoreksia, malaise, kelelahan yang ekstrim dan nyeri perut kanan atas. Tanda-tanda biologis lain meliputi peningkatan urobilinogen urin dan peningkatan lebih dari 2.5 kali batas atas dari alanine aminotransferase serum. Kriteria serologi infeksi HBA adalah HBsAg positif dan IgM anti HBc positif.

Klasifikasi dari suspek HBA: adalah jika kasusnya memenuhi kriteria klinis. Dan dikatakan memenuhi kriteria diagnosis HBA: jika penderita dengan suspek HBA disertai dengan konfirmasi data laboratorium (10). Menurut asosiasi hati Amerika (AASLD); pasien HBA dikatakan derajat berat jika memenuhi 2 dari 3 kriteria sebagai berikut: 1.



Adanya ensefalopati, 2. Bilirubin serum melebihi 10.0 mg/dl, dan 3. Rasio normalisasi internasional (INR) melebihi 1.6. (11,12,13). Diagnosis HBA pada penderita ini berlandaskan kriteria klinik adanya rasa kelelahan, kehilangan nafsu makan, nyeri otot, demam, urin berwarna gelap, nyeri perut kanan atas, pembesaran hati (hepatomegali 1 cm bawah lengkung iga kanan), ikterus, SGOT 987 U/L, SGPT 1936 U/L, Gamma GT 107 U/L, Fosfatase Alkali 297 U/L, HBsAg Reaktif, Anti-HBc IgM Reaktif (S/CO :12.26). Pasien ini didiagnosis HBA Berat, berdasarkan adanya ensefalopati, bilirubin serum 10.8 mg/dL dan INR 1.6. Oleh karena awal terjadinya penularan pada penderita ini tidak jelas, dan tampilan klinik penderita kasifikasi Berat. Maka masih perlu di diagnosis Banding dengan Hepatitis B kronik (HBK) eksaserbasi akut.

Diagnosis HBA sering dikelirukan dengan eksaserbasi akut HBK, karena secara sekilas sulit untuk membedakan kedua penyakit tersebut, karena fitur klinis dan profil serologinya serupa. Di daerah endemis tinggi dan menengah, eksaserbasi akut HBK diperkirakan sekitar 50% kasus didiagnosis sebagai infeksi primer, termasuk didalamnya adalah sirosis kompensated yang sebelumnya tanpa gejala. Sehingga membedakan HBA dan eksaserbasi akut HBK adalah sangat penting karena terapi anti virus pada HBA tidak dianjurkan kecuali dalam keadaan HBA berat, sedangkan terapi antivirus harus segera diberikan pada eksaserbasi akut HBK. Oleh karena itu, diperlukan tes sederhana, efektif dan teruji untuk membedakan kedua kondisi ini.



Identifikasi IgM anti HBc dianggap diagnostik HBA, tetapi titernya juga dapat meningkat pada eksaserbasi akut HBK. Biasanya titer IgM anti HBc lebih tinggi pada pasien dengan HBA, dan titer diatas 1:1000 ditemukan pada 80% kasus HBA, sedangkan titer IgM anti HBc yang lebih rendah dari 1 : 1000 ditemukan pada 70% kasus eksaserbasi akut HBK. Pada pasien ini ditemukan IgM anti HBc: reaktif ($> 1:1000$), (S/CO : 12.26), dan HBV DNA 7.57×10^3 IU/mL. Pemeriksaan kombinasi antara HBV DNA kadar tinggi dan IgM anti HBc titer rendah adalah sensitif untuk mendiagnosis eksaserbasi akut HBK. Oleh karena itu diusulkan metode lain yang telah distandarisasi antara laboratorium yang berbeda, sehingga pada pemeriksaan IgM anti HBc sebaiknya disertakan hasil dari sampel/cutoff ratio (S/CO) ratio, dimana rasio lebih dari 10 mengindikasikan infeksi akut (HBA) sedangkan (S/CO) ratio kurang dari 10 menunjukkan infeksi HBK (5,6). Sample/ cutoff ratio disebut sebagai indeks cutoff (IC), tampaknya lebih unggul dari IgM anti HBc dalam hal membedakan antara HBA dan eksaserbasi akut HBK(16). Kadar HBsAg pada HBA umumnya lebih dari 10.000 UI/mL dan kadarnya menurun tajam pada fase pemulihan. Pada kasus HBK yang anti HBe positif kadar HBsAg umumnya lebih rendah dari 10.000 UI/mL, pada HBK dengan HBeAg positif kadar HBsAg umumnya melebihi 10.000 UI/mL (IU/ml = $\log_{10}$ IU/ml = $\log_{10}$ copies/ml).

