



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

Kasus drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) dengan komplikasi ensefalopati hepatic

Firda Fakhrena^{1,2*}, Ida Ayu Niki Ashrita^{1,3}, Lina Damayanti¹

ABSTRACT

Background: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) is a drug-induced hypersensitivity condition characterized by fever, facial edema, lymphadenopathy, morbilliform rash, and associated organ involvement. The condition is potentially life-threatening, with a mortality rate approximately 10%. We report the first case of DRESS in our hospital induced by anti-tuberculosis drugs with a prognosis resulting in death. This case aims to illustrate the spectrum of diseases that can result in death.

Case: A 31-year-old female was diagnosed with glandular tuberculosis (TB) and treated with first-line anti-tuberculosis drugs. After six weeks of treatment, red spots spread to almost the entire body, accompanied by fever and yellowing of the eyes. Physical examination showed fever, icteric sclera, and dermatologic status showed generalized maculopapular erythema in the fascial region, anterior and posterior thoracoabdominal,

and upper and lower extremities. Laboratory examinations revealed elevated liver function, total bilirubin, recombinant bilirubin, and eosinophilia. The patient was diagnosed as a "definitive" DRESS according to regiSCAR criteria with a score of 6. The patient was treated with intravenous corticosteroids equivalent to prednisolone 0.8-1 mg/kg body weight (BW)/day. Still, the patient died after three days of treatment due to hepatic encephalopathy (alanine transaminase/ALT increased more than 10 times).

Conclusion: The most frequent cause of death in DRESS is widespread hepatic necrosis, leading to severe hepatic failure with encephalopathy and elevated ALT, as in this patient. It is essential to recognize the clinical manifestations of this reaction to make a timely diagnosis and provide appropriate treatment to avoid further organ damage.

Keywords: Anti-tuberculosis drugs, DRESS, hepatic encephalopathy, RegiSCAR.

Cite This Article: Fakhrena, F., Ashrita, I.A.N., Damayanti, L. 2024. Kasus drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) dengan komplikasi ensefalopati hepatic. *Intisari Sains Medis* 15(1): 64-67. DOI: 10.15562/ism.v15i1.1895

ABSTRAK

Latar belakang: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) adalah kondisi hipersensitivitas akibat obat yang ditandai dengan demam, edema wajah, limfadenopati, ruam morbiliformis, dan keterlibatan organ terkait. Kondisi ini potensial mengancam jiwa, dengan tingkat kematian sekitar 10%. Kami melaporkan sebuah kasus pertama DRESS di rumah sakit kami yang diinduksi oleh obat antituberkulosis dengan prognosis yang mengakibatkan kematian. Kasus ini bertujuan untuk memberikan gambaran spektrum penyakit yang dapat mengakibatkan kematian.

Kasus: Perempuan, 31 tahun, dengan diagnosis tuberkulosis (TB) kelenjar dan mendapatkan terapi dengan obat antituberkulosis (OAT) lini pertama. Setelah 6 minggu pengobatan, muncul bercak merah menyebar ke hampir seluruh tubuh, disertai dengan demam dan mata menguning. Dari hasil pemeriksaan

fisik didapatkan febris, sklera ikterik, status dermatologis didapatkan makulopapular eritema generalisata pada regio fasialis, torakoabdominalis anterior dan posterior, serta ekstremitas atas dan ekstremitas bawah. Pemeriksaan laboratorium didapatkan peningkatan fungsi hati, peningkatan bilirubin total, bilirubin direk, dan eosinofilia. Pasien ini terdiagnosis sebagai "definitif" DRESS sesuai kriteria regiSCAR dengan skor 6. Terapi pasien diberikan kortikosteroid intravena setara dengan prednisolon 0,8-1 mg/kg berat badan (BB)/hari namun pasien meninggal dunia setelah 3 hari perawatan yang disebabkan oleh ensefalopati hepaticum (alanine transaminase/ALT meningkat lebih dari 10 kali).

