



Diagnosis Eksantema Akibat Infeksi

Hari Darmawan, Rusmawardiana

Departemen/Bagian Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/ Rumah Sakit Umum Pusat Dr.Moh. Hoesin, Palembang, Indonesia

ABSTRAK

Eksantema merupakan manifestasi erupsi kulit makulopapular eritem difus disebabkan virus atau bakteri. Erupsi kulit terjadi karena kerusakan sel akibat mikroorganisme, toksin, dan respons imun pejamu. Morbili, rubella, roseola, demam skarlatina, dan *hand-foot and mouth disease* (HFMD) adalah lima penyakit eksantema terbanyak. Kelainan ini sering sulit dibedakan satu sama lain dan dengan erupsi obat tipe makulopapular. Diagnosis berdasarkan anamnesis, gejala prodromal, gambaran erupsi kulit, dan manifestasi klinis khas. Pemeriksaan laboratorik dan serologik membantu diagnosis. Sebagian besar eksantema bersifat *self-limiting* sehingga terapi hanya suportif.

Kata kunci: Eksantema, erupsi, makulopapular

ABSTRACT

Exanthema is maculopapular skin eruption of diffuse erythematous caused by viral or bacteria. Skin eruptions occur due to cell damage caused by microorganisms, toxin, and host immune response. Morbili, rubella, roseola, scarlet fever, and hand-foot and mouth disease (HFMD) are the five most common exanthema diseases. The disease is difficult to distinguish from each other and with drug eruption. Diagnosis is based on history, prodromal symptoms, skin eruption, and typical clinical manifestation. Laboratory and serologic examinations help establish diagnosis. Most exanthemas are self-limiting and only need supportive therapy. **Hari Darmawan, Rusmawardiana. Diagnosis of Exanthema Caused by Infection**

Keywords: Eruption, exanthema, maculopapular

PENDAHULUAN

Eksantema merupakan erupsi kulit makulopapular eritem yang timbul sebagai tanda infeksi akut mikroorganisme.¹ Mekanisme eksantema kulit disebabkan dua hal. Pertama, invasi mikroorganisme yang menghasilkan respons imun antara agen dan sistem imun alami, imun seluler, dan humoral, sehingga menyebabkan kerusakan sel. Kedua, penyebaran toksin mikroorganisme melalui darah sehingga menimbulkan manifestasi di kulit (bakteremia atau viremia).¹⁻³

Penyebab eksantema sebagian besar adalah virus dengan manifestasi kulit serupa. Kelainan ini sering sulit dibedakan satu sama lain dan dengan erupsi obat tipe makulopapular (*morbiliform drug eruption*).^{4,5} Walaupun mirip, setiap penyakit eksantema memiliki karakteristik khusus, sehingga dapat dibedakan melalui anamnesis, gejala prodromal, gambaran erupsi kulit, dan manifestasi klinis khas.^{2,3}

Morbili (*rubeola/campak/measles*), rubella (*campak Jerman/German measles*), demam skarlatina (*scarlet fever*), roseola infantum (eksantema subitum), dan *hand-foot and mouth disease* (HFMD/flu Singapura) adalah lima penyakit eksantema terbanyak di dunia.^{4,6} Jumlah pasien rawat jalan dengan diagnosis penyakit eksantema di Divisi Dermatologi Infeksi Poliklinik RS Dr. Moh Hoesin Palembang dari Januari 2012-Oktobre 2018 tercatat 32 kasus.

Tinjauan pustaka ini membahas manifestasi klinis dan diagnosis banding penyakit eksantema. Diagnosis awal yang tepat penting untuk tatalaksana dan mencegah komplikasi lanjut.

MORBILI (RUBEOLA/CAMPAK/MEASLES)