Studi tentang Aviditas anti HBc dengan prosedur eksperimental menunjukkan bahwa indeks aviditas (avidity index atau AI) dengan



ambang batas 0.7 memiliki manfaat yang baik untuk menyingkirkan HBK, dimana HBA menunjukkan AI kurang dari 0.7 (15). Diagnosis HBA didasarkan pada terdeteksinya HBsAg dan IgM anti HBc, namun selama fase akut juga akan terdeteksi petanda replikasi VHB seperti HBV DNA dan HBe Ag (16).

Tabel 2 Perbedaan petanda serologi HBA dengan HBK eksaserbasi Akut(4)

Serological markers	Acute infection	Chronic exacerbation	comments
HBeAg	-	+	Not different, and also not helpful in infections with HBeAg-negative strains
Anti-HBe	-	+	Low sensitivity and specificity, and also not helpful in infections with HBeAg-negative strains
Anti-Hbe level, and complexes of HBeAg/ anti-HBe	↓	↑	Not helpful in infections with HBeAg-negative strains
IgM anti-HBc	>1:1000	<1:1000	Low sensitivity specificity, NPV and PPV
Sample/cutoff ratio for IgM anti-HBc	>10	<10	High sensitivity, specificity, NPV and PPV
Anti-HBc avidity index	<0,7	>0,7	Highsensitivity, specificity, NPV and PPV
HBsAg	↓	↑	Useful in HBeAg-negative cases
HBV-DNA	<0,5 pg/mL	>0,5 pg/mL	Sensitivity = 96%
	≤141500 copies/mL	≥141500 copies/mL	Specificity = 86%



Tabel 3 Petanda serologi, HBV DNA, Pasien HBA mutan dan Teori HBA

Petanda serologi	Pasien HBA mutan	Teori HBA
HBe Ag	negatif	negatif
AntiHBe	positif	negatif
IgM antiHBc	> 1 : 1000	> 1 : 1000
Rasio S/CO	12.26	> 10
HBsAg	positif	positif
HBV DNA	7.57×10^3 IU/mL	$\leq 141\,500$ copies/ml

Petanda IgM anti HBc mungkin berguna dalam dua situasi: 1. Untuk membedakan infeksi VHB dengan hepatitis karena penyebab lain dan juga dengan HBK, 2. Untuk mengidentifikasi hepatitis B akut, terutama yang berkembang menjadi fulminan hepatitis B (2). Penderita ini menunjukkan HBeAg Non Reaktif, Anti HBe Reaktif, HBV-DNA (Real Time PCR) Virus Terdeteksi 7.57×10^3 IU/mL. Dan setelah menyingkirkan kemungkinan eksaserbasi akut HBK, penderita didiagnosis kemungkinan mutan “precore” HBA. Adanya mutan “precore” dan mutan “core promoter”, dapat dipertimbangkan pada individu dengan HBeAg negatif, HBsAg positif, Anti HBe positif, HBV DNA positif dan adanya peningkatan Alanine aminotransferase serum (ALT) serum (15,26). Untuk identifikasi mutan “precore” dan “core promoter” dapat dibedakan hanya dengan pemeriksaan “sequencing” nukleotid. Pada penderita ini tidak dilakukan “sequencing” nukleotid.

