

# **HYPEREOSINOPHILIC SYNDROME AS A RARE ETIOLOGY OF “WATERSHED STROKE” AND MYOCARDIAL INFARCTION**

Made AM Inggas<sup>1,2</sup>, Yonathan W<sup>3,4</sup>, Jourdy Keintjem<sup>1</sup>, Jeffrey Tanudjaja<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurosurgery Team, Siloam Hospital Lippo Village

<sup>2</sup>Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Pelita Harapan University

<sup>3</sup>Radiology Department, Kebon Jeruk Siloam Hospital

<sup>4</sup>Radiology Residency, Pelita Harapan University

## **LATAR BELAKANG**

Eosinofil didistribusikan dalam jaringan tubuh sebagai eosinofil residen yang ditemukan di jantung, kulit, paru-paru, dan ginjal.<sup>1</sup> Jumlah absolut eosinofil dikontrol oleh sitokin seperti interleukin-5 (IL-5), interleukin-2 (IL-2), interleukin-3 (IL-3), dan faktor perangsang koloni granulosit-makrofag (GM-CSF).<sup>2</sup> Sindrom hipereosinofilik (HES) ini diduga disebabkan oleh gangguan regulasi beberapa sitokin IL-3, IