SINDROM *DRUG REACTION WITH EOSINOPHILIA AND SYSTEMIC SYMPTOMS* PADA ANAK USIA 10 TAHUN

Dhany Prafita Ekasari*✉, Fitri Firdausiya, Santosa Basuki

Abstrak

Sindrom *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS) merupakan reaksi hipersensitifitas akibat obat yang berat dengan keterlibatan multiorgan. Sindrom ini merupakan kondisi yang langka dan berpotensi mengancam nyawa. Penegakan diangnosis masih menjadi tantangan karena jarang dilaporkan pada anak-anak dan gejalanya mungkin mirip dengan kondisi pediatrik lain yang biasa ditemui. Pada kasus ini, sindrom DRESS disebabkan oleh antibiotik pada anak laki-laki usia 10 tahun. Pengobatan tersebut untuk keluhan lenting berulang di tangannya. Setelah diberikan selama 4 minggu, muncul ruam makulopapular eritema disertai pruritus yang tersebar di wajah, badan, punggung dan anggota gerak diikuti dengan munculnya demam tinggi pada sekitar minggu ke-6. Pemeriksaan fisik didapatkan pembesaran kelenjar limfe servikal, aksila dan inguinal. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan leukositosis (36,60 x 103/µL) dan eosinofilia (36%). Tes fungsi hepar menunjukkan peningkatan kadar SGOT 332 U/L, SGPT 390 U/L, dan LDH 1739 U/L. Limfosit atipikal juga ditemukan pada apusan darah tepi. Pasien didiagnosis sebagai sindrom DRESS berdasarkan RegiSCAR (8 poin RegiSCAR = *definite* DRESS). Pasien mendapatkan metilprednisolon sistemik. Diagnosis DRESS yang cepat sangat penting untuk memungkinkan penghentian obat penyebab. Diagnosis DRESS pada anak terutama berdasarkan penilaian klinis dan RegiSCAR. Kortikosteroid sistemik harus dipertimbangkan untuk mencapai hasil terbaik. Pengetahuan terhadap sindrom DRESS yang terjadi pada anak-anak penting untuk diagnosis yang akurat dan untuk mencegah kekambuhan di masa depan atau terapi yang tidak efektif.

Kata Kunci: Anak, DRESS, Pediatri, RegiSCAR

SINDROM *DRUG REACTION WITH EOSINOPHILIA AND SYSTEMIC SYMPTOMS* IN A 10-YEAR-OLD BOY

Dhany Prafita Ekasari*✉, Fitri Firdausiya, Santosa Basuki

Abstract

Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome is a severe drug-induced hypersensitivity reaction characterized by multi-organ involvement. This syndrome is rare and potentially life-threatening. Diagnosis remains challenging, particularly in children, due to its infrequent occurrence and clinical manifestations that may mimic other common pediatric conditions.

In this case, DRESS syndrome was induced by antibiotic therapy in a 10-year-old boy who was treated for recurrent vesicular lesions on his hands. After four weeks of antibiotic administration, the patient developed a widespread erythematous maculopapular rash with pruritus affecting the face, trunk, back, and extremities, followed by the onset of high-grade fever around the sixth week. Physical examination revealed cervical, axillary, and inguinal lymphadenopathy. Laboratory findings showed leukocytosis (36.60 × 10^3/µL), marked eosinophilia (36%), and elevated liver enzymes (SGOT 332 U/L, SGPT 390 U/L, LDH 1739 U/L). Peripheral blood smear identified atypical lymphocytes. The diagnosis of DRESS syndrome was established based on the RegiSCAR criteria (8 points, indicating definite DRESS). The patient received systemic methylprednisolone.

Prompt recognition of DRESS is crucial to enable immediate withdrawal of the causative drug. In pediatric patients, diagnosis primarily relies on clinical assessment and the RegiSCAR scoring system. Systemic corticosteroids should be considered to achieve optimal outcomes. Awareness of DRESS syndrome in children is essential for accurate diagnosis and to prevent future recurrence or ineffective therapy.

Keywords: Child, DRESS, Pediatrics, RegiSCAR

* Departmen Dermatologi Venereologi dan Estetika Universitas Brawijaya/ RS Dr. Saiful Anwar Jalan Jaksa Agung Suprapto no 2, Malang

Pendahuluan

Sindrom *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS) merupakan reaksi alergi obat yang berat dengan keterlibatan multiorgan dan berpotensi fatal.[1] Karakteristik dari sindrom ini ditandai dengan demam, limfadenopati, erupsi kulit, dan disfungsi organ.[2] Kelainan hematologis seperti eosinofilia dan limfosit atipikal merupakan ciri khas kondisi tersebut.[3]