Penderita HBA yang menunjukkan kadar ALT lebih dari 500 IU/L, dan adanya mutan “core promoter” dan “precore” dapat digunakan sebagai petunjuk membedakan eksaserbasi akut HBK dengan HBA.



Dimana VHB tipe liar sekitar 89% akan berkembang menjadi HBA (19,20). Varian VHB “precore” predominan terjadi karena penggantian asam amino G (glysin) menjadi A (Arginine) pada A1896, yang akan menyebabkan terjadinya prematur stop kodon dan meniadakan sintesis HBeAg (21). Angka kejadian Mutasi G1896A tinggi pada HBA dan tidak tergantung dari riwayat infeksi. Profil mutasi dari genom virus pada HBA adalah rumit terutama pada penderita dengan HBeAg negatif (20,22) dan mutan “precore” lebih sering pada VHB genotip C (23). Penderita ini termasuk VHB genotip C.

Setiap mutasi virus harus dapat dikenali melalui sel T reseptor spesifik, sehingga memungkinkan sistem imun tubuh seseorang untuk membuat respon baru terhadap mutan peptida virus dan mengendalikan replikasinya. Adanya perbedaan distribusi VHB genotip dapat mempengaruhi terjadinya mutasi VHB. Mutasi dari genom VHB yang berulang (multiple) akan dapat mengakibatkan terbentuknya virus dengan variasi genetik yang berbeda pada individu yang terinfeksi (quasispecies) (24).

Hubungan antara mutan “precore” dengan kejadian hepatitis fulminan telah ditemukan sejak lama. Di Jepang dan Israel dilaporkan bahwa mutan “precore” ditemukan pada 80-100% penderita hepatitis B fulminan, di Mesir dilaporkan 80%, di Inggris dilaporkan 50%, di Amerika (USA) dilaporkan 10%, di Taiwan dilaporkan 36%.



Perkembangan VHB dari tipe liar menjadi mutan memerlukan waktu yang panjang. Sehingga mutan “precore” biasanya ditemukan pada hepatitis B kronik, namun terjadinya mutan “precore” pada hepatitis B akut masih belum jelas.

Adanya HBA, mutan “precore” pada penderita ini, kemungkinan virus yang ditularkan sejak awal adalah virus mutan atau “non wild”. Diagnosis pasti sumber penularan adalah dengan “sequencing” nukleotid pada daerah yang sangat rentan (hypervulnerable).

Peran dari mutan “precore” pada patogenesis hepatitis B fulminan didukung oleh adanya kesamaan virus antara penular dan yang tertular (recipient).(25). Tampaknya pada pasien ini tertular sejak awal oleh varian hepatitis B (mutan “precore”), meskipun kemungkinan terjadinya mutan “precore” setelah tertular belum bisa disingkirkan.

Tingginya prevalensi mutan “precore” pada hepatitis B akut terkait erat dengan tingginya prevalensi mutan “precore” pada karier hepatitis B kronik di daerah endemis. Kejadian hepatitis B fulminan dihubungkan dengan adanya mutasi yang multipel pada (“precore dan basic core promoter”) terutama pada genotip C. Mutasi tripel (1753/1762/1764) pada genotip C dikaitkan dengan terjadinya hepatitis B akut yang berat (25).

Pada penderita ini diduga tertular oleh virus hepatitis B mutan “precore” karena pada salah satu partnernya (yang merupakan karier VHB) ditemukan juga HBs Ag positif, HBeAg negatif, anti HBe positif, HBV DNA 9.02×10^2 dan transaminase yang normal.