Simpulan: Penyebab kematian paling sering pada DRESS adalah nekrosis hepar yang meluas dan menyebabkan kegagalan hepar berat dengan ensefalopati dan ALT yang meningkat seperti pada

¹Departemen Dermatologi dan Venereologi, Rumah Sakit Dustira, Cimahi, Jawa Barat, Indonesia;

²Fakultas Kedokteran Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah, Tangerang Selatan, Banten, Indonesia;

³Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Bali, Indonesia.

*Korespondensi:

Firda Fakhrena;

Departemen Dermatologi dan Venereologi, Rumah Sakit Dustira, Cimahi, Jawa Barat, Indonesia; fakhrena12@gmail.com

Diterima: 10-11-2023

Disetujui: 13-01-2024

Diterbitkan: 08-02-2024

pasien ini. Penting untuk mengenali manifestasi klinis dari reaksi ini agar dapat melakukan diagnosis yang tepat waktu dan memberikan perawatan yang sesuai guna menghindari kerusakan organ lebih lanjut.

Kata kunci: DRESS, ensefalopati hepatikum, obat antituberkulosis, RegiSCAR.

Sitasi Artikel ini: Fakhrena, F., Ashrita, I.A.N., Damayanti, L. 2024. Kasus *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS) dengan komplikasi ensefalopati hepatik. *Intisari Sains Medis* 15(1): 64-67. DOI: 10.15562/ism.v15i1.1895

PENDAHULUAN

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) adalah kondisi akibat hipersensitivitas obat yang ditandai dengan demam, edema wajah, limfadenopati, ruam morbiliform, dan adanya keterlibatan organ. Selain manifestasi klinis, pemeriksaan laboratorium dapat menunjukkan adanya leukositosis, limfosit atipikal, eosinofilia, serta perubahan pada fungsi hati dan ginjal. Insiden DRESS bervariasi tergantung pada jenis obat yang digunakan dan status kekebalan tubuh pasien.¹ Beberapa obat yang paling sering dikaitkan dengan DRESS adalah antiepilepsi, antibiotik, antituberkulosis, dan *non-steroid anti-inflammatory drugs* (NSAID).² Diagnosis DRESS dapat sulit ditegakkan karena seringkali terlambat terdiagnosis.¹ Kriteria diagnostik yang diusulkan oleh RegiSCAR dapat membantu menegakkan diagnosis dengan menggunakan sistem skor berdasarkan temuan klinis dan laboratorium. Kondisi ini potensial mengancam jiwa, dengan tingkat kematian sekitar 10%.¹ Kami melaporkan sebuah kasus pertama DRESS di rumah sakit kami, seorang perempuan, 31 tahun dengan sindroma DRESS yang diinduksi oleh obat yang dicurigai yaitu antituberkulosis yang mengakibatkan kematian. Kasus ini diharapkan dapat memberikan pemahaman mengenai spektrum DRESS yang dapat mengakibatkan kematian akibat kondisi ensefalopati herpetikum.

DESKRIPSI KASUS

Perempuan, 31 tahun, dengan diagnosis TB kelenjar, sudah mendapatkan terapi OAT dengan isoniazid, rifampisin, pirazinamid dan etambutol (RHZE). Setelah 6 minggu pengobatan OAT, pasien mengeluhkan terdapat bercak merah

