

Manifestasi Klinis Sindroma DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom*)

(*Clinical Manifestation of DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom) Syndrome*)

Angelica Vanini, Marsudi Hutomo

Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo
Surabaya

ABSTRAK

Latar belakang: Adanya kemajuan dalam bidang farmasi dan meningkatnya penggunaan obat-obatan menyebabkan semakin banyak terjadinya efek samping obat. Sindroma DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom (DRESS Syndrome)*) yang sering juga dikenal sebagai *Drug Hypersensitivity Syndrome* atau *Hypersensitivity Syndrome Reaction (HSR)* merupakan salah satu bentuk erupsi obat yang sering kali dikelirukan dengan erupsi obat yang lain. Selain itu sindroma ini mempunyai potensi mengancam jiwa dengan angka mortalitas mencapai 10%. **Tujuan:** Mengetahui dan memahami manifestasi klinis sindroma DRESS sehingga dapat mendiagnosis dengan cepat dan tepat. **Telaah kepustakaan:** Diagnosis sindroma DRESS ditegakkan dengan trias yang terdiri dari: demam, erupsi kulit, keterlibatan organ sistemik, termasuk di dalamnya kadar eosinofil dalam darah $> 1,5 \times 10^9/L$. Terapi utama dengan menghentikan obat penyebab. **Kesimpulan:** Pengenalan awal tanda dan gejala sindroma DRESS serta penghentian sedini mungkin obat penyebab dapat menurunkan mortalitas.

Kata kunci: sindroma DRESS, eosinofilia, Sindroma Reaksi Hipersensitif, erupsi obat

ABSTRACT

Background: The advance in pharmacy and increasing in using medication cause adverse drug reaction. DRESS syndrome (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom (DRESS Syndrome)*) also known as *Drug Hypersensitivity Syndrome of Hypersensitivity Syndrome Reaction (HSR)* is one of drug eruption that commonly misdiagnosed with other drug eruption. This syndrome has a life-threatening potentiation with mortality rate almost 10%. **Purpose:** To know the clinical manifestation of DRESS syndrome in order to make a good and an accurate diagnosis. **Review:** Diagnosis of DRESS syndrome is made by trias: fever, skin eruption, involvement of systemic organs, include blood eosinophil $> 1,5 \times 10^9/L$. Main therapy is stopping the causal medication. **Conclusion:** Early detection of sign and symptoms DRESS syndrome and stopping the causal medication can lower the mortality.

Key words: DRESS syndrome, eosinophilia, Hypersensitivity Syndrome Reaction, drug eruption

Alamat korespondensi: Angelica Vanini, e-mail: vaniniangelica@yahoo.com

PENDAHULUAN

Kemajuan dalam bidang farmasi dan meningkatnya penggunaan obat-obatan, menyebabkan semakin banyaknya kejadian efek samping obat. *Adverse Drug Reaction (ADR)* merupakan suatu kondisi terjadinya efek obat yang tidak diharapkan.

Efek samping obat dapat berupa gangguan fungsi organ atau perubahan pada kulit. Perubahan pada kulit dikenal sebagai erupsi obat atau *drug eruption*. Bentuk erupsi obat yang paling sering didapatkan adalah gambaran eksantheme (makulopapular-morbiliformis). *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom*

(*DRESS Syndrome*) atau sindroma DRESS yang sering juga dikenal sebagai *Drug Hypersensitivity Syndrome*, atau *Hypersensitivity Syndrome Reaction (HSR)* adalah kumpulan gejala dan merupakan reaksi idiosinkratik yang terjadi pada pemberian obat dalam dosis terapi, yang ditandai adanya erupsi eritematous, demam, kelainan hematologi terutama adanya eosinofilia dan adanya keterlibatan organ dalam seperti: limfadenopati, hepatitis, pneumonitis, miokarditis, nefritis.^{1,2,3} Istilah sindroma DRESS lebih sering digunakan karena dinilai dapat lebih menggambarkan apa yang terjadi pada penderita.

