



Tinjauan atas *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)*

Michael Sie Shun Ling, Marsha Kurniawan
 Fakultas Kedokteran, Unika Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) merupakan reaksi sistemik yang jarang, meliputi reaksi multisistem berat terhadap obat, dengan gejala demam, ruam kulit, limfadenopati, keterlibatan organ internal, dan leukositosis dengan eosinofilia. Diagnosis awal dan tatalaksana yang adekuat dapat membantu mencegah perburukan.

Kata kunci: DRESS, hipersensitivitas, reaksi obat

ABSTRACT

Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) is a rare severe multisystem reaction to drugs, with symptoms of fever, skin rash, lymphadenopathy, involving internal organs, and leukocytosis with eosinophilia. Early diagnosis and adequate treatment can help prevent the progression of DRESS. **Michael Sie Shun Ling, Marsha Kurniawan. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS).**

Keywords: DRESS, drug reaction, hypersensitivity

INTRODUKSI

Perkembangan dunia medis termasuk kemajuan bidang farmasi, ditandai dengan munculnya obat-obat baru. Terapi medikamentosa yang makin maju juga meningkatkan kemungkinan reaksi sistemik terhadap obat-obat tersebut, salah satunya adalah reaksi hipersensitivitas yang dikenal sebagai sindrom *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)*. Kemerahan dapat berkembang menjadi dermatitis eksfoliata pada sekitar 20 sampai 30% pasien. DRESS merupakan reaksi berat erupsi obat sistemik yang jarang, dengan manifestasi erupsi kulit luas, edema wajah, disertai gejala sistemik seperti demam, limfadenopati, kegagalan organ internal, dan leukositosis dengan eosinofilia.¹ Insidens sindrom DRESS dilaporkan 1:1000 sampai 1:10.000 kejadian erupsi obat.¹ DRESS diduga memiliki hubungan dengan reaktivasi virus herpes, namun patogenesisnya masih belum diketahui pasti.¹

Angka kematian sindrom ini mencapai 10% atau lebih tinggi tergantung organ yang terlibat (contohnya jantung).² Pasien dapat mengalami *sequele* seperti miokarditis atau

kondisi autoimun bertahun-tahun setelah erupsi kulit pertama.² Oleh karena itu, tatalaksana sindrom DRESS memerlukan evaluasi berkelanjutan.

ETIOPATOGENESIS

Sindrom DRESS merupakan suatu reaksi hipersensitivitas obat, dengan manifestasi kulit dan sistemik.¹ Antikonvulsan aromatik dan sulfonamid dilaporkan merupakan etiologi tersering sindrom ini.¹ Beberapa obat yang dapat menyebabkan sindrom DRESS tercantum di **Tabel 1**¹

Patogenesis sindrom DRESS masih berupa hipotesis yang melibatkan berbagai interaksi berikut:^{3,4}

1. Mutasi spesifik enzim *epoxide hydroxylase* yang berperan dalam detoksifikasi menyebabkan akumulasi metabolit obat. Metabolit obat tersebut berikatan dengan makromolekul sel menyebabkan kematian sel atau menginduksi imunitas sekunder. Predisposisi mutasi genetik ini diturunkan secara autosomal dominan.^{3,4}
2. Sindrom DRESS merupakan reaksi imunitas. Aktivasi eosinofil dan kaskade inflamasi lainnya dapat disebabkan

Tabel 1. Agen yang dihubungkan menjadi pemicu sindrom DRESS¹

Kategori Obat	Nama Obat
Antikonvulsan	Aromatik: karbamazepin, lamotrigin, okskarbamazepin, fenobarbital, fenitoin, dan zonisamid
	Non-aromatik: asam valproat, vigabatrin, gabapentin, pregabalin, levetirasetam, topiramate, dan felbamat
Antimikroba	Ampisilin, sefotaxim, etambutol, isoniazid, linezolid, metronidazol, minosiklin, pirazinamid, rifampisin, sulfasalazin, streptomisin, trimetoprim-sulfamethoksazol, dan vankomisin
Antiviral	Abakavir, nevirapin, dan zalsitabin
Antidepresan	Amitriptilin, bupropion, fluoksetin
Antihipertensi	Amlodipin, kaptopril
Biologik	Efalizumab, imatinib
Anti-inflamatori	Selekoksib, ibuprofen
Lain-lain	Alopurinol, epoetin alfa, hidroksiklorokuin, mexiletin, dan ranitidin