Insidensi DRESS jarang terjadi, dengan perkiraan kejadian 1/1000 -1/10000 kasus tiap paparan obat. Tingkat mortalitas diperkirakan sekitar 10%.[4] Insidensi sindrom DRESS pada populasi anak belum diketahui secara pasti. Namun kasus ini jarang didiagnosis pada anak.[5] Di Indonesia belum tersedia data pasti mengenai epidemiologi DRESS, baik pada dewasa maupun anak. Studi yang dilakukan di RS Sardjito Yogyakarta menunjukkan DRESS pada populasi dewasa tahun 2016-2020 adalah 33 kasus dan pada populasi anak hanya sebanyak 5 kasus.[6] Berdasarkan data Departemen/KSM Dermatologi Venereologi dan Estetika RS Saiful Anwar (RSSA) Malang, selama bulan Januari 2019 sampai dengan Agustus 2021 didapatkan 12 kasus DRESS dewasa. Sedangkan kasus DRESS anak hanya ada 1 kasus yakni pada pasien yang dilaporkan dalam laporan kasus ini.

Manifestasi klinis sindrom DRESS terjadi pada rentan 3 minggu sampai 3 bulan setelah paparan obat.[7] Beberapa obat yang diketahui menyebabkan sindrom DRESS adalah obat antiepilepsi, obat anti-*gout*, *Disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARDs), antibiotik, *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID), obat antituberkulosis (OAT), dan beberapa obat lain.[7] Sindrom DRESS pada populasi anak 50% disebabkan obat antiepilepsi dan 30,8% akibat antibiotik.[4] Carbamazepine merupakan obat yang paling sering dilaporkan menyebabkan sindrom DRESS termasuk juga pada kasus anak.[4,8]

Meskipun prevalensi DRESS lebih tinggi pada populasi dewasa dibandingkan pada populasi anak, tapi anak-anak dapat terkena dampak dengan tingkat mortalitas yang sama.[9] Hal tersebut menunjukkan pentingnya mempertimbangkan DRESS sebagai diagnosis banding pada populasi anak.[9] Diagnosis DRESS pada anak-anak sulit karena presentasinya yang bervariasi. Pada populasi anak, diagnosis terutama berdasarkan penilaian klinis. Kriteria diagnostik yang dipublikasikan untuk DRESS yakni RegiSCAR (*European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions*) dan J-SCAR (*Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction*), tidak didasarkan pada penelitian yang melibatkan anak-anak.[2]

Berdasarkan latar belakang tersebut, berikut akan dilaporkan kasus DRESS pada pasien anak usia 10 tahun yang disebabkan oleh obat antibiotik. Diharapkan laporan kasus ini dapat menambah wawasan mengenai insidensi, obat penyebab, patogenesis, manifestasi klinis, dan pemeriksaan penunjang yang penting untuk penegakan diagnosis DRESS pada anak serta tatalaksananya.

Kasus

Seorang anak laki-laki, usia 10 tahun, dikonsultasikan dari Departemen Pediatri kepada Departemen/KSM Dermatologi Venereologi dan Estetika RSSA Malang dengan keluhan utama munculnya bercak kemerahan disertai gatal di wajah, badan, lengan dan tungkai bawah. Bercak kemerahan dikeluhkan sejak 2 minggu sebelum dikonsultasikan. Awalnya bercak merah muncul di badan, lalu menyebar ke wajah, lengan dan tungkai bawah, disertai gatal (VAS 8/10) dan kulit terasa panas. Sehari setelah muncul bercak merah, pasien mengeluh demam, wajah dan mata pasien juga dirasakan sedikit membengkak dan bibir terasa kering. Pasien diopname selama 9 hari di RS swasta kemudian dirujuk ke RSSA. Keluhan lain yakni batuk berdahak (+), pilek (-

), mual (+), muntah (-). Buang air besar dan buang air kecil dalam batas normal.

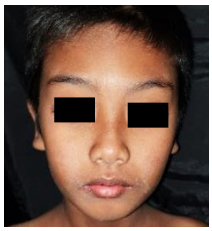
Pasien tidak pernah mengalami keluhan serupa sebelumnya. Keluarga pasien juga menyangkal keluhan yang sama. Riwayat konsumsi obat adalah cefadroxil 2 x sehari dan acyclovir 2 x 400 mg yang diberikan oleh dokter umum karena keluhan lenting di telapak tangan, sekitar 6 minggu sebelum muncul bercak kemerahan di badan. Obat tersebut dikonsumsi selama 4 minggu dan dihentikan karena keluhan tidak membaik. Kemudian pasien periksa ke dokter spesialis kulit dan kelamin dan dinyatakan kulit sensitif, diberikan salep racikan dan disarankan mandi dengan sabun bayi. Konsumsi obat lain disangkal oleh pasien.

Saat muncul bercak kemerahan di badan, pasien berobat ke dokter umum didiagnosis sebagai campak dan pembengkakan kelenjar getah bening. Pasien mendapatkan obat sirup 2 macam dan salep yang hanya dikonsumsi 1 hari. Saat opname di RS swasta, pasien diagnosis *scarlet fever*, diberikan obat IV futrokel 1500 cc/24 jam, injeksi ceftriaxone 2x1, metilprednisolon 3 x 50 mg dan paracetamol 250 mg. Ketika pasien pulang dari opname, pasien mendapatkan obat yakni ciprofloxasin 2x1, sirup apialys®, imunos® 2x ½ cth, heptasan 3x1, sucralfat 3 x 1cth, omeprazole 2x1, dan azithromycin 1x½. Namun obat-obat tersebut hanya dikonsumsi satu kali karena pasien kembali opname di RSSA.

Riwayat alergi obat sebelumnya disangkal. Namun saat pasien opname di RS swasta akibat keluhan bercak kemerahan, setiap kali pasien diberikan injeksi ceftriaxone, selalu muncul bercak merah di sekitar area injeksi. Sehingga obat tersebut dihentikan pada hari ke-3 perawatan dan dinyatakan alergi cephalosporin. Selain pasien, tidak ada anggota keluarganya yang pernah mengalami alergi obat.

Pemeriksaan fisik umum, pasien tampak sakit sedang. Tanda-tanda vital menunjukkan bahwa pasien mengalami demam dengan suhu 39.8◦C, akan tetapi tanda vital lainnya dalam batas normal yaitu nadi 96 x/menit, laju pernafasan 20 x/menit, berat badan 25 kg. Pemeriksaan mata, tidak didapatkan ikterik pada sklera maupun anemis pada konjungtiva. Pemeriksaan thoraks, menunjukkan suara nafas vesikuler di semua lapang paru dan suara jantung I dan II tunggal tanpa disertai murmur maupun gallop. Pemeriksaan abdomen menunjukkan abdomen *soufle*, bising usus normal, hepar dan lien tidak teraba membesar. Didapatkan pembesaran kelenjar getah bening (KGB) regio colli, axilla, dan inguinal.

Status dermatologis, pada regio fasialis didapatkan skuama putih tipis yang tersebar terutama di area perioral. Regio oral tampak erosi di bibir pasien dengan sebagian tertutup krusta kecoklatan. Regio trunkus anterior posterior, ekstremitas superior dan inferior serta regio palmar manus dan plantar pedis tampak makula-patch eritematosa, batas tidak tegas, diaskopi non blancable **(gambar 1)**. Diaskopi non blancable **(gambar 1D)**. Tidak didapatkan lesi pada area genital dan anal. Lesi pasien mencapai *body surface area* (BSA) 40%.











Gambar 1. Pemeriksaan dermatologis. Tampak patch eritema, batas tidak tegas ( )

Pemeriksaan darah rutin didapatkan leukositosis 36.60 x 10^3 /µL, eosinifilia 36% dan limfositosis 34.3%. Fungsi hepar mengalami peningkatan SGOT 332 U/L, SGPT 390 U/L dan LDH 1739 U/L. Fungsi ginjal dalam batas normal. Terdapat



peningkatan LED 61 mm/jam dan procalcitonin 1.54. Pemeriksaan anti streptolisin O (ASTO) negatif dan antibodi anti-nukelar (ANA) dalam batas normal. Pemeriksaan hapusan darah tepi menunjukkan lekositosis dengan eosinofilia.

Pemerikaan radiologi rontgen thorax dalam batas normal. Pemeriksaan elektrokardiografi menunjukkan *normal sinus rhytm.* Direncanakan biopsi pada lesi kulit, akan tetapi pasien menolak.

Berdasarkan kriteria RegiSCAR pasien mendapatkan nilai 8 (*Definite* DRESS). Sehingga pasien didiagnosis dengan DRESS. Adapun obat yang dicurigai sebagai penyebab yaitu cefadroxil.

Pasien dirawat bersama antara Departemen Pediatri dan DVE. Saran terapi dari Departemen DVE adalah menghentikan obat yang dicurigai sebagai penyebab yakni cefadroxil (cephalosporin), injeksi metilprednisolone 3 x 8 mg (dosis setara prednison 1 mg/kgbb), cetirizine 0-0-5 mg, oleum olivarum dioleskan 2 kali sehari. Departemen Pediatri memberikan terapi IVFD C1:1 500 cc/hari, 21 cc/jam, injeksi metamizole 3 x 250, per oral asam ursodeoxycolat 3 x 25 mg, vitamin A 1x200 IU, vitamin C 1x100 mg, asam folat 1 x 1 g, zinc 1 x 20 g, diet tinggi kalori tinggi protein 3 x 1 porsi dan susu 3 x 200 cc. Pasien dimonitoring keluhan subjektif, tanda-tanda vital, lesi kulit dan keseimbangan cairan.

Selama seminggu menjalani perawatan, pasien mengalami perbaikan gejala klinis. Pasien sudah tidak mengeluhkan demam. Lesi kulit sebagian besar tampak hiperpigmentasi dan beberapa skuama putih tipis diatasnya **(gambar 2)**. Hasil pemeriksaan darah rutin menunjukkan perbaikan, leukosit menurun menjadi 11.66 x 10^3 /µL dan eosinofil menjadi normal 3.0%. Pasien dipulangkan dengan *tappering off* metilprednisolone 16 mg-0-0 selama 3 hari, kemudian 12 mg-0-0 selama 3 hari, dilanjutkan 8 mg-0-0 selama 3 hari dan 4 mg-0-0 selama 3 hari lalu dihentikan.