Beberapa ahli kadang menyebut sindroma DRESS berdasarkan obat penyebabnya seperti sindroma hipersensitivitas antikonvulsan (*Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome*), sindroma hipersensitivitas allopurinol (*Allopurinol Hypersensitivity Syndrome*).¹ Sindroma DRESS mempunyai potensi mengancam jiwa terutama apabila terlambat dalam terapi. Angka mortalitas sebesar 10%, terutama disebabkan kerusakan hati dan komplikasi lainnya seperti eritrodermi dan sepsis. Insidensi sindroma DRESS diperkirakan 1 per 1000 sampai 1 per 10000 paparan. Manifestasi klinis sindroma DRESS menyerupai manifestasi klinis pada erupsi obat lainnya, sehingga sulit untuk mengenali secara dini.²

TELAAH KEPUSTAKAAN

Penyebab utama sindroma DRESS adalah obat seperti sulfonamid, trimetopim, metronidazol, minosiklin, allopurinol, dapson dan abakavir dan juga karena reaksi silang obat, di antaranya adalah obat antikonvulsan (fenitoin, karbamazepin, fenobarbital), dan obat anti-inflamasi non steroid (piroksikam, teniksikam). Pasien yang mengalami hipersensitivitas pada salah satu dari ke-3 obat ini, mempunyai kemungkinan sebesar 75% untuk bereaksi terhadap obat yang lainnya.^{4,9} Selain itu, diduga adanya keterlibatan ko-infeksi virus yakni reaktivasi dari HHV6 juga mendasari sindroma ini.^{2,4,5,6} Faktor genetik diduga merupakan faktor predisposisi. Sindroma DRESS dilaporkan pada kembar identik yang diterapi dengan karbamazepin. Mekanisme dasar dari predisposisi genetik ini dilaporkan oleh Gennis dan kawan-kawan.^{7,8,9} HLA- $\ast$ 5701, HLA-DR 27, HLA-DQ3 berperan pada terjadinya sindroma DRESS yang disebabkan karena pemberian terapi dengan abacavir, HLA-DR3 berperan pada pemberian karbamazepin.⁷

Tabel 1. Obat-obat yang sering dilaporkan menyebabkan Sindroma Hipersensitivitas Obat

Abakavir	Dapson	Nevirapin
Allopurinol	Dilitiazem	Oksikam NSAIAs
Atenolol	Gold salts	Fenobarbiton
Kaptopril	Lamotrogin	Fenitoin
Karbamazepin	Meksiletin	Sulfonamides
Klomopramin	Minosiklin	Trimethoprim

(Dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan no. 4)

Reaksi Hipersensitivitas terhadap obat dapat dibagi menjadi 4 kategori berdasarkan klasifikasi Coombs dan Gell. Tipe I berhubungan dengan reaksi Ig E, seperti urtikaria, anafilaksis dan asma. Tipe II berhubungan dengan immunoglobulin yang berhubungan dengan reaksi sitotoksik, seperti diskrasia sel darah. Tipe III berhubungan dengan kompleks imun, seperti vaskulitis. Dan tipe IV berhubungan dengan sel T yang dikenal dengan reaksi Hipersensitivitas tipe lambat. Klasifikasi ini membantu menghubungkan antara gejala klinis dengan mekanisme imun.^{9,10}