Morbili merupakan penyakit eksantema akut disebabkan virus RNA, genus *morbilivirus*, famili *paramyxoviridae*. Virus campak berukuran 100-250 nm, mengandung inti RNA tunggal diselubungi lapisan pelindung lipid

dan memiliki 6 struktur protein utama.⁵

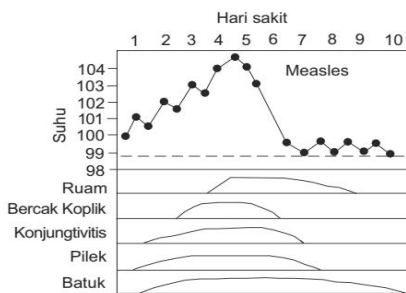
Imunitas seluler dan humoral berperan penting untuk mengontrol infeksi virus morbili. Respons imunitas humoral mengontrol replikasi virus dan memberikan proteksi antibodi, sedangkan imunitas seluler mengeliminasi sel-sel terinfeksi. Imunosupresi sementara terjadi selama viremia menyebabkan hipersensitivitas tipe lambat.^{7,8} Proses ini menciptakan imunitas jangka panjang terhadap morbili, diduga karena adanya respons sel *T helper* terhadap virus.^{8,9}

Penyebaran infeksi terjadi jika pasien terhirup *droplet* infeksius di udara. Virus masuk melalui saluran pernapasan dan melekat di sel-sel epitel saluran napas kemudian bereplikasi dan menyebar ke kelenjar limfe regional.^{10,11} Setelah viremia primer, replikasi dan multiplikasi virus tidak hanya terjadi di sel epitel saluran napas namun juga di sel endotelial, monosit, dan makrofag.¹⁰ Pada hari ke-5 sampai ke-7 infeksi,



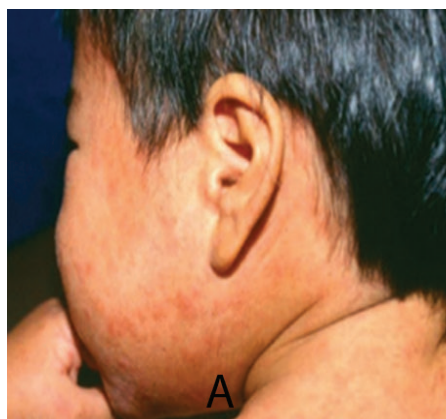
terjadi viremia sekunder di seluruh tubuh terutama di kulit dan saluran pernapasan. Masa inkubasi berlangsung kisaran 8-12 hari.¹¹

Gejala prodromal selama 3 hari (kisaran 2-4 hari), ditandai demam tinggi mencapai 39,5°C ± 1,1°C. Selain demam, dapat timbul gejala malaise, coryza, konjungtivitis, dan batuk (Gambar 1). Konjungtivitis dapat disertai lakrimasi dan fotofobia.²



Gambar 1. Manifestasi klinis morbili³

Eksantema makulopapular timbul pada hari ke 3-4 dengan pola penyebaran sentrifugal dimulai dari retroaurikular menyebar ke wajah, leher, dada, dan ekstremitas (Gambar 2A).³ Erupsi berupa makula atau papul merah kecoklatan batas tegas, diskret hingga konfluen, tidak pruritus, kadang disertai purpura (Gambar 2B). Bercak menghilang disertai hiperpigmentasi kecoklatan dan deskuamasi ringan setelah 7-10 hari. Tanda patognomonik enantema mukosa bukal posterior di dekat gigi geraham (molar) berupa bercak Koplik (Koplik spots) muncul pada hari ke-2 atau ke-3 demam (Gambar 2C). Bercak berupa noda putih keabuan tidak teratur dengan dasar eritematosa. Koplik spots hanya timbul dalam 12 jam sehingga sulit terdeteksi dan luput saat pemeriksaan klinis.²



Gambar 2. A-B. Manifestasi kutaneus morbili C. Bercak Koplik²

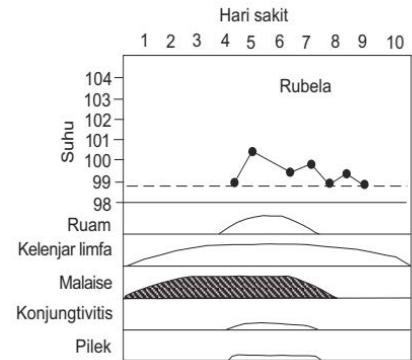
RUBELLA (CAMPAK JERMAN/GERMAN MEASLES)

Rubella disebabkan virus RNA, genus *rubivirus*, famili *togaviridae*. Virus rubella memiliki 3 protein struktural utama, yaitu 2 *glycoprotein envelope* dan 1 protein nukleokapsid. Badan virus terdiri atas dua subunit struktur besar, satu berkaitan dengan *envelope* virus dan yang lain dengan *nucleoprotein core*.⁵