Tabel 1. Kriteria RegiSCAR[7,10]

Gejala	Tidak	Ya	Tidak Diketahui
Demam > 38,5 C		1	
Pembesaran KGB		1	
Limfosit atipikal		1	
Eosinofilia		2 (36%)	
Keterlibatan kulit: **Minimal 2: edema, infiltrasi, purpura, skuama**		1	
Biopsi mengarah DRESS			0
Keterlibatan organ		1 (liver)	
Resolusi >=15 hari		1	
Minimal 3 pemeriksaan untuk menyingkirkan diagnosis lain	0 (Ana test& ASTO)		



Gambar 2. *Follow up* 7 hari perawatan. Terdapat perbaikan secara klinis

Pembahasan

Adverse Drug Reaction (ADR), seperti yang didefinisikan oleh *World Health Organization* (WHO), adalah respon berbahaya atau tidak diinginkan terhadap obat dalam dosis terapeutik.[2] Kulit adalah salah satu target paling umum untuk reaksi obat yang merugikan. Pada populasi anak, *cutaneous ADRs* (CADRs) merupakan tantangan diagnostik karena kasus ini dapat menyerupai penyakit kulit yang umum terlihat pada anak-anak, seperti eksantema virus, penyakit Kawasaki, dan kondisi rematik.[2] *Severe Cutaneous Adverse Reactions* (SCAR), termasuk anafilaksis, sindrom DRESS, *Stevens-Johnson syndrome* (SJS) dan *Toxic Epidermal Necrolysis* (TEN), berpotensi dapat mengancam jiwa.[3] Selain memiliki dampak signifikan pada kesehatan dan kualitas hidup anak, reaksi ini dapat sangat membatasi obat apa yang dapat diterima pasien di masa depan.[2]

Sindrom DRESS merupakan erupsi kulit exantematosa berkaitan dengan demam dan inflamasi organ dalam (hepar, ginjal dan sebagainya) menandakan reaksi yang lebih serius, sehingga merupakan salah satu SCAR.[11] Upaya untuk menamai pola reaksi obat ini dilakukan setelah pengenalan obat antikonvulsan pertama, hidantoin dan turunannya, pada tahun 1930-an. Selama bertahun-tahun, banyak istilah berbeda yang digunakan. Istilah-istilah tersebut terutama tergantung pada obat penyebab seperti *dilantin hypersensitivity, allopurinol hypersensitivity syndrome, sulfone syndrome*, dan *anti-convulsant hypersensitivity syndrome*.[12] Hingga pada pada tahun 1996, Bocquet *et al* mengusulkan istilah DRESS untuk menyederhanakan berbagai manifestasi reaksi obat tersebut dengan keterlibatan sistemik, yang akhirnya lebih banyak diterima hingga sekarang[8,10] Para ahli di Jepang menyebutnya dengan istilah *Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome* (DIHS).[10,11] Banyaknya nama untuk satu kondisi mencerminkan kesulitan dalam mendefinisikan gangguan dan memperjelas kriteria diagnostik.[8]

Insidensi sindrom DRESS jarang terjadi, dengan perkiraan kejadian 1/1000 -1/10000 kasus tiap paparan obat.[4] Literatur lain melaporkan insidensi DRESS sekitar 10/1000000.[12] Sindrom ini awalnya diperkirakan hanya terjadi pada dewasa.[2] Namun selajutnya diketahui bahwa sindrom ini dapat terjadi pada semua usia, meskipun mayoritas pasien yang dilaporkan dalam literatur adalah dewasa.[12] Kasus ini jarang didiagnosis pada anak.[5] Insiden yang lebih rendah dari sindrom DRESS di antara anak-anak dapat disebabkan bias studi atau fakta bahwa sebagian besar layanan kesehatan anak mungkin tidak menyadari entitas ini, sehingga tidak dilaporkan dalam literatur.[2]

Data epidemiologi DRESS anak belum diketahui secara pasti. Meterlle *et al* menemukan sebanyak 130 kasus DRESS anak berdasarkan pencarian literatur dari Januari 1997 sampai Maret 2019.[4] Kim *et al* melaporkan sebanyak 148 kasus DRESS anak dari hasil pencarian literatur dari tahun 1946 sampai 2017.[13] Studi lain oleh Bedouelle *et al* tahun 2021 melaporkan 49 kasus DRESS anak di Perancis yang ditemukan dari tahun 2000-2020.[5] Sedangkan studi oleh Han *et al* di Singapura, kasus DRESS pada anak dari tahun 2006-2016 dilaporkan sebanyak 10 kasus.[13] Rata-rata usia anak saat didiagnosis DRESS adalah 8 - 9.98 tahun (rentan usia 5 minggu - 18 tahun).[4,14] Pasien termuda dilaporkan adalah bayi berusia 38 hari.[2] Tidak ada predileksi gender, kasus pada anak perempuan sebanyak 44.6-55.1% dan laki-laki 49.2-55.4% kasus.[4,5,14] Di Indonesia belum tersedia data epidemiologi DRESS populasi anak. Studi di RS Sardjito Yogyakarta tahun 2016-2020 menunjukkan DRESS anak sebanyak 5 kasus.[6] Sedangkan di RSSA Malang, selama bulan Januari 2019

sampai dengan Agustus 2021 didapatkan 1 kasus DRESS pada anak laki-laki usia 10 tahun yakni pasien dalam laporan kasus ini.