Alamat Korespondensi email: drmichaelsie@gmail.com



produksi interleukin-5 (IL 5) oleh *T-cell* dan *Tumor Necrosis Factor* (TNF).^{3,4}

- Hubungan genetik antara *Human Leukocyte Antigen* (HLA) dan hipersensitivitas obat. Individu dengan *HLA haplotype* merupakan predisposisi sindrom DRESS. Alel HLA-B*5701 dihubungkan dengan sindrom DRESS yang dicetuskan abakavir pada pasien populasi kulit putih. Kashiwagi, *et al*, melaporkan serotipe HLA-A*3101 meningkatkan risiko sindrom DRESS disebabkan karbamazepin pada populasi pasien di Jepang.^{3,4}
- Terdapat hubungan antara reaktivasi virus dan interaksi obat. Manifestasi sindrom DRESS dihubungkan dengan respons imunitas tubuh terhadap reaktivasi virus herpes. *Human Herpes Virus-6* (HHV-6) dapat dideteksi pada 60-80% pasien sindrom DRESS. Reaktivasi virus lain seperti *Epstein-Barr Virus* (EBV), *cytomegalovirus* (CMV), dan HHV-7, juga menyebabkan sindrom DRESS. Dua penjelasan keterlibatan reaktivasi virus pada sindrom DRESS: (i) respons imunitas terhadap obat dengan reaktivasi sekunder virus menyebabkan badai sitokin. Reaktivasi virus herpes mirip *graft-versus-host disease* (GVHD), sehingga diduga terjadi ikatan antara sel T dengan obat dan memicu pembentukan *drug-specific T-cells*. (ii) Reaktivasi awal virus juga dapat menyebabkan sindrom DRESS. Beberapa obat diduga dapat menginduksi replikasi virus sel T *in vitro*. Secara keseluruhan, aktivasi virus dalam patogenesis DRESS masih belum terbukti.^{3,4}

KLINIS

DRESS meliputi reaksi multisistem berat terhadap obat, dengan gejala demam, ruam kulit, limfadenopati, kelainan darah, dan keterlibatan organ internal.⁵ Sindrom DRESS umumnya mulai bermanifestasi dalam 2 - 8 minggu (rata-rata 3 minggu) setelah konsumsi obat penyebab. Jika obat penyebab diberikan kembali, gejala dapat muncul dalam 1 hari; gejala dapat menetap 3-4 minggu setelah obat penyebab dihentikan.^{5,6}

Sindrom DRESS umumnya diawali dengan gejala prodromal seperti demam dan gatal. Demam 38°-40°C umumnya muncul beberapa hari sebelum erupsi kulit. Ruam morbiliformis sering ditemukan dengan

karakter difus, pruritis, makular, dan terkadang eksantema eritroderma. Ruam dapat beragam dari eksantema sedang sampai lepuh dengan hilangnya kulit, sering dijumpai makula eritema pruritik dapat meliputi papul, pustul, atau vesikel. Manifestasi ini awalnya timbul di wajah, bagian atas badan, dan ekstremitas atas, lalu menyebar ke ekstremitas bawah, menjadi infiltratif dan berdurasi dengan edema; juga dapat ditemukan vesikel, bulla, plak atipikal, dan purpura.^{5,6}



Gambar 1. Edema fasial prominen dan erupsi morbiliformis pada pasien sindrom DRESS.⁶



Gambar 2. Lesi purpura dan petekie pada ekstremitas atas pasien sindrom DRESS.⁶



Gambar 3. Erupsi morbiliformis pada pasien sindrom DRESS.⁶

Beberapa organ sistemik juga dapat ikut

terlibat, paling sering sistem limfatik, hematologis, hepatic, diikuti dengan manifestasi renal, pernapasan, jantung, dan saraf.^{5,6} Temuan klinis yang paling sering adalah limfadenopati pada hampir 75% kasus. Dapat dijumpai leukositosis hingga $50,0 \times 10^9$ leukosit/L atipikal limfosit. Pada 30% kasus, didapatkan juga eosinofilia $>2,0 \times 10^9$ eosinofil/L. Organ hati merupakan organ viseral yang paling sering terlibat, umumnya klinis hepatitis dan hepatomegali dengan peningkatan enzim alanin aminotransferase (ALT) pada 70% kasus. Keterlibatan sistemik lain dapat berupa perikarditis, nefritis interstitial, atau pneumonitis.⁶