Transmisi virus terjadi melalui kontak langsung atau *droplet* sistem pernapasan dan mengalami replikasi di nasofaring dan kelenjar limfe. Viremia terjadi pada hari ke 5-7. Masa inkubasi 14-21 hari.² Pada kebanyakan individu, infeksi rubella menciptakan imunitas seumur hidup.¹²

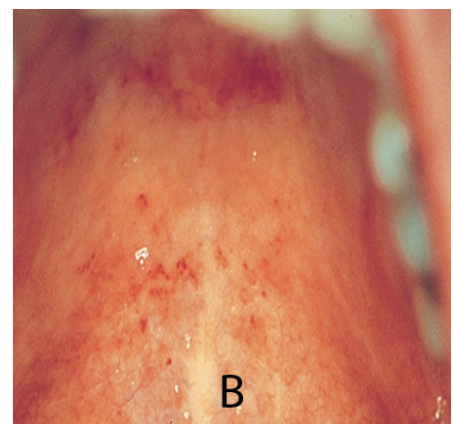
Rubella umumnya tidak diawali gejala prodromal spesifik seperti morbili. Masa prodromal 1-5 hari ditandai dengan demam kisaran 38-38,7°C,² malaise, anoreksia, konjungtivitis ringan, coryza, nyeri tenggorok, dan batuk (Gambar 3). Demam muncul dan hilang bersamaan dengan ruam kulit.

Limfadenopati generalisata lebih sering pada nodus limfatikus suboksipital, servikal, dan retroaurikular.^{12,13}

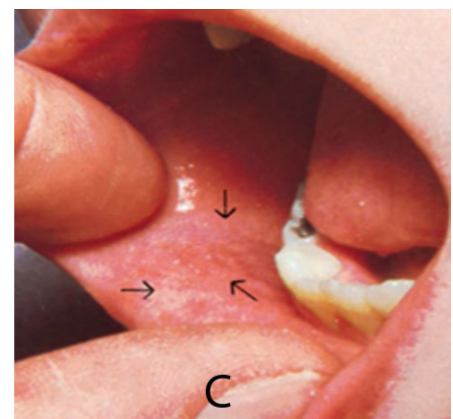
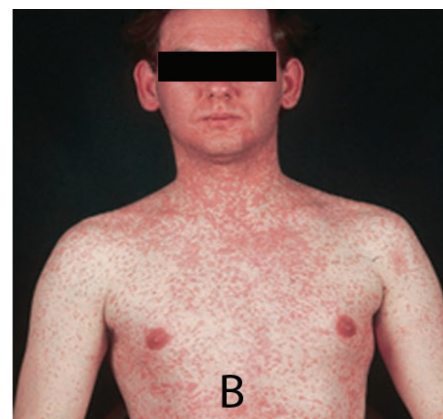


Gambar 3. Manifestasi klinis rubella³

Eksantema rubella berupa makula dan papul merah muda, mulai timbul di wajah, menyebar cepat ke leher, dada, dan ekstremitas dalam 1-3 hari (Gambar 4A). Ruam pada akhir hari pertama mulai merata di badan kemudian pada hari ke-2 ruam di



Gambar 4. A. Manifestasi kutaneus rubella B. Bercak Forchheimer²





wajah mulai menghilang; pada hari ke-3 ruam tampak lebih jelas di ekstremitas sedangkan di tempat lain mulai menghilang.¹² Bercak ini jarang bergabung sehingga terlihat sebagai makula-papul diskret ukuran milier. Enantema pada rubella (Forchheimer spots) berupa bercak *pinpoint* atau lebih besar, merah muda, di palatum mole sampai uvula (**Gambar 4B**). Forchheimer spots ditemukan pada gejala prodromal sampai satu hari timbul ruam. Tanda ini bukan patognomonik pada rubella karena dapat ditemukan pada morbili atau demam skarlatina.^{2,6}

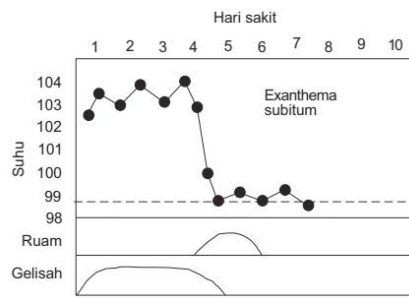
ROSEOLA INFANTUM (EKSANTEMA SUBITUM)