Obat-obatan yang dilaporkan menjadi penyebab sindrom DRESS anak sebagaian besar (50%) adalah obat antiepilepsi terutama carbamazepine (16.2%), fenitoin (13.8%), and fenobarbital (11.5%). Penyebab kedua terbanyak (30,8%) adalah antibiotik, yang paling sering adalah vancomycin (6.9%) dan trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) (6.9%). Penyebab lain meskipun lebih jarang adalah sulfasalazine (4.6%) and NSAID (4.6%).[4] Pada kasus ini, obat yang diduga menjadi penyebab adalah antibiotik golongan chepalosporin yakni cefadroxil. Studi oleh Bedouelle *et al* tahun 2021 melaporkan 2,4% kasus DRESS anak di Perancis disebabkan oleh cefadroxil.[5] Obat ini diketahui sering menyebabkan sindrom DRESS pada pasien dewasa.[6,7] Hal tersebut sejalan dengan Litt *et al* 2016, Cefadroxil dilaporkan dapat mencetuskan sindrom DRESS.[15]

Patogenesis sindrom DRESS sampai saat ini masih belum diketahui secara pasti. Dihipotesiskan bahwa sindrom ini adalah hasil dari interaksi kompleks faktor genetik (predisposisi etnis pada orang dengan alel *human leucocyte antigen* (HLA) tertentu), respons imunologis dan kelainan pada jalur metabolisme obat (seperti defisiensi atau kelainan pada epoksida hidroksilase, enzim yang mendetoksifikasi metabolit antikonvulsan amin aromatik). Selain itu, virus juga dihipotesiskan berperan pada patogenesis sindrom ini.[7,10,12,16]

Terdapat beberapa fakta bahwa sindrom DRESS dikaitkan dengan HLA tertentu, antara lain: HLA A*31:01 (DRESS yang diinduksi antikonvulsan aromatik); HLA A*24:02 (DRESS yang diinduksi lamotrigin); HLA B*51:01, HLA B*15:13 dan CYP2C9*3 (DRESS yang diinduksi fenitoin); HLA-B*57:01 dan DRB1*01:01 dan HLAB*35:05 (DRESS yang diinduksi abacavir) dan HLA B*58:01 (DRESS yang diinduksi allopurinol); HLA C*04:01 (DRESS yang diinduksi nevirapine); HLA-B*13:01 (DRESS yang diinduksi dapson).[7,10,2,16] Selain HLA, penanda sitokrom P4502C9 telah dilaporkan terlibat dalam SCAR yang diinduksi fenitoin.[16]

Respon imunologis yang berperan pada sindrom DRESS adalah reaksi hipersensitivitas tipe lambat (tipe IV) menurut klasifikasi Gell dan Coombs.[3] Pandangan baru mengenai konsep biologi sel T dan heterogenitasnya, membagi reaksi hipersensitivitas tipe IV berdasarkan produksi sitokin, antara lain: T-helper (Th) 1 untuk tipe IVa, Th 2 untuk tipe IVb dan sel T-sitotoksik (Tc) untuk tipe IVc. Sindrom DRESS tergolong pada tipe IVb yakni peradangan dengan dominasi eosinofil akibat peningkatan produksi IL-5 oleh respons Th 2.[17]

Obat dapat bertindak sebagai antigen asing, mengikat kompleks HLA/peptida/*T-cell receptor* (TCR) dan menginduksi reaksi hipersensitivitas. Sel T mengenali antigen dalam bentuk peptida yang kecil yang disajikan oleh MHC I atau II. Ada empat hipotesis mengenai mekanisme presentasi obat yang telah diusulkan untuk menjelaskan bagaimana molekul obat kecil mungkin berinteraksi dengan HLA dan TCR dalam hipersensitivitas obat: (1) Teori hapten/ pro hapten: Obat bereaksi secara kimiawi dan mengikat seperti hapten pada ikatan sel yang lebih besar, seperti penisilin, sefalosporin. Obat yang lain tidak bereaksi secara kimiawi namun dimetabolisme menjadi senyawa reaktif (pro hapten). (2) Konsep interaksi farmakologis dengan reseptor imun *(p-i-concept)* (carbamazepine berinteraksi langsung dengan HAL B*15:02) (3) *altered peptide repertoire model* (yaitu abacavir mengikat ke saku-F dari HLA B*57:01), dan (4) *altered TCR repertoire model* (yaitu sulfametoksazol secara langsung berinteraksi dengan TCR).[10,16] Pada reaksi tipe lambat seperti sindrom DRESS, antigen obat dapat mengaktifkan keratinosit, makrofag, eosinofil, dan limfosit T spesifik.[18,19] Selanjutnya akan merangsang produkis berbagai sitokin/kemokin (yaitu TNF-α, IFN-γ, IL-2, IL4,