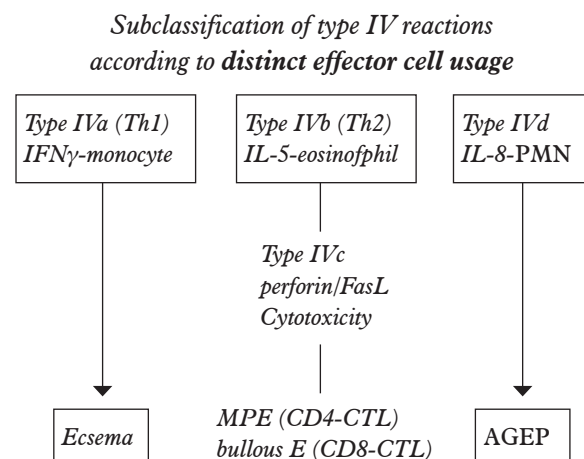
Patogenesis terjadinya sindroma DRESS belum diketahui secara pasti, tetapi diduga faktor farmakologi, imunologi dan genetik ikut berpengaruh. Penelitian imunohistologi terbaru menunjukkan peran utama sel T pada reaksi kulit yang dicetuskan oleh obat. Penelitian tersebut menunjukkan fungsi sel T yang berbeda dapat dikaitkan dengan gambaran klinis yang berbeda dari alergi obat. Sel T mengenali antigen dalam bentuk peptida yang kecil yang disajikan oleh MHC I atau II. Obat dapat bersifat imunogenik berdasarkan 3 mekanisme:

1. Obat bereaksi secara kimiawi dan mengikat seperti haptan pada ikatan sel yang lebih besar, seperti penisilin, sefalosporin.
2. Obat yang lain tidak bereaksi secara kimiawi namun dimetabolisme menjadi senyawa reaktif (*konsep prohaptan*).
3. Interaksi farmakologi dengan reseptor imun atau *pharmacological interaction of drugs with immune receptors (p-i-concept)*.

Sel T yang spesifik untuk obat tertentu dapat menginduksi dan merangsang pelepasan sitokin dan kemokin yang berbeda. Pada suatu keadaan respons sel T spesifik, baik Th 1 dan Th 2 dapat ditemukan, berdasarkan analisis secara *in vitro* ditemukan gambaran sel Th 2 lebih menonjol. Pada lesi kulit terlihat adanya Interferon- γ dan IL-5. Peningkatan IL-5 merupakan faktor yang berperan pada pertumbuhan, diferensiasi dan aktivasi dari eosinofil. Pada reaksi ini biasanya terdapat peningkatan dari eosinofil.^{10,11}

Pandangan baru mengenai konsep biologi sel T dan heterogenitasnya membagi tipe IV reaksi hipersensitivitas tipe lambat berdasarkan produksi sitokin yakni, Th 1 untuk tipe IVa, Th 2 untuk tipe IV b dan sel T sitotoksik untuk tipe IVc. Sel T mengakibatkan aktivasi monosit/makrofag, dikenal dengan reaksi tipe IVa. Respons imun ini mungkin

berhubungan dengan reaksi Th 1, yang mengarah ke reaksi tipe lambat. Keadaan ini berbeda dengan peradangan yang didominasi oleh eosinofil yang disebabkan oleh respons Th 2 di mana produksi IL-5 meningkat (tipe IVb). Sel T sitotoksik (CD4 dan CD8) mempunyai peranan yang penting pada respons imun dan eksansem yang diinduksi oleh obat (tipe IVc).^{9,10,11}



Gambar 1. Reaksi tipe IV dapat berhubungan dengan fungsi imun yang dimediasi oleh sel T dan sel efektor. Reaksinya dapat di subklasifikasikan menjadi IVa, IVb, IVc and IVd. Sering kali reaksi ini terjadi secara bersamaan. Gambaran klinik terdapat dominan fungsi sel T dan sel efektor. (Dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan no. 10)

Sindroma DRESS seringkali terjadi pada paparan pertama kali dengan obat.^{8,9} Pada sindroma DRESS dikenal trias yaitu: 1) demam, 2) erupsi kulit, 3) keterlibatan organ internal/kelainan sistemik.^{4,12} Demam dan malaise biasanya merupakan tanda yang pertama kali muncul. Demam dapat terjadi 2–3 hari sebelum atau bersamaan dengan erupsi kulit. Demam berkisar antara 38–39°C.^{9,10} Erupsi kulit muncul antara 1–8 minggu setelah terpapar dengan obat penyebab atau 2 bulan pertama.^{2,4,5} Erupsi kulit bervariasi, dapat menyerupai makulopapular pada hampir 95% kasus, vesikobulosa, papulopustular, eritroderma atau dermatitis eksfoliatif dan biasanya selalu disertai gejala gatal.^{2,9,12,13} Keterlibatan mukosa jarang ditemukan, tetapi seandainya ada biasanya hanya berupa stomatitis atau faringitis yang ringan.⁹ Gejala yang lain adalah adanya limfadenopati (> 2 cm), biasanya di daerah servikal, tetapi dapat juga menyeluruh.^{9,12} Kelainan sistemik/keterlibatan organ internal pada sindroma