Roseola infantum atau eksantema subitum merupakan penyakit eksantema virus dari genus *roseolavirus* dan famili *herpesviridae*. Virus roseola berukuran 185-200 nm dan merupakan virus DNA *double helix* dengan kapsul ikosahedral. *Human herpes virus tipe-6* (HHV-6) merupakan 80-92% etiologi penyakit ini dan sisanya HHV-7. Virus ini menginfeksi dan replikasi dalam sel limfosit T.¹⁴

Infeksi primer tidak selalu disertai gejala prodromal. Jumlah virus dalam darah berhubungan langsung dengan respons imun kompleks yang merupakan induksi sitokin (interferon α dan γ , IL-1 β , TNF- α), respons antibodi, dan aktivitas sel T.¹ Akhir viremia primer ditandai dengan demam turun dan muncul ruam.³

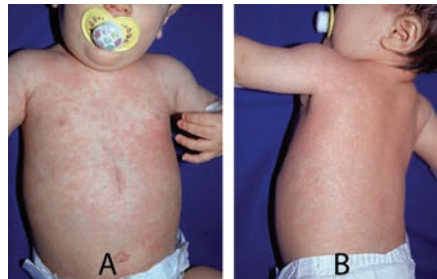
Roseola infantum paling banyak ditemukan dalam 2 tahun pertama kehidupan. Transmisi infeksi HHV-6 dan HHV-7 belum jelas. Infeksi virus umum terjadi pada bayi secara horizontal dari orang yang kontak dekat.³ Adanya DNA HHV-6 dalam saliva dan kelenjar liur menandakan virus ini dapat menyebar horizontal dari satu individu ke individu lain melalui sekret oral. Virus ini juga diduga menyebar vertikal dari ibu ke bayi secara transplasenta dengan ditemukan DNA virus dalam sekret serviks uteri.²

Perjalanan penyakit dimulai dengan demam tinggi mendadak 40-40,6°C, disertai iritabilitas, anoreksia, *coryza*, konjungtivitis, dan batuk (**Gambar 5**). Demam menetap 3-5 hari, turun mendadak ke suhu normal disertai timbul ruam. Pasien dapat mengalami limfadenopati servikal namun tidak generalisata seperti rubella.^{2,15}



Gambar 5. Manifestasi klinis roseola infantum³

Ruam pertama kali muncul di dada dan punggung kemudian menyebar ke wajah, leher, dan ekstremitas. Lesi berbentuk *rubella-like eruption* ukuran milier 1-3 mm dan diskret. Eksantema jarang menetap lebih dari 1 hari dan menghilang tanpa disertai deskuamasi dan pigmentasi.^{3,15}



Gambar 6. A-B. Manifestasi kutaneus roseola infantum²

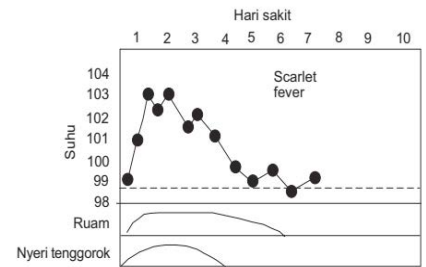
DEMAM SKARLATINA (SCARLET FEVER)

Penyebab demam skarlatina adalah *Streptococcus- β haemolyticus group A*, terutama *Streptococcus pyogenes*. Streptokokus menghasilkan toksin, enzim, dan hemolisin.¹⁶ Lebih dari 20 antigen ekstraseluler dilepaskan oleh bakteri ini. Eksotoksin pirogenik menimbulkan ruam pada demam skarlatina dan menyebabkan syok toksik. Pengeluaran eksotoksin piogenik bergantung pada bakteriofag infeksi (lisogen) Streptokokus.¹⁷

Infeksi terjadi jika pasien terhirup *droplet* infeksius di udara kemudian bakteri masuk dan melekat pada sel epitel saluran pernapasan.^{6,16} Bakteri ini mempunyai selaput kapsul, sehingga dapat terhindar dari fagositosis serta mengeluarkan berbagai enzim yang menyebabkan perluasan infeksi. Timbulnya ruam bergantung pada reaksi hipersensitivitas dan antitoksin spesifik.^{2,3}