IL-5, TARC/CCL17 , IL-6, IL-15, dan IL-13) dan meningkatkan jumlah sel Tc.[18,19]

Selanjutnya, virus juga telah diusulkan terlibat dalam interaksi HLA/obat/TCR dan memainkan peran dalam reaksi hipersensitivitas obat, yang mewakili sumber peptida eksogen untuk presentasi obat. Sejauh ini, peran virus dalam patogenesis DRESS tidak jelas: a) reaktivasi virus dapat dipicu oleh badai sitokin sekunder untuk respon imun terhadap obat b) DRESS merupakan konsekuensi dari respon imun yang kuat terhadap reaktivasi virus awal. Sel T spesifik obat CD4+ dan CD8+ berproliferasi setelah bertemu dengan obat, tetapi juga sel T spesifik anti virus dapat diaktivasi silang oleh obat. Secara khusus, akumulasi metabolit obat toksik memicu imunosupresi sel B dengan hipogammaglobulinemia dan aktivasi ulang virus berikutnya.[10,16]

Manifestasi klinis sindrom DRESS terjadi pada rentan 3 minggu sampai 3 bulan setelah paparan obat.[7] Onset gejala pada anak-anak terjadi rata-rata dalam 22.2 – 23.8 hari (rentang 2-112 hari) setelah inisiasi obat yang dicurigai.[4,14] Manifestasi klinis yang sering dijumpai pada DRESS anak adalah ruam kulit (99,2%). Sebagian besar digambarkan sebagai morbilliform (89,2%), dapat juga berupa eksfoliatif dan eritroderma.[4,14] Ruam pada sebagian besar pasien muncul bersamaan dengan atau lebih awal dari gejala lain seperti demam.[14] Distribusi ruam kulit bersifat umum atau difus, seringkali melibatkan lebih dari 50% luas permukaan tubuh (71,7%), sedangkan kasus lainnya lebih terlokalisasi. Bila terlokalisir, ruam paling sering mengenai ekstremitas (23,6%), diikuti oleh badan (22,6%) dan wajah (16,0%).[14] Gejala lain yakni demam (96,2%), eosinofilia (90%), limfadenopati (74,6%), dan edema (59,2%). Pruritus (32,3%) adalah gejala umum, sedangkan nyeri (0,8%) jarang terjadi. Keterlibatan organ dalam yang paling sering adalah hepar dengan peningkatan enzim SGOT dan SGPT (transaminitis), tetapi tidak jarang limpa dan ginjal juga terlibat.[4]

Pada kasus ini, pasien mengalami keluhan sekitar 6 minggu setelah inisisasi obat cefadroxil. Erupsi kulit yang tampak pada pasien adalah morbiliformis berupa makula patch eritematosa yang tersebar di trunkus dan ekstremitas superior inferior serta skuama di regio fasialis. Ruam kulit ini disertai dengan rasa gatal. Manifestasi klinis lain yang dijumpai adalah demam dan limfadenopati. Keterlibatan organ dalam pada pasien ini adalah liver ditandai dengan transamintis. Pada pemerikaan laboratorium didapatkan eosinofilia dan adanya limfosit atipikal. Pemeriksaan laboratorium ini dilakukan untuk membedakan sindrom DRESS dengan reaksi alergi obat lainnya dan juga untuk mengidentifikasi keterlibatan organ dalam yang kadang bersifat asimtomatik.

Pemeriksaan biopsi kulit sebagai penunjang diagnosis DRESS anak dilakukan pada 19.6% - 26.2% kasus.[4,14] Temuan histopatologi biasanya menunjukkan gambaran yang tidak spesifik. Sampel biopsi kulit yang menggambarkan reaksi hipersensitivitas obat biasanya ditandai dengan infiltrat perivaskular atau dermatitis spongiotik dan *interface dermatitis* dengan eosinofil.[14] Tidak ada temuan khas yang dapat digunakan untuk membedakan sindrom DRESS dari erupsi obat atau gangguan peradangan kulit lainnya.[10] Pemeriksaan biopsi tidak dapat dilakukan pada kasus ini karena pasien dan keluarga menolak untuk tindakan.