Kriteria Diagnosis

Diagnosis sindrom DRESS sulit ditegakkan karena gejalanya yang beragam. Selain itu, gejala ruam, demam, dan keterlibatan organ juga dapat ditemukan pada penyakit lain. Tidak terdapat standar pasti diagnosis sindrom DRESS; lebih sering sebagai diagnosis eksklusi. Kondisi serius seperti infeksi akut, proses neoplastik, kelainan autoimun, dan reaksi kulit lain yang juga berhubungan dengan penggunaan obat-obatan, seperti *Stevens Johnson Syndrome* (SJS) dan *toxic epidermal necrolysis* (TEN) harus dieksklusi sebelum diagnosis sindrom DRESS.^{5,7}

Kriteria diagnosis sindrom DRESS seperti pada tabel 2.

Bocquet, *et al*, membuat kriteria diagnosis sindrom DRESS, meliputi: (1) erupsi obat; (2) kelainan hematologis (eosinofil $\geq 1,5 \times 10^9/L$, ditemukan leukosit atipikal); dan (3) manifestasi sistemik (adenopati dengan kelenjar getah bening ≥ 2 cm, hepatitis dengan kadar transaminase ≥ 2 kali normal, nefritis interstitial, pneumonitis interstitial, dan karditis).^{7,10}

European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions to Drugs and Collection of Biological Samples (RegiSCAR) membuat kriteria diagnosis yang dikembangkan dari Bocquet, *et al*. Terdapat 7 kriteria inklusi, 3 kriteria pertama dibutuhkan untuk diagnosis, meliputi ruam akut, reaksi dicurigai berhubungan dengan penggunaan obat-obatan, dan perawatan inap di RS. Pasien juga harus memiliki 3 dari 4 kelainan sistemik untuk membantu diagnosis, yaitu: (1) demam $>38^\circ\text{C}$; (2) limfadenopati minimal pada 2 lokasi; (3) keterlibatan



minimal 1 organ internal (hati, ginjal, jantung, pankreas, atau organ lainnya); dan (4) kelainan hematologis, meliputi hitung limfosit di atas atau bawah normal; hitung eosinofil di atas batas normal atau hitung trombosit di bawah batas normal.^{8,11}

Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction (J-SCAR) mengembangkan kriteria diagnosis meliputi peran HHV-6 pada sindrom DRESS, yang disebut juga dengan DIHS (*Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome*). Terdapat 7 kriteria diagnosis dari J-SCAR: (1) ruam makulopapular yang muncul > 3 minggu setelah memulai obat penyebab; (2) gejala klinis berkepanjangan setelah obat yang penyebab dihentikan; (3) demam >38°C; (4) kelainan hati (ALT >100 U/L) atau keterlibatan organ lainnya; (5) kelainan leukosit (minimal 1 dari temuan berikut: leukositosis [$>11 \times 10^9/L$], limfosit atipikal [$>5\%$], atau eosinofilia [$>1.5 \times 10^9/L$]); (6) limfadenopati; dan (7) reaktivasi HHV-6. Diagnosis DIHS (*drug-induced hypersensitivity syndrome*) dapat ditegakkan jika terdapat 7 kriteria tersebut, jika hanya 5 kriteria pertama (1-5), ditegakkan diagnosis DIHS atipikal.^{9,12}

TATALAKSANA

Penanganan sindrom DRESS meliputi 5 pilar prinsip, yaitu identifikasi dan penghentian obat yang dicurigai sebagai penyebab, identifikasi dan tatalaksana komorbid, penanganan suportif dan simptomatik (seperti antihistamin untuk menurunkan rasa gatal), mengontrol inflamasi dengan terapi topikal dan sistemik, pemantauan lanjut risiko sekuele jangka panjang, perawatan suportif dan simptomatik, serta kontrol kejadian infeksi.¹³ Pemberhentian semua obat yang dicurigai sebagai penyebab

merupakan hal penting⁸ untuk meminimalisir morbiditas dan mortalitas.^{5,14}

Terapi Suportif

Penanganan suportif merupakan rekomendasi untuk penanganan lokal dan sistemik. Antipiretik dapat diberikan untuk meredakan demam. Penanganan kulit dapat meliputi penggunaan steroid topikal. Jika terdapat dermatitis eksfoliativa, pasien dapat dikondisikan dalam lingkungan hangat, perbaikan gangguan elektrolit, asupan tinggi kalori, dan pencegahan sepsis.⁵ Penanganan simptomatik meredakan pruritus dan inflamasi kulit, dapat digunakan antihistamin golongan H1 dan kortikosteroid topikal potensi kuat.