Konsekwensi penting dari adanya mutasi VHB adalah merupakan mekanisme pertahanan virus untuk melepaskan diri dari respon imun dan resisten terhadap analog nukleosid yang merupakan “reverse transcriptase inhibitor” (26). Penderita ini adalah HBA mutan “precore” dengan manifestasi Berat. Untuk kepentingan memprediksi perkembangan kearah perburukan klinik menjadi gagal hati akut yang memerlukan terapi transplantasi hati dan untuk kepentingan memprediksi prognosis, maka dilakukan pemeriksaan genotip dengan hasil Genotip C. Dimana VHB Genotip C sangat berkaitan dengan tingginya risiko menjadi karsinoma hepatoseluler (HCC), kecenderungan untuk berkembang menjadi fibrosis hati yang luas, dan sirosis hati (27,28,29).

Sebagian besar HBA infeksiya sembuh secara spontan, sehingga pengobatan dengan anti VHB oral tidak diperlukan. Namun penggunaan obat anti VHB oral masih diindikasikan pada kelompok pasien khusus. Terapi anti virus oral tidak diindikasikan pada semua HBA namun hanya direkomendasi pada keadaan tertentu seperti : (i) pasien dengan fulminan hepatitis B, (ii) HBA berat, (iii) ikterus persisten (bilirubin total lebih dari 10 mg/dl) selama lebih dari 4 minggu, (iv) Pasien yang “immunocompromised”, ko infeksi dengan hepatitis C atau hepatitis D dan pada pasien yang juga menderita penyakit hati tertentu yang sudah ada sebelumnya (2). Asosiasi hati di Jerman (GAHB) merekomendasi untuk memberikan terapi AN untuk HBA jika terjadi pemanjangan waktu protrombin (30).



Tujuan terapi pada HBA adalah menurunkan tingkat viremia atau menurunkan jumlah virus dan berupaya memperbaiki disfungsi hati (31). Indikasi lain untuk memberikan terapi anti virus pada HBA adalah adanya komplikasi ekstrahepatik seperti periarteritis nodosa, juga pada individu yang immunocompromised misalnya mereka yang dengan gagal ginjal khronik (6). Namun belum ada konsensus pasien mana yang di terapi. Tetapi bebepa studi telah membahas tentang manfaat terapi anti virus selama infeksi akut (2). Asosiasi hati tingkat internasional (AASLD, EASL dan APASL) tidak merekomendasi untuk pemeriksaan VHB genotipe sebelum memberikan terapi antivirus, namun dampak pemeriksaan VHB genotipe dalam memprediksi respon terapi interferon dan analog nuklesid sudah semakin diakui (27).

Asosiasi Amerika untuk studi penyakit hati (AASLD) merekomendasikan untuk memberikan terapi anti virus pada HBA berat dan fulminan hepatitis B dengan durasi pengobatan yang singkat (11,32). Lamanya terapi anti virus pada HBA belum ditetapkan. Entecavir dihentikan setelah terjadi serokonversi terbentuknya anti HBs, namun belum ada kesepakatan dan masih kontraversi. Pedoman EASL merekomendasikan terapi anti virus diberhentikan 3 bulan setelah munculnya anti-HBs, sementara pedoman dari AASLD merekomendasikan terapi anti virus diberhentikan sampai hilangnya HBsAg (2,11). Waktu yang optimal dan durasi terapi antivirus adalah individual dengan mempertimbangkan faktor virus dan faktor penderita



(16). Terapi analog nukleosida untuk HBA adalah aman dan kerjanya cepat, durasi terapinya singkat (13).

Analog Nukleosida (AN) adalah merupakan inhibitor kompetitif pada VHB polimerase. Karena strukturnya mirip dengan nukleosid alami, maka agen ini dapat berintegrasi dengan DNA selama terjadinya replikasi virus, dan selanjutnya menyebabkan terhambatnya replikasi VHB (24). Menunjukkan bahwa AN adalah menjanjikan dan harus dipertimbangkan penggunaannya pada HBA tertentu (33).