DRESS dapat asimtomatik atau dapat timbul reaksi setelah 1–2 minggu. Kelainan sistemik yang sering ditemukan adalah gangguan pada hati, berupa hepatitis, nekrosis hati dan gagal hati.^{2,4,8,9} Ginjal merupakan organ kedua yang sering terkena setelah hati dengan kelainan berupa nefritis interstisial.

Pemeriksaan laboratorium dilakukan untuk membedakan sindroma DRESS dengan reaksi alergi obat lainnya dan juga untuk mengidentifikasi keterlibatan organ dalam yang bersifat asimtomatik. Pada pemeriksaan laboratorium darah, ditemukan kelainan hematologi berupa eosinofilia (90%), limfosit atipik dan terkadang leukositosis.^{2,4,12} Eosinofilia biasanya lebih dari $1,5 \times 10^9/L$. Pada pemeriksaan fungsi hati. Aspartate Transaminase (AST) ditemukan nilai $AST \geq 2 \times \text{normal}$.^{2,4,8,9} Pada pemeriksaan fungsi ginjal, urinalisis dan serum kreatinin ditemukan adanya sel darah merah dan sel darah putih pada urin.

Tabel 2. Manifestasi klinis pada Sindroma Hipersensitivitas Obat (data berdasarkan pasien yang diterapi dengan antikonvulsan).

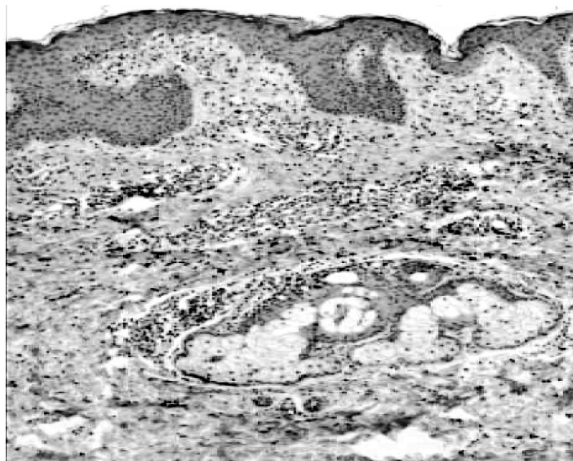
Temuan Klinis	Prevalensi (%)
Demam	100
Rash	87
Hepatitis	51
Eosinofilia	30
Nefritis	11
Pneumonitis	9

(Dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan no. 9)



Gambar 2. Sindroma DRESS: dikenal juga sebagai reaksi hipersensitivitas obat. DRESS dengan inflamasi bersamaan dengan reaksi alergi pada obat (pada kasus ini Tegretol®). (Dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan no. 18)

Pemeriksaan biopsi kulit biasanya didapatkan gambaran yang tidak spesifik. Pada pemeriksaan terlihat adanya infiltrat limfosit non-spesifik pada papilla dermis yang mungkin mengandung eosinofil dan pada umumnya terlihat lebih tebal dibandingkan dengan reaksi alergi obat lainnya.³ Pada pemeriksaan mikroskopik dari biopsi kulit, pada seorang penderita sindroma Hipersensitivitas dapson, terlihat adanya infiltrasi sel inflamasi terutama sel mononuklear, terutama di perivaskular, interstisial dan area periadneksal dari dermis. Sel inflamasi ini banyak mengandung limfosit dan eosinofil. Pada epidermis terlihat adanya akantosis fokal dan iregular, spongiosis sedang, parakeratosis fokal dan perubahan vakuolar fokal pada lapisan basal. Pada lapisan dermis terlihat adanya kongesti kapiler dan ekstrasvasi eritrosit. Biopsi pada ginjal dilakukan untuk melihat adanya nefritis interstisial.