Sindrom DRESS telah dicatat sebagai peniru yang hebat dari berbagai kondisi lain. Sindrom ini mungkin sering disalahartikan dengan serangkaian penyakit infeksi, reumatologi, dan hematologi.[20] Pada anak-anak, diagnosis banding semakin banyak oleh karena dua gambaran klinis yang menonjol, yakni demam dan ruam, adalah manifestasi umum dari penyakit anak lainnya, misalnya infeksi virus.[14] Pada anak-anak khususnya, sindrom DRESS memiliki ciri-ciri yang sama dengan banyak penyakit seperti penyakit

Kawasaki, *staphylococcal scalded skin syndrome*, atau *juvenile idiopathic arthritis*, mononucleosis, scarlet fever, toxic shock syndrome, erythema multiforme, pseudolymphoma, keganasan hematologi, *systemic lupus erythematosus* (SLE), *acute generalized exanthematous pustulosis* (AGEP).[5,10,20] Sebagian besar pasien memiliki diagnosis sindrom virus atau penyakit Kawasaki sebelum tegak diagnosis DRESS.[5,14] Kasus ini mayoritas akan ditegakkan oleh dermatologist (58%).[5] Kemungkinan perbedaan antara sindrom DRESS dan penyakit anak lainnya dengan gejala ruam di kulit adalah eosinofilia tidak akan terjadi pada penyakit Kawasaki atau pada sebagian besar penyakit eksantema virus.[20] Sehingga dokter harus mempertimbangkan sindrom DRESS pada sejumlah pasien anak dengan keluhan demam dan ruam yang memiliki riwayat konsumsi obat-obatan.[20]

Pasien kasus ini diperiksakan kadar ASTO dan ANA. Pemeriksaan ASTO merupakan pemeriksaan serologis untuk mengetahui antibodi terhadap streptolisin O yang di hasilkan oleh Streptococcus ß hemolyticus grup A. Kadar ASTO adalah pemeriksaan utama untuk menentukan apakah sebelumnya pernah terinfeksi oleh bakteri tersebut yang menyebabkan berbagai macam penyakit termasuk scarlet fever dan toxic shock syndrome.[21] Kadar ASTO negatif dapat menyingkirkan kedua diagnosis banding tersebut. Sedangkan kadar ANA digunakan untuk menyingkiran diagnosis banding SLE. Antibodi ini ditemukan pada pasien dengan SLE dan dianggap sebagai temuan penting dalam penegakan diagnosis SLE.[22] Sehingga diagnsosis banding SLE dapat disingkirkan pada kasus ini.

Heterogenitas klinis yang cukup besar pada DRESS mempersulit penegakan diagnosisnya. Diagnosis DRESS pada anak-anak terutama berdasarkan penilaian klinis. Dua kriteria diagnostik yang dipublikasikan untuk DRESS yakni RegiSCAR dan J-SCAR, tidak didasarkan pada penelitian yang melibatkan anak-anak. Namun sampai saat ini, penegakan diagnosis DRESS pada anak mayoritas menggunakan kriteria RegiSCAR. Kelompok RegiSCAR mengusulkan skor diagnostik berdasarkan pada gambaran klinis dan laboratorium. Sistem penilaian ini terdiri dari fitur utama sindrom DRESS antara lain: demam, limfadenopati, eosinofilia, limfosit atipikal, erupsi kulit dan biopsi yang mengarah pada DRESS, keterlibatan organ dalam, resolusi lesi ≥ 15 hari dan eksklusi penyebab lain. Masing-masing item diberikan skor -1, 0, 1, atau 2 poin. Diagnosis sindrom DRESS kemudian dibuat berdasarkan skor total: <2 poin: bukan ; 2-3 poin: *possible* ; 4-5 poin: *probable*; >5 poin: *definite*.[7,10] Skoring ini juga diterapkan pada pasien ini. Beberapa item yang ditemukan positif pada pasien adalah ruam kulit, demam, limfadenopati, eosinofilia, limfosit atipikal, keterlibatan hepar dan resolusi > 15 hari. Total RegiSCAR pasien adalah 8, sehingga dapat dikategorikan *definite* DRESS.

Tingkat mortalitas sindrom DRESS diperkirakan sekitar 10%.[4] Pada populasi anak dapat terkena dampak dengan tingkat mortalitas yang sama dengan dewasa.[9] Sehingga tatalaksana yang tepat diperlukan untuk mencegah mortalitas. Penatalaksanaan utama pada sindrom DRESS adalah segera mengenali dan menghentikan obat yang diduga menjadi penyebab.[11,12] Selain itu, obat yang dapat berinteraksi dan memperlambat eliminasi agen yang diduga menjadi penyebab juga harus segera dihentikan.[11] Beberapa ahli yang menyarankan untuk menggunakan dosis prednison 1–2 mg/kgBB/hari. Keluhan simptomatik dapat dikurangi dengan pemberian terapi simptomatik seperti antihistamin dan topikal kortikosteroid.[11] Strategi manajemen pada kasus DRESS anak serupa dengan kasus dewasa termasuk penghentian agen penyebab dalam semua kasus dan pemberian steroid (prednison/ prednisolone dan metilprednisolon). Tatalaksana lain yang dilaporkan diberikan pada kasus DRESS anak adalah

imunoglobulin intravena (IVIG), obat antihistamin, topikal kortikosteroid, terapi plasma.[4,14] Pada perkembangan lesi, akan terjadi deskuamasi kulit pada fase resolusi.[10] Tatalaksana kasus adalah metilprednisolon yang awalnya diberikan secara intravena dengan dosis 3 x 8 mg lalu diganti per oral dengan *tappering off* dosis saat pasien dipulangkan. Pasien mengalami perbaikan klinis dengan lesi kulit yang menjadi lebih hiperpigmentasi disertai deskuamasi kulit.