Kortikosteroid Sistemik

Penggunaan kortikosteroid sistemik dianjurkan oleh kelompok dermatologi Perancis (2010), terutama untuk yang sudah mengalami keterlibatan organ (ginjal, paru, dan hepar).⁸ Prednison (atau kortikosteroid lain dengan dosis setara prednison) 0,5 - 1 mg/kg/hari dapat mengurangi gejala reaksi hipersensitivitas tipe lambat dengan menghambat efek IL-5 pada akumulasi eosinofil; hipereosinofilia dapat menyebabkan keterlibatan organ internal pada sindrom DRESS.^{5,13-14} Pemberian kortikosteroid sistemik dapat dilanjutkan untuk beberapa bulan dengan *tapering off* perlahan untuk menghindari efek samping.^{5,14} Pemberian *cyclosporine* dapat dipertimbangkan untuk terapi lini kedua bagi pasien yang mengalami keterlibatan organ internal dan memiliki kontraindikasi terhadap kortikosteroid.

Intravenous Immunoglobulin (IVIG)

IVIG dengan dosis 1-2 g/kg digunakan sebagai terapi tambahan bagi pasien yang

tidak berespons terhadap kortikosteroid sistemik dan memiliki risiko tinggi infeksi.¹⁵ Preparat IVIG diduga berperan sebagai imunomodulator dan anti-inflamasi; IVIG mengandung antibodi penetralisir antiviral yang diduga berperan menghilangkan infeksi virus atau reaktivasi virus.^{13,15} Pemberian IVIG masih kontroversial dan diperlukan studi lebih lanjut.¹⁰ Joly, *et al*, melaporkan dari enam kasus sindrom DRESS yang diberi preparat IVIG, lima kasus mengalami komplikasi.¹⁶

Agen Antiviral dan N-acetyl cysteine

Agen antiviral seperti *ganciclovir* dapat digunakan sebagai adjuvan terapi kortikosteroid sistemik dan preparat IVIG terutama pada kasus berat dengan reaktivasi virus.^{13,15} Pemberian ini tetap mempertimbangkan keseimbangan manfaat dan risiko.¹⁵ *N-acetyl cysteine* juga dapat berperan untuk detoksifikasi obat-obat yang dicurigai sebagai penyebab serta membantu mengurangi reaktivasi metabolit yang terkait sindrom DRESS.¹⁴⁻¹⁵

Plasmapheresis

Teknik ini dilaporkan dapat membantu penanganan sindrom DRESS/DIHS, termasuk jika ada keterlibatan miokarditis.^{13,15}

PROGNOSIS

Mayoritas pasien sindrom DRESS memiliki prognosis baik dan dapat sembuh total dengan diagnosis sedini mungkin, penghentian obat yang dicurigai, dan terapi yang tepat.¹⁰ Kriteria prognosis buruk menurut Wei adalah terdapatnya takikardia, leukositosis, takipnea, koagulopati, perdarahan saluran cerna, dan respons inflamasi sistemik.¹⁷ Lebih lanjut dilaporkan 10% kasus sindrom DRESS berhubungan dengan nekrosis hepar.^{15,17}

SIMPULAN

DRESS adalah reaksi berat erupsi obat sistemik dengan manifestasi erupsi kulit luas, edema wajah, disertai gejala sistemik seperti demam, limfadenopati, kegagalan organ internal, dan leukositosis dengan eosinofilia. Antikonvulsan aromatik dan sulfonamid dilaporkan merupakan etiologi tersering. Sindrom DRESS umumnya mulai bermanifestasi dalam 2 - 8 minggu (rata-rata 3 minggu) setelah mengonsumsi obat penyebab, diawali dengan gejala prodromal yang selanjutnya disertai ruam kulit, limfadenopati, kelainan darah, dan keterlibatan organ internal.