Penggunaan AN dapat mencegah perkembangan HBA berat menjadi fulminan dan mencegah perkembangan menjadi HBK, dan harus dipertimbangkan penggunaannya pada pasien tertentu (34). Terapi AN untuk HBA fulminan dapat menyelamatkan pasien dengan meningkatkan kemungkinan terjadinya pemulihan spontan tanpa transplantasi hati. Dan diyakini bahwa terapi anti virus pada HBA berat adalah tidak membahayakan (35). Studi menggunakan AN pada ancaman gagal hati akut menemukan bahwa kadar HBV DNA dengan cepat tidak terdeteksi, dan tes fungsi hati menjadi normal dalam 1 bulan (36), studi lain menemukan Normalisasi dari aminotransferase terjadi setelah 5.5 minggu dan bilirubin setelah 3 minggu, dan HBV DNA tidak terdeteksi dalam waktu 3 bulan. Penggunaan anti virus secara dini akan memperbaiki gejala klinis dan biokimia, yang mengarahkan ke percepatan penyembuhan dan pemulihan yang lengkap (32).

Entecavir adalah analog guanosin karboksilat yang mengalami



fosforilasi intraseluler menjadi metabolit aktif 5-trifosfat, dan selanjutnya akan bersaing dengan substrat deoksiguanosin trifosfat alami dan menghambat HBV DNA polimerase. Entecavir memiliki kelebihan kemampuan high barrier resistance (hambatan tinggi terhadap resistensi), sehingga jarang dilaporkan terjadinya resistensi obat. Entecavir dikatakan mempunyai kemampuan high genetic barrier karena untuk terjadinya resistensi memerlukan tiga jenis mutasi virus (8). Dosis entecavir 1 mg per hari dapat menyebabkan normalisasi waktu protrombin dalam 1-18 hari setelah terapi, ALT dan bilirubin menjadi normal dalam waktu 3 bulan. Terapi anti virus adalah sangat penting jika terdapat pemanjangan waktu protrombin. Walaupun demikian, terapi dengan NA yang kuat untuk VHB juga dapat menyebabkan terjadinya kerusakan hati karena Obat/drug induced liver injury (DILI) dan asidosis laktat, walaupun hal ini sangat jarang terjadi.

Penderita ini diputuskan untuk diberikan Entecavir 1 mg/ hari, dengan indikasi HBA Berat, namun setelah 1 bulan bulan mendapat terapi entecavir timbul kulit kemerahan kemudian ada yang berbentuk papula di tangan dan kaki, dan tidak merasa gatal. Setelah berkonsultasi dengan Bagian Kulit, kemudian di diagnosis akrodermatitis papula (sindroma Gianotti-Crosti) dan diagnosis banding alergi obat. Penderita menolak dilakukan biopsi kulit untuk menyingkirkan kemungkinan vaskulitis (poliarteritis nodosa), dan diputuskan untuk melanjutkan terapi entecavir.



Setelah 3 hari papula pecah, terbentuk krusta hari kelima, dan effluorosensi kulit hilang setelah 14 hari.

Manifestasi ekstrahepatik dari infeksi virus hepatitis B adalah sekitar 1–10%, meliputi sindroma yang menyerupai “serum-sickness”, poliarteritis nodosa, glomerulonephritis membranosa, papula akrodermatitis (Gianotti-Crosti syndrome). Namun patogenesisnya belum jelas, diduga peran dari kompleks-imun pada cedera hati akibat kadar HBV DNA yang sangat tinggi (37). Poliarteritis nodosa kebanyakan ditemukan pada Infeksi VHB mutan “*precore*” (38). Akrodermatitis papula jarang ditemukan pada usia dewasa, dengan lesi kulit berupa papula, eritema, dan tidak gatal, yang biasanya terdapat pada ekstremitas atas dan bawah. Gejala klinis tersebut berlangsung sekitar 15-20 hari setelah timbulnya ikterus pada HBA. Selain papula pada ekstremitas juga ditemukan adanya hepatomegali dan limfadenopati (37).