Daftar Pustaka

1. Martínez-Cabriales SA, Rodríguez-Bolaños F, Shear NH. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DReSS): how far have we come?. *American journal of clinical dermatology*. 2019 Apr 1;20(2):217-36.
2. Nguyen E, Gabel CK, Yu J. Pediatric drug eruptions. *Clinics in Dermatology*. 2020 Nov 1;38(6):629-40.
3. Setyowatie, L. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. In Setyowatie, L., Yuniaswan AP., Prawitasari, S., Ekasari DP., Sugiman T. *Adverse Cutaneous Drug Reaction: Caveats & Essensial Practices*. Malang. 2018 Jan. 44-55.
4. Metterle L, Hatch L, Seminario-Vidal L. Pediatric drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A systematic review of the literature. *Pediatric dermatology*. 2020 Jan;37(1):124-9.
5. Bedouelle E, Said BB, Tetart F, Milpied B, Welfringer-Morin A, Maruani A, Catteau B, Dezoteux F, Staumont-Sallé D, Mazereeuw-Hautier J, Abasq C. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): Series of 49 French pediatric cases. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021 Jul 29.
6. Febriana, SA. *Adverse Cutaneous Drug Reactions (ACDRs) in Sardjito General Hospital*. Departemen Dermatologi dan Venereologi. Universitas Gadjah Mada 2021.
7. Shanoj KC, Joseph S, Shenoy P. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome. *Indian Journal of Rheumatology*. 2019 Dec 1;14(5):59.
8. De A, Rajagopalan M, Sarda A, Das S, Biswas P. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: an update and review of recent literature. *Indian Journal of Dermatology*. 2018 Jan;63(1):30.
9. Taweesedt PT, Nordstrom CW, Stoeckel J, Dumic I. Pulmonary manifestations of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a systematic review. *BioMed research international*. 2019 Sep 24;2019.
10. Cho YT, Yang CW, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an interplay among drugs, viruses, and immune system. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017 Jun;18(6):1243.
11. Heelan K, Sibbald C., Shear NH. Cutaneous Reactions to Drugs. In: Kang S., Amagai M., Bruckner A.L., Enk A.H., Margolis D.J., McMichael A.J., Orringer J.S., editor. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* edisi ke 9. New York : McGraw-Hill. 2019. 749-764
12. Cardones AR. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *Clinics in Dermatology*. 2020 Nov 1;38(6):702-11.
13. Kim GY, Anderson KR, Davis DM, Hand JL, Tollefson MM. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in the pediatric population: A systematic review of the literature. *Journal*

of the American Academy of Dermatology. 2020 Nov 1;83(5):1323-30.

14. Han XD, Koh MJ, Wong SM. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms in a cohort of Asian children. *Pediatric dermatology*. 2019 May;36(3):324-9.

15. Litt, JZ, Shear N. Litt's Drug Eruption And Reaction Manual Edisi ke 22. New York: CRC Press, 2016.72

16. Francesca M, Carlo C, Silvia C, Paolo B, Lucia L, Fabrizio F, Fabio C, Roberto B, Giuseppe C, Francesca S, Elio N. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in children. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*. 2019;90(Suppl 3):66.

17. Febriana, SA. Clinical Epidemiology and Current Understanding of Adverse Cutaneous Drug Reactions. In Setyowatie, L., Yuniaswan AP., Prawitasari, S., Ekasari DP., Sugiman T. *Adverse Cutaneous Drug Reaction: Caveats & Essensial Practices*. Malang. 2018 Jan. 1-14.

18. Prylińska M, Dworakowska-Kicińska M, Krogulska A. Dress Syndrome In 7-Year-Old Male Child–Case Report. *Journal of Mother and Child*. 2021 Jan 12.

19. Chen CB, Abe R, Pan RY, et al. An updated review of the molecular mechanisms in drug hypersensitivity. *J Immunol Res*. 2018;13: 6431694.

20. Corneli HM. DRESS syndrome: drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Pediatric emergency care*. 2017 Jul 1;33(7):499-502.

21. Aprilianti S , Fusvita A , Setiawan A. Pemeriksaan Anti Streptolisin O (Asto) Sebagai Penanda Infeksi Streptococcus B Hematoliticus Di Rsud Kota Kendari Dan Rsud Bahteramas. *Jurnal Medika Udayana*. 2019 Desember; 8(12):1-5.

22. Pisetsky DS, Bossuyt X, Meroni PL. ANA as an entry criterion for the classification of SLE. Autoimmunity reviews. 2019 Dec 1;18(12):102400