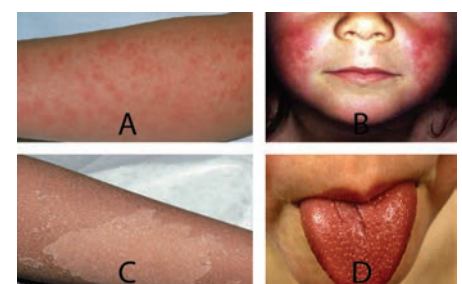
Demam skarlatina merupakan sindrom febris,

faringitis eksudatif, dan eksantema. Masa inkubasi berlangsung 1-7 hari (rerata 3 hari).¹⁶ Gejala prodromal dimulai dengan demam, nyeri kepala, muntah, faringitis, malaise, dan menggigil kemudian dalam 1-2 hari muncul ruam khas. Demam dapat mencapai 39,6-40°C pada hari kedua dan kembali normal pada hari ke 5-7 (**Gambar 7**).²



Gambar 7. Manifestasi klinis demam skarlatina³

Ruam berupa erupsi *punctiform* makulopapulareritem dan pucat jika ditekan (**Gambar 8A**). Erupsi pertama timbul di leher, dada, dan daerah fleksor kemudian menyebar ke seluruh badan dalam 24 jam. Erupsi tampak jelas dan menonjol di daerah leher, aksila, inguinal, dan lipatan poplitea.⁵ Eksantema daerah dahi dan pipi tampak jelas tetapi sekitar mulut sangat pucat (*circumoral pallor*) (**Gambar 8B**). Beberapa hari kemudian eksantema menghilang dan kulit mengalami deskuamasi seperti anyaman kulit angsa atau kertas amplas kasar (*sandpaper appearance*) selama 6 minggu (**Gambar 8C**).^{2,3} Faring dan tonsil hiperemis disertai edema dan tertutup eksudat warna putih keabuan. Lidah edema dan eritema disertai penonjolan papil memberikan gambaran patognomonik *strawberry tongue* (**Gambar 8D**).⁴



Gambar 8. A. Erupsi *punctiform* B. *Circumoral pallor* C. *Sandpaper appearance* D. *Strawberry tongue*^{16,17}

HAND-FOOT AND MOUTH DISEASE (HFMD/ FLU SINGAPURA)

Hand-foot and mouth disease (HFMD)



Gambar 9. HFMD pada anak²



Gambar 10. HFMD pada dewasa²



Gambar 11. A-B. Manifestasi kutaneus erupsi obat tipe makulopapular¹⁰

merupakan penyakit infeksi disebabkan *human enterovirus 71* (EV 71), *Coxsackie virus A16* (CVA16) dan enterovirus lain. Biasanya HFMD mengenai anak-anak (Gambar 9), namun dapat juga pada dewasa terutama orang dengan imunokompromais (Gambar 10).^{18,19} Penyebaran infeksi melalui kontak langsung dari *droplet* air liur, tinja, cairan vesikel, dan tidak langsung melalui bahan terkontaminasi.¹⁸

Masa inkubasi 4-6 hari. Virus masuk melalui jalur oral atau respirasi kemudian replikasi awal di faring dan usus. Implantasi awal virus terjadi dalam mukosa bukal dan ileum kemudian bermultiplikasi di jaringan limfoid seperti tonsil, *payer patches*, dan kelenjar getah bening.^{18,20} Viremia primer menyebabkan penyebaran ke sistem retikuloendotelial termasuk hati,

limpa, dan sumsum tulang. Infeksi klinis terjadi jika replikasi terus berlangsung di sistem retikuloendotelial dan virus menyebar melalui viremia sekunder ke organ target seperti susunan saraf pusat, jantung, dan kulit. Lesi akan hilang dalam 1-2 minggu karena setelah 7-10 hari tingkat antibodi meningkat sehingga virus dapat dieliminasi dalam tubuh.^{19,20}

HFMD juga dikenal sebagai stomatitis vesikuler dengan eksantema. Fase prodromal, termasuk demam ringan, malaise, dan sakit tenggorokan. Manifestasi tipikal HFMD terdiri dari erupsi vesikular dan ruam di tangan, kaki, serta mulut. Semua kasus HFMD mempunyai lesi mukosa oral di lidah, mukosa bukal, palatum, dan orofaring yang terasa nyeri.^{21,22} Lesi diawali eritem makulopapular kemudian menjadi vesikel kecil diameter 4-8 mm

disertai gatal. Vesikel cepat menjadi erosi dan krusta berwarna kuning keabuan dasar halo eritematosus.^{23,24}