di perut yang terasa gatal, kemudian bercak menyebar ke wajah, badan, kedua ekstremitas atas dan bawah, yang disertai dengan demam tinggi dan nyeri perut, sehingga pasien datang ke Instalasi Gawat Darurat (IGD). Bercak merah terasa panas dan gatal, hingga mengganggu tidur. Bercak merah disertai demam, mual muntah, mata kuning dan nyeri perut. Dari hasil pemeriksaan fisik didapatkan kesadaran kompos mentis (*Glasgow Coma Scale/GCS* E4M6V5), demam (38°C), sklera ikterik, dan hepatomegali. Status dermatologis didapatkan makulopapular eritema generalisata pada regio fasialis, torakoabdominalis anterior dan posterior, serta ekstremitas atas dan ekstremitas bawah (*Gambar 1*). Dari hasil pemeriksaan laboratorium didapatkan peningkatan fungsi hati (*alanine transaminase* 1019 U/l dan *aspartate aminotransferase* 1332 U/l), peningkatan bilirubin total (23,43 mg/dl) dan bilirubin direk (12,79 mg/dl) serta hitung jenis leukosit di dapatkan eosinofilia (21,3%). Pasien didiagnosis dengan definitif DRESS (kriteria RegiSCAR: 6) dan OAT dicurigai sebagai penyebabnya. Pasien mendapatkan terapi deksametason 10 mg tiap 12 jam intravena, setirizin 10 mg tiap 24 jam intraoral, dan kombinasi oleum olivarum + deksametason 20 mg tiap 12 jam topikal.

Follow-up dua hari pasca rawat inap, kesadaran pasien mulai menurun (*GCS* E1M4V2) dan delirium. Status dermatologis didapatkan ruam makulopapular dengan adanya perubahan warna merah keunguan, ruam tidak bertambah, dan terjadi deskuamasi di beberapa regio tubuh. Dua hari kemudian pasien dipindahkan ke ruang intensif karena kesadaran semakin menurun dan dilakukan intubasi. Pada pemeriksaan dua hari pasca dirawat di ruang intensif pasien mengalami kejang, dan keesokan harinya pasien dinyatakan meninggal dunia.

DISKUSI

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms biasanya dimulai dengan gejala prodromal seperti, malaise, gatal, demam (antara 38-40°C), kemudian disusul oleh timbulnya manifestasi kulit untuk beberapa hari sampai beberapa minggu.³ Pada pasien ini didapatkan lesi ruam kulit di seluruh tubuh disertai dengan demam setelah mengonsumsi obat OAT yang menimbulkan kecurigaan erupsi obat dengan keterlibatan sistemik akibat OAT.

Keterlibatan kulit pada sindroma DRESS biasanya dimulai dengan ruam morbilliform yang gatal.⁴ Keterlibatan mukosa dapat ditemui pada 50% pasien dengan DRESS.⁵ Eosinofilia terjadi pada 60-70% kasus DRESS dan biasanya baru muncul setelah 1-2 minggu sejak konsumsi obat yang dicurigai dan bahkan baru muncul saat enzim liver kembali normal.⁶ Pada pasien ini, ruam muncul pada wajah, batang tubuh dan menyebar secara sentripetal. Namun, tidak ada keterlibatan mukosa pada pasien ini. Dari pemeriksaan laboratorium pada pasien ini didapatkan anemia reaktif (Hb 11 gr/dl), leukopenia terjadi pada hari ke-2 perawatan serta eosinofilia (21,3%).

hingga 90% pasien DRESS memiliki keterlibatan setidaknya 1 organ.⁶ Hepar adalah organ yang paling banyak terlibat (60-80% kasus) dengan tanda dan gejala ikterik maupun *jaundice*.⁷ Pada pasien ini ditemukan peningkatan enzim transaminase dan ikterik pada sklera pasien. Pasien ini terdiagnosis sebagai "kasus definitif DRESS" dengan skor 6. Pada pasien ini didapatkan demam (skor 0), hipereosinofilia (21,3%) (skor +2), ruam kulit >50% permukaan tubuh (skor +1), gangguan fungsi hati (skor +1), gejala dari organ paru (skor +1) dan kegagalan organ lain yaitu ensefalopati hepatikum (skor +1).



Gambar 1. Manifestasi klinis menunjukkan sklera ikterik (A) dan eritema makulopapular generalisata (B-E).

Peningkatan enzim hati yang terjadi pada DRESS biasanya ringan dan transien.⁸ Penyebab kematian paling sering dan terjadi pada pasien DRESS adalah nekrosis hepar yang meluas dan menyebabkan kegagalan hepar berat dengan ensefalopati dan ALT lebih dari 10 kali diatas normal.^{1,8,9} Pada pasien ini, peningkatan enzim hati meningkat lebih dari 30 kali diatas normal dan terus menetap walau sudah mendapat pengobatan hingga pasien ini meninggal.

Ensefalopati merupakan salah satu manifestasi neurologis yang terjadi dalam kasus ini. Salah satu gejala yang terjadi adalah kejang yang terjadi pada hari ke-3 perawatan di ruang *intensive care unit* (ICU). Namun hal ini terjadi sangat cepat, sedangkan gejala neurologis pada pasien dengan DRESS biasanya baru terjadi 2-4 minggu setelah onset awal terjadinya DRESS dan berkaitan dengan adanya reaktivasi HHV-6. Hal ini dikarenakan peningkatan enzim hati meningkat lebih dari 30 kali diatas normal dan terus berlangsung sehingga menyebabkan kegagalan organ.^{1,8,9}

Sindroma DRESS harus dibedakan dengan penyakit erupsi obat lainnya seperti ruam makulopapular, yaitu pada ruam makulopapular tidak didapatkan

keterlibatan sistemik dan tidak ditemukan peningkatan eosinofil.⁸⁻¹⁰ Pada pasien ini belum dapat bisa dilakukan pemeriksaan histopatologi dan identifikasi obat penyebab. Pasien mendapatkan terapi deksametason 10 mg tiap 12 jam intravena setara, setirizin 10 mg tiap 24 jam intraoral, dan racikan oleum olivarium + deksametason 20 mg topikal. Langkah pengobatan awal yang dilakukan diantaranya: 1) menghentikan kecurigaan obat penyebab; 2) evaluasi gejala dan pengobatan dengan melakukan perawatan bersama dengan bagian penyakit dalam dan saraf; 3) pengobatan simptomatik yaitu kortikosteroid, antipiretik, antihistamin, emolien, dan steroid topikal; dan 4) menghindari obat golongan NSAID dan antibiotik^{1,3,9-12} yang telah dilakukan pada pasien walaupun dengan prognosis yang buruk.

Selanjutnya, setelah dilakukan pemeriksaan fisik dan laboratorium, didapatkan pada kasus ini merupakan kasus sindroma DRESS berat, ditandai dengan adanya keterlibatan organ hepar berat (transaminitis dan hiperbilirubinemia). Setelah pemberian kortikosteroid telah diberikan, satu hari pengobatan ruam makulopapular mengalami perbaikan

dengan adanya perubahan warna menjadi merah keunguan, deskuamasi, dan tidak adanya lesi baru yang timbul. Namun, kerusakan organ hepar pada pasien sudah sangat berat, sehingga terjadi ensefalopati hepatikum dan akhirnya pasien meninggal dunia.

SIMPULAN

Reaksi hipersensitivitas tipe lambat seperti DRESS adalah kondisi klinis yang terkait dengan obat-obatan dan sering terjadi pada individu dengan kecenderungan genetik. Penting untuk mengenali manifestasi klinis dari reaksi ini agar dapat melakukan diagnosis yang tepat waktu dan memberikan perawatan yang sesuai guna menghindari kerusakan organ tertentu. Angka kematian yang disebabkan oleh DRESS sekitar 10% dengan penyebab kematian paling sering akibat nekrosis hepar yang meluas dan menyebabkan kegagalan hepar berat dengan tanda transaminitis dan ensefalopati. Klinisi perlu mengetahui sindroma penyakit ini dengan perjalanan klinis dan pilihan pengobatan yang digunakan agar dapat menurunkan mortalitas. Selain itu, mengidentifikasi penyebab reaksi ini sangat penting karena akan mempengaruhi tes diagnostik dan langkah-langkah yang harus dihindari kedepannya.