Alasan lain untuk memberikan terapi anti virus pada HBA adalah tingkat harapan hidupnya yang sangat baik (rata rata tingkat kelangsungan hidup hampir 80%) pada pasien yang mendapat terapi AN sedangkan yang tidak mendapat terapi AN *outcome* nya masih ada yang buruk (39).

Tenofovir, entecavir dan telbivudin dapat diterima sebagai monoterapi karena durasi pengobatannya pendek, dan pengobatan dapat dihentikan jika kondisi klinis membaik dan HBs Ag telah tidak terdeteksi (2). Pemeriksaan Serologi VHB seperti HBs Ag, HBeAg, dan Anti Hbe,



diperiksa pada awal dan setiap 3 bulan, titer anti HBs diperiksa pada 6 dan 12 bulan. Pemeriksaan HBV DNA kuantitatif dilakukan pada hari 0 dan 4, kemudian setiap minggu pada minggu I-IV, setiap bulan selama 2 bulan, dan kemudian setiap 3 bulan selama 12 bulan (35). Pada penderita ini dilakukan pemantauan HBsAg, Anti HBs, HBV DNA setelah 3 bulan terapi entecavir, dengan hasil HBV DNA tidak terdeteksi, HBs Ag negatif, dan anti HBs positif (10 UI/mL). Kemudian diputuskan untuk menghentikan terapi entecavir.

Hepatitis B akut masih merupakan penyebab kematian, laporan terbaru dari hepatitis B di Jerman dilaporkan 0.4%, sedangkan di Jepang tingkat kematian karena hepatitis akut adalah lebih tinggi (4%) diantaranya adalah 52.8% karena fulminan hepatitis dan 1% karena tanpa fulminan hepatitis. Dengan demikian, dapat menjadi alasan yang baik untuk mengobati HBA dengan AN (39). Gagal hati akut karena infeksi VHB tingkat kematiannya sangat tinggi (80%) (11). Terapi AN dapat mengurangi risiko terjadinya komplikasi yang fatal (32,39).

Simpulan

Diagnosis HBA harus dibuat secara cermat, karena tidak selalu dapat menentukan waktu awal terjadinya transmisi virus hepatitis B. Biasanya HBA pada usia dewasa dapat sembuh secara spontan, tetapi pada kasus terinfeksi oleh VHB mutan, adanya ko infeksi (virus hepatitis C, virus hepatitis D, dan HIV), pada keadaan imun inkompeten, genotipe D dapat berkembang menjadi HBA berat (hepatitis fulminan), bahkan



terjadi gagal hati akut dengan prognosis yang buruk.

Terapi entecavir pada HBA Berat adalah aman, memberikan perbaikan klinik, disertai kliren HBV DNA dan terjadi serokonversi anti HBs secara cepat.