DIAGNOSIS BANDING

Penyakit eksantema yang disebabkan bakteri atau virus sering sulit dibedakan satu sama lain dan dengan erupsi obat tipe makulopapular. *Exanthematous drug eruption* disebut juga erupsi makulopapular atau morbiliformis ditandai erupsi kulit seperti eksantema virus dengan keterlibatan sistemik lebih rendah.²² Erupsi obat makulopapular merupakan reaksi idiosinkratik dan termasuk hipersensitivitas tipe lambat (tipe *IV/T-cell mediated*). Reaksi ini melibatkan limfosit, *antigen presenting cell* (APC), dan sel Langerhans. Sel T spesifik atau *drug specific T-cell* mengeluarkan sitokin, kemokin, dan mediator proinflamasi lain yang berperan dalam manifestasi klinis eksantema kutaneus.^{25,26}

Obat yang sering menyebabkan erupsi obat tipe makulopapular adalah antibiotik (golongan β -laktam dan sulfonamid), antikonvulsan (fenitoin dan fenobarbital), piroksikam, alopurinol, dan nevirapin.²⁵

Anamnesis penting untuk mengetahui riwayat konsumsi obat sebelum ruam muncul. Predileksi usia adalah dewasa muda, sedangkan penyakit eksantema disebabkan bakteri atau virus pada anak-anak. Pasien mengeluh demam subfebris (<38,5°C), malaise, dan anoreksia.²⁷ Pada erupsi obat tipe makulopapular tidak ditemukan bula, vesikel, atau pustul. Erupsi morbiliformis ditandai dengan makula dan papul eritem, ukuran milier bervariasi dari beberapa milimeter sampai 1 cm, diskret hingga konfluen disertai pruritus (Gambar 11). Erupsi dimulai dari trunkus kemudian menyebar ke wajah dan ekstremitas simetris.⁶ Pola sentipental ini berbeda dengan penyakit eksantema bakteri atau virus yang mempunyai pola sentrifugal dan eksantema jarang disertai pruritus. Eksantema umum terjadi dalam 7-10 hari sejak inisiasi obat. Resolusi dalam kisaran 14 hari dimulai dengan perubahan warna dari merah terang ke merah kecoklatan dan diikuti proses deskuamasi.^{3,5,27}

Sanjay, dkk. di India tahun 2017 membandingkan erupsi obat tipe makulopapular dengan eksantema virus berdasar temuan serologik dan



histopatologik. Pada penyakit eksantema virus kadar *C-reactive protein* (CRP) dan hitung jenis eosinofil lebih rendah dibanding erupsi obat tipe makulopapular. Pada pemeriksaan histopatologik gambaran seperti eksositosis limfosit, infiltrasi eosinofil dan histiosit, serta nekrosis keratinosit lebih tinggi pada kelompok erupsi obat tipe makulopapular.

Temuan lain seperti spongiosis fokal, akantosis, kerusakan sel basal, dan edema papila dermis lebih rendah pada penyakit eksantema virus walaupun tidak signifikan secara statistik.⁸

SIMPULAN

Morbili, rubella, roseola, demam skarlatina, dan HFMD adalah lima penyakit eksantema