PERSETUJUAN PASIEN

Keluarga pasien (suami) dan pasien telah menyetujui dan menandatangani *informed consent* untuk memberikan informasi medis dan gambaran klinis pasien untuk kepentingan pendidikan dan publikasi ilmiah.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada konflik kepentingan antar penulis terkait publikasi artikel ini.

PENDANAAN

Tidak ada.

KONTRIBUSI PENULIS

Penulis FF, IAMNPA dan LD berkontribusi dalam pemeriksaan, *follow-up*, konstruksi *manuscript*, dan penelusuran referensi.

Penulis FF berkontribusi dalam publikasi artikel.

DAFTAR PUSTAKA

- Bahçeci S, Can D. Dress syndrome. *Asthma Allergy Immunol.* 2020;18(1):1–9. DOI: [10.21911/AAI.444](https://doi.org/10.21911/AAI.444)
- Calle AM, Aguirre N, Ardila JC, Cardona Villa R. DRESS syndrome: A literature review and treatment algorithm. *World Allergy Organ J.* 2023;16(3):1–12. DOI: [10.1016/j.waojou.2022.100673](https://doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100673)
- Stirton H, Shear N, Dodiuk-Gad R. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)/Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS)—Readdressing the DRESS. *Biomedicines.* 2022;10:1–22. DOI: doi.org/10.3390/biomedicines10050999
- Hama N, Abe R, Gibson A, Phillips EJ. Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS)/Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): Clinical Features and Pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(5):1155–1167.e5. DOI: [10.1016/j.jaip.2022.02.004](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.02.004)
- Ramirez GA, Ripa M, Burastero S, Benanti G, Bagnasco D, Nannipieri S, et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): Focus on the Pathophysiological and Diagnostic Role of Viruses. *Microorganisms.* 2023;11(2):1–33. DOI: [10.3390/microorganisms11020346](https://doi.org/10.3390/microorganisms11020346)
- Mendes MFL, Fernandes DS, Brandão I. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS Syndrome). *Acta Medica Cordoba.* 2023;66(1):28–31. DOI: [10.14712/18059694.2023.12](https://doi.org/10.14712/18059694.2023.12)
- Sasidharanpillai S, Ajithkumar K, Jishna P, Khander A, Anagha K, Binitha M, et al. RegiSCAR DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) Validation Scoring System and Japanese Consensus Group Criteria for Atypical Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): A Comparative Analysis. *Indian Dermatol Online J.* 2022;13:40–5. DOI: [10.4103/idoj.idoj_196_21](https://doi.org/10.4103/idoj.idoj_196_21)
- 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(7):588–97. DOI: [10.1016/j.amjmed.2011.01.017](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.01.017)
- Permatasari A, Soegiaro G. Management of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome in a female Indonesian with pulmonary tuberculosis: A rare case report. *Ann Med Surg.* 2022;81(2022):1–4. DOI: [10.1016/j.amsu.2022.104512](https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104512)
- Jindal R, Chugh R, Chauhan P, Shirazi N, Bisht Y. Histopathological Characterization of Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) and Comparison with Maculopapular Drug Rash (MPDR). *Indian Dermatol Online J.* 2022;13:32–9. DOI: [10.4103/idoj.idoj_452_21](https://doi.org/10.4103/idoj.idoj_452_21)
- Lafkih mohammed amine, Mimouni H, Azizi M, Abderrahim EK, Maarad M, Houssam B, et al. A fatal presentation of DRESS syndrome with multiple visceral failure mimicking septic shock. *Ann Med Surg.* 2022;79(May):1–3. DOI: [10.1016/j.amsu.2022.104110](https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104110)
- Miyagawa F, Asada H. Current perspective regarding the immunopathogenesis of drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (Dihs/dress). *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1–13. DOI: [10.3390/ijms22042147](https://doi.org/10.3390/ijms22042147)



This work is licensed under a Creative Commons Attribution