Daftar Pustaka

1. Ciupe SM, Ribeiro RM, Nelson PW, and Perelson, AS. Modeling the mechanisms of acute hepatitis B virus infection. *J Theor Biol* 2007 July 7; 247(1): 23–35
2. Jindal A, Kumar K, and Sarin SK. Management of acute hepatitis B and reactivation of hepatitis B. *Liver International* 2013; 33(1) :164-175
3. Thomas G.F, Recent advances in the molecular biology of hepatitis B virus: mutant virus and the host response. *Gut* 1993; 34: 1-3
4. Yuki N, Nagaoka T, Yamashiro M, Mochizuki K, Kaneko A, Yamamoto K, Omura K, Hikiji K, and Kato M. Long-Term Histologic and Virologic Outcomes of Acute Self-Limited Hepatitis B. *Hepatology* 2003;37:1172-1179
5. Harroch EO, Levy L, and Chetrit EB. Acute hepatitis B or exacerbation of chronic hepatitis B-that is the question. *World J Gastroenterol* 2008; 14(46): 7133-7137
6. Heathcote J, Chair (IASL), Elewaut A (WGO), Fedail S (WGO), Gangl A (WHO), Hamid (WGO), Shah M (WGO), Lavanchy D (WHO), Liu W (WGO), Krabshuis K (WGO). Management of acute viral hepatitis. WGO Practice Guidelines Acute viral hepatitis 2003. World Gastroenterology Organisation, 2007: 1- 23
7. Guirgis BS, Abbas RO, and Azzazy HM Hepatitis B virus genotyping: current methods and clinical implications. *International Journal of Infectious Diseases* 2010;14: e941–e953
8. Fung J, Lai CL, Seto WK and Yuen MF. Nucleoside/nucleotide analogues in the treatment of chronic hepatitis B. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 2715–2725
9. Choi HJ, Ko SY, Choe WH, Seo YS, Kim JH, Byun, KS, Kim YS, Kim SU, Baik SK, Cheong JY, Kim TY, Kwon OS, Kim JH, Lee CH and Kwon SY. Clinical features of acute viral hepatitis B in Korea: a multi-center study. *The Korean Journal of Hepatology* 2011;17:307-312
10. World Health Organization recommended surveillance standard. second edition 1999 : 1-153
11. Socio GV, Sgrelli A, Tosti A and Baldelli F. Severe Acute Hepatitis



- B Treated With Entecavir. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011; 3 :1-4.
12. Kumar M,. Sarin SK, Sharma BC. Department of Gastroenterology. *Hepatology* 2007;46(2):607-608
 13. Lok AS and McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines; Chronic Hepatitis B: Update 2009. *Hepatology* 2009;50(3): 661-662
 14. Maruyama T, Scodel F, Iino S, Koike K, Yasuda K, Peterson D and Milich DR. Distinguishing Between Acute and Symptomatic Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Gastroenterology* 1994 ; 106 : 1006 - 1015.
 15. Rodella A, Galli C, Terlenghi L, Perandin F, Bonfanti C, Manca N. Quantitative analysis of HBsAg, IgM anti-HBc and anti-HBc avidity in acute and chronic hepatitis B. *J Clin Virol* 2006;37(3):206-212.
 16. Mastroianni CM, Lichtner M, Citton R, Borgo CD, Rago A, Martini H, Cimino C, Vullo V. Current trends in management of hepatitis B virus reactivation in the biologic therapy era. *World J Gastroenterol* 2011; 17(34): 3881-3887
 17. Balistreri WF. Precore and Core Promoter Mutations in Hepatitis B Virus Infection. *Medscape Gastroenterology* 2005;7(2): 1-2
 18. Pan PQ and Zhang JX. Natural History and Clinical Consequences of Hepatitis B Virus Infection *Int. J. Med. Sci* 2005; 2(1):36-40
 19. Kusumoto K, Yatsushashi H, Nakao R, Hamada R, Fukuda M, Tamada Y, Taura N, Komori A, Daikoku M, Hamasaki K, Nakao K, Ishibashi H, Miyakawa Y, Eguchi Y. Detection of HBV core promoter and precore mutations helps distinguish flares of chronic hepatitis from acute hepatitis B. Detection of HBV core promoter and precore mutations helps distinguish flares of chronic hepatitis from acute hepatitis B. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2008;23(5):790-793.
 20. Hakami A, Ali A and Hakami A. Effects of Hepatitis B Virus Mutations on its Replication and Liver Disease Severity. *The Open Virology Journal* 2013; 7: 12-18.
 21. Utama A, Siburian MD, Purwantomo S, Bayu MD, Intan, Kurniasih TS, Gani RA, Achwan WA, Arnelis, Lelosutan SA, Lukito B, Harmono T, Zubir N, Julius, Soemohardjo S, Lesmana LA, Sulaiman A, Tai S. Association of core promoter mutations of hepatitis B virus and viral load is different in HBeAg (+) and HBeAg (-) patients. *World J Gastroenterol.* 2011; 17(6): 708-716
 22. Zhang D, Ma S, Zhang X, Zhao H, Ding H, Zeng C. Prevalent HBV point mutations and mutation combinations at BCP/preC region and their association with liver disease progression. *BMC Infectious Diseases* 2010; 10:271.
 23. Alfaresi M, Elkoush A, Alshehhi H, Alzaabi A, and Islam A. Hepatitis B virus genotypes and precore and core mutants in UAE patients. *Virology Journal* 2010; 7:160
 24. Baumert TF, Thimme R, Weizsäcker FZ. Pathogenesis of hepatitis