Gambar 3. Infiltrasi sel inflamasi terutama pada perivaskular periadneksal di daerah dermis. (Hematoxylin and Eosin; 40×). (Dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan no. 19)

Penatalaksanaan utama pada sindroma DRESS adalah segera mengenali dan menghentikan obat penyebab.^{2,14,15,16} Fitzpatrick dan kawan-kawan menyarankan pemberian prednison dengan dosis 0,5–1 mg/kgBB. Dosis ini dipertahankan sampai tidak ada perburukan yang lebih lanjut dari penyakit ini. Setelah itu dosis dapat diturunkan perlahan-lahan dengan dosis penurunan rata-rata 20% per hari.^{8,17} Beberapa ahli yang menyarankan untuk menggunakan dosis prednisolon 1–2 mg/kgBB/hari bila manifestasi klinis memburuk.⁹ Keluhan simptomatik dapat

dikurangi dengan pemberian terapi simptomatik seperti antihistamin dan topikal kortikosteroid.^{2,16,17} *Follow-up* dilakukan 3 minggu setelah munculnya reaksi awal dan selanjutnya setelah 3 bulan.⁹ Oleh karena sindroma DRESS ini berhubungan dengan faktor genetik, maka beberapa ahli menyarankan untuk melakukan konseling keluarga. Selain itu juga perlu dilakukan *lymphocyte toxicity assays* untuk mengetahui agen penyebab dan agen yang memberikan reaksi silang. Pada *lymphocyte toxicity assays* dilakukan inkubasi pada limfosit dengan atau tanpa mikrosom murin hepatik. Viabilitas limfosit tergantung pada aktivitas dari *mitochondrial succinate dehydrogenase* (SDH), yang dipastikan dengan *spectrophotometrically*.^{9,14}

Beberapa penyakit yang merupakan diagnosis banding sindroma DRESS antara lain: *Stevens Johnson Syndrome* (SJS)/*Toxic Epidermal Necrolysis* (TEN), sindroma hipereosinofilia dan penyakit Kawasaki.

PEMBAHASAN

Sindroma DRESS berpotensi mengancam jiwa dengan mortalitas diperkirakan mencapai 10%.^{2,12} Penyebab kematian tersering karena komplikasi pada hati, TEN dan beberapa komplikasi lainnya seperti eritroderma dan sepsis.^{2,9} Manifestasi klinis pada sindroma DRESS, selain erupsi pada kulit juga ditemukan adanya kelainan sistemik dan kelainan laboratorium terutama peningkatan kadar eosinofil dalam darah. Sindroma DRESS harus dibedakan dengan SJS/TEN, sindroma hipereosinofilia dan penyakit Kawasaki. Pada SJS/TEN, tidak ditemukan adanya peningkatan kadar eosinofil, limfosit atipik dan keterlibatan organ sistemik. Pada sindroma hipereosinofilia, mempunyai manifestasi klinis yang mirip dengan sindroma DRESS. Hal yang membedakan adalah pada sindroma hipereosinofilia erupsi kulit biasanya berupa urtikaria dan tidak ditemukan adanya limfosit atipik. Pada penyakit Kawasaki tidak ditemukan adanya peningkatan kadar eosinofil dan limfosit atipik seperti pada sindroma DRESS.