terbanyak. Walaupun penyakit eksantema sering mirip, setiap kelainan dapat dibedakan termasuk dengan erupsi obat tipe makulopapular. Diagnosis awal yang tepat penting untuk tatalaksana dan mencegah komplikasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Morrison LK, Ahmed A, Madkan V, Mendoza N, Tyring S. General considerations of viral diseases. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ, Wolff K, eds. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 8th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2012. p.2329-36.
2. Belazarian LT, Lorenzo ME, Pearson AL, Sweeney SM, Wiss K. Exanthematous viral diseases. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ, Wolff K, eds. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 8th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2012.p.2337-67.
3. Kronman MP, Crowell CS, Vora SB. In: Marcdante KJ, Kliegman RM, eds. Nelson essentials of pediatrics. 8th ed. Philadelphia; 2015.p.361-457.
4. Carneiro SC, Cestari T, Allen SH, Silva MR. Viral exanthems in tropics. Clin Dermatol. 2007;25:212-20.
5. Sallavastru CM, Stanciu AM, Fritz K, Tiplica GS. A burst in the incidence of viral exanthems. J Pediatr Rev. 2017;5:1-7.
6. Garcia JJ. Differential diagnosis of viral exanthems. Vac J Rev. 2010; 65-8.
7. Korman A, Alikhan A, Kaffenberger B. Viral exanthems: An update on laboratory testing of the adult patient. J Am Acad Dermatol. 2017;76:538-50.
8. Singh S, Khandpur S, Arava S, Rath R, Ramam M, Singh M, Sharma V, Kabra SK. Assesment of laboratory and histopathological of maculopapular viral exanthem and drug-indunced exanthema. J Cutan Pathol. 2017;5:15-23.
9. Doshi BR, Manjunathswamy BS. Maculopapular drug eruption versus maculopapular viral exanthema. Ind J Dermatol. 2017;3:45-7.
10. Nickovic C, Kocic B, Sulovic L, Mitic J, Jovanovic S, Kocic I. Epidemiological and clinical characteristics of children in Serbian encalves in Central Kosovo. J Pediatr Rev. 2018;66(5):284-6.
11. Perry RT, Halsey NA. The clinical significance of measles: a review. J Infect Dis. 2004;189(Suppl 1):4-16.
12. Lopez AL, Raguindin PF, Asuncion M, Fabay XC, Vinarao AB, Manalastas R. Rubella and congenital rubella syndrome in the Philippines: A systematic review. Int J Ped. 2016;5:1-8.
13. Singer MD, Rudolph A, Rosenberg HS, Rawls WE, Boniuk M. Pathology of the congenital rubella syndrome. Int J Ped. 2007;71(5):665-75.
14. Brenda LT, Leon GE, Mary TC. Clinical impact of primary infection with roseola viruses. Curr Opin Virol. 2014;10:91-6.
15. Stone RC, Micali GA, Schwartz RA. Roseola infantum and its causal human herpesviruses. Int J Dermatol. 2014;53(4):397-403.
16. Basetti S, Hodgson J, Rawson TM, Majeed A. Scarlet fever: A guide for general practitioners. London J Prim Care. 2017;9(5):77-7.
17. Fernández RV, Rodríguez SI, Gómez FG. Unusual clinical findings in an outbreak of scarlet fever. Rev Pediatr Aten Primaria. 2016;5:1-8.
18. Jingjing W, Jing P, Longding L, Yanchun C, Yun L, Lichun W, et al. Clinical and associated immunological manifestations of HFMD caused by different viral infections in children. Glob Pediatr Health. 2016;3:1-7.
19. Wee MK, Hishamuddin B, Hanh La, Mark LC, Alex RC. Severity and burden of hand, foot and mouth disease in Asia: A modelling study. Brit Med J. 2016;3(1):15-8.
20. Sarkar R, Mishra K, Garg VK. Fever with rash in a child in India. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2012;78(3):251-62.
21. Scott LA, Stone MS. Viral exanthems. Dermatol Online J. 2003;9(3):4.
22. Saffar MJ, Saffar H, Shahmohammadi S. Fever and rash syndrome: A review of clinical practice guidelines in the differential diagnosis. J Pediatr Rev. 2013;1(2):42-54.
23. Hsu CH, Rokni GR, Aghazadeh N, Brinster N, Li Y, MuehlenbachsA, et al. Unique presentation of orf virus infection in a thermal-burn patient after receiving an autologous skin graft. J Infect Dis. 2016;214(8):1171-4.
24. Fisher RG, Boyce TG. Rash syndromes. In: moffet's pediatric infectiousdiseases: A problem-oriented approach. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.p.374-415.
25. Shear NH, Knowles SR. Cutaneous reactions to drugs. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ, Wolff K, eds. Fitzpatrick's dermatology In general medicine. 8th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2012. p. 449-57.
26. Stern RS. Exanthematous drug eruptions. N Engl J Med. 2012;26:2492-501.
27. Walsh S, Lee Hy, Creamer D. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. In: Burns T, Breatnach S, Cox N, Griffiths C, eds. Rook's textbook of dermatology. 9th ed. London: Wiley-Blackwell Ltd; 2016. p. 119 (1-23).