- B virus infection. *World J Gastroenterol* 2007; 13(1): 82-90.
25. Chu CM, Yeh CT, Chiu CT, Sheen IS, Liaw YF. Precore Mutant of Hepatitis B Virus Prevails in Acute and Chronic Infections in an Area in Which Hepatitis B Is Endemic. *Journal of Clinical Microbiology* 1996;34(7): 1815-1818.
 26. Whalley SA, Murray JM, Brown D, Webster GJ, Emery VC, Dusheiko GM, and Perelson AS. Kinetics of Acute Hepatitis B Virus Infection in Humans. *The Journal of Experimental Medicine* 2001;193: 847–853
 27. Lin CL and Kao JH. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: Recent advances. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2011; 26(1): 123–130
 28. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, and Chen DS. Genotypes and Clinical Phenotypes of Hepatitis B Virus in Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Journal Of Clinical Microbiology* 2002;40: 1207–1209
 29. Shia M, Zhanga Y, Zhangb J, Liua W, Xinga L. Hepatitis B virus genotypes, precore mutations, and basal core promoter mutations in HBV-infected Chinese patients with persistently normal alanine aminotransferase and low serum HBV-DNA levels. *Braz J Infect Dis* 2012;16(1):52-56
 30. Girke J, Wedemeyer H, Wiegand P, Manns MP, Tillmann. HL. Acute hepatitis B: is antiviral therapy necessary? Two illustrative case reports. *Dtsch med Wochenschr* 2008; 133(22): 1178-1182
 31. Ganem D, and Prince AM. Hepatitis B Virus Infection; Natural History and Clinical Consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118-29
 32. Lisotti A, Azzaroli F, Buonfiglioli F, Montagnani M, Alessandrelli F, Mazzella G. Lamivudine treatment for severe acute HBV hepatitis. *Int. J. Med. Sci* 2008;5(6):309-312
 33. Reshef R, Sbeit W, Kaspa RT. Lamivudine in the Treatment of Acute Hepatitis B. *The New England Journal of Medicine* 2000;343(15):1123-1124
 34. Weiss HS, Ari ZB, Sikuler E, Zuckerman E, Sbeit W, Ackerman Z, Safadi R, Lurie Y, Rosner G, Kaspa RT, Reshef R. Lamivudine treatment for acute severe hepatitis B: a pilot study. *Liver International* 2004;24:547-551
 35. Kumar BM, Satapathy S, Monga RK. Das S. Hissar C. Pande BC. Sharma, and Sarin SK. A Randomized Controlled Trial of Lamivudine to Treat Acute Hepatitis. *Hepatology* 2007;45:97-101
 36. Torii N, Hasegawa K, Ogawa M, Hashimo E, Hayashi N. Effectiveness and long-term outcome of lamivudine therapy for acute hepatitis B. *Hepatol Res* 2002 Sep;24(1):34
 37. Liang TJ. Hepatitis B: The Virus and Disease. *Hepatology* 2009; 49(5): S13–S21
 38. Miguelez M, Bueno J, Laynez P. Polyarteritis nodosa associated



with precore mutant hepatitis B virus infection. New Engl J Med 2001;334 : 173-174

39. Tillmann HL, Zachou K and Dalekos GN. Management of severe acute to fulminant hepatitis B: to treat or not to treat or when to treat? Liver International 2012;32(4) :544-553