Manifestasi klinis sindroma DRESS mempunyai kemiripan dengan manifestasi klinis pada penyakit alergi obat lainnya. Pemeriksaan laboratorium terutama dilakukan untuk melihat adanya keterlibatan organ dalam dan hipereosinofilia. Mengenali dan memahami serta menghentikan obat penyebab secara dini ikut memengaruhi prognosis.¹³

KEPUSTAKAAN

1. James WD, Berger TG, Elston DM. *Andrew's Diseases of the skin: Clinical Dermatology*. 10 th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2006.
2. Arthur CH. Hypersensitivity Syndrome (DRESS). *Dermatol Online J* 8(1), 2002. Available from URL: www.medscape.com/viewarticle/440404_3. Accessed on 17 May 2008.
3. McKenna JK, Leiferman KM. *Dermatologic Drug Reactions*. Philadelphia: WB Saunders Company; 2004.
4. Rademaker M. Drug Hypersensitivity Syndrome. *Prescriber Update Articles*; 2003; 24(2): 22–3.
5. Obermoser G, Zelger B. Fever, Eosinophilia, Rash. *Jurnal of the American Academy of Dermatology*; 2006: Vol. 54. P. 913–4. Available from URL: [http://www.eblue.org/article/S0190-9622\(05\)04953-4/fulltext](http://www.eblue.org/article/S0190-9622(05)04953-4/fulltext). Accessed on 18 May 2008.
6. Kano Y, Seishima M, Shiohara T. Hypogammaglobulinemia as an early sign of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Jurnal of the American Academy of Dermatology*; 2006: Vol 55. P. 727–8. Available from URL: [http://www.eblue.org/article/S0190-9622\(06\)00566-4/fulltext](http://www.eblue.org/article/S0190-9622(06)00566-4/fulltext). Accessed on 18 May 2008.
7. Pirmohamed M. Genetic Factor in the Predisposition to Drug-induced Hypersensitivity Reaction. *The AAPS Journal*; 2006. Available from URL: <http://www.aapsj.org>. Accessed on 18 May 2008.
8. Shear NH, Knowles SR, Shapiro L. Cutaneous Reactions to Drugs. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Walf K, Ansten KF, Goldsmith, LA, Katz SI, editor. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2003. p. 355–61.
9. Harper J, Oranje A, Prose N. Exanthematous eruptions, Drug Hypersensitivity Syndrome (DHS). *Textbook of Pediatric Dermatology*. 2nd ed. Oxford: Blackwell; 2006.
10. Pichler W, Yawalkar N, Schmid S, Helbling S. *Allergy*. Oxford: Blackwell; 2002.
11. Goon A. Pathogenesis of Adverse Drug Reactions: Immunological Versus Non-Immunological Mechanisms. *Dermatology Bulletin* 2004; 24: 4–5.
12. Volpe A, Marchetta A, Caramaschi P, Biasi DB, Bambara LM, Arcaro G. Hydroxycloquine-induced DRESS syndrome. *Clin Rheumatol*; 2008; 27: 537–9. Available from URL: www.springerlink.com. Accessed on 19 May 2008.
13. Bankar R, Kohnke A, Palani S. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome due to quinine. *Journal of Postgraduate Medicine*; 2007: Vol. 53, Iss 4; pg 272, 1 pgs. Available from URL: <http://proquest.umi.com>. Accessed on 17 May 2008.
14. Tes S, Simonart T. Management of Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS Syndrome): *Academic Research Library* 2003; 206(4): 353–6.
15. Riedl MA, Casillas AM. Adverse Drug Reactions: Types and Treatment Options. *American Family Physician*; 2004: Vol. 84. P. 65–8. Available from URL: <http://cat.inist.fr/aModele=afficheN&cpsidt=15455024>. Accessed on 19 May 2008.
16. McKenna JK, Kristin M, Leiferman. *Dermatologic drug reactions*. Immunology and Allergy Clinics of North America 2004; 24: 399–423.
17. Moschella SL, Hurley HJ. *Dermatology*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1992.
18. Goldberg C. *Catalog of Clinical Images*, California, 2005. Available from URL: www.uscd.com Accessed on 30 May 2008.
19. Sener O, Doganci L, Safali M, Besirbellioglu B, Bulucu F, Pasha A. Severe Dapson Hypersensitivity Syndrome, *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16(4): 268–70.