Tabel 2. Kriteria diagnosis sindrom DRESS

Bocquet, <i>et al.</i> ⁷	RegiSCAR ⁸	J-SCAR ⁹
Erupsi obat pada kulit Kelainan hematologis ■ Eosinofil $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ■ Ditemukannya leukosit atipikal Keterlibatan sistemik ■ Adenopati: diameter kelenjar getah bening ≥ 2 cm ■ Hepatitis dengan transaminase ≥ 2 kali dari normal ■ Nefritis interstisial ■ Pneumonitis interstisial ■ Karditis	Ruam akut Reaksi yang dicurigai berhubungan dengan obat-obatan Rawat inap di RS Demam $>38^\circ C$ Pembesaran kelenjar getah bening ≥ 2 lokasi Keterlibatan ≥ 1 organ internal Kelainan hitung darah ■ Limfosit di atas atau di bawah batas normal ■ Eosinofil di atas batas normal ■ Trombosit dibawah batas normal	Ruam makulopapular yang muncul > 3 minggu setelah memulai obat penyebab Gejala klinis berkepanjangan setelah obat yang penyebab diberhentikan Demam $>38^\circ C$ Kelainan hati (ALT >100 U/L) atau keterlibatan organ lainnya Kelainan leukosit (≥ 1) ■ Limfosit di atas atau di bawah batas normal ■ Leukositosis ($>11 \times 10^9/L$) ■ Limfosit atipikal ($>5\%$) ■ Eosinofilia ($>1,5 \times 10^9/L$) Limfadenopati Reaktivasi HHV-6



Beberapa organ sistemik yang sering terlibat adalah sistem limfatik, hematologis, hepatic, renal, pernapasan, jantung, dan saraf. Pemberhentian semua obat yang dicurigai

sebagai penyebab merupakan hal penting dalam tatalaksana DRESS untuk meminimalisir morbiditas dan mortalitas. Mayoritas pasien dengan sindrom DRESS memiliki prognosis

baik dan dapat sembuh total dengan diagnosis sedini mungkin, penghentian obat yang dicurigai, dan terapi yang tepat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Spriet S, Banks TA. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome. *Allerg Asthma Proc.* 2015;36(6):501–5. <https://doi.org/10.2500/aap.2015.36.3903>.
2. Isaacs M, Cardones AR, Rahnama-Moghadam S. DRESS syndrome: Clinical myths and pearls. *Cutis* 2018;102(5):322-6
3. Abhishek D, Rajagopalan M, Sarda A, Das S, Biswas P. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: An update and review of recent literature. *Indian J Dermatol; Kolkata* 2018;63(1):30-40. https://doi.org/http://dx.doi.org/10.4103/ijid.IJD_582_17.
4. Choudhary S, McLeod M, Torchia D, Romanelli P. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013;6(6):31–7.
5. Seth D, Kamat D, Montejó J. DRESS syndrome: A practical approach for primary care practitioners. *Clin Pediat.* 2008;47:947–52. doi:10.1177/0009922808320703.
6. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(5):693.e1-14; quiz 706-8.
7. Bocquet H, Bagot M, Roujeau J. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS). *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* 1996;15:250-7.
8. Kardaun S, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici B, Mockenhaupt M et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: Does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol.* 2007;156:609-11.
9. Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): A reaction induced by a complex interplay among Herpes viruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Internat.* 2006;55:1-8.
10. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS syndrome: A literature review. *Am J Med.* 2011;124:588–97. doi:10.1016/j.amjmed.2011.01.017.
11. Chen Y, Cho Y, Chang C, Chu C. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A drug-induced hypersensitivity syndrome with variable clinical features. *Dermatol Sinica* 2013;31:196-204.
12. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol* 2007;156:1083-4.
13. Cardones A. Drug reaction, eosinophilia, and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *Clin Dermatol.* 2020.
14. Kardaun S. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Advances in diagnosis and management of cutaneous adverse drug reactions.* Springer; 2018 .p. 87-104.
15. Bahçeci S, Can D. Dress syndrome. *Asthma Allerg Immunol.* 2020;18:1-9.
16. Joly B, Janela B, Tetart F, Rogez S, Picard D, D'incan M, et al. Poor benefit/risk balance of intravenous immunoglobulins in DRESS. *Arch Dermatol.* 2012;148:543.
17. Wei C, Chung-Yee Hui R, Chang C, Ho H, Yang C, Lin Y, et al. Identifying prognostic factors for drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Eur J Dermatol.* 2011;21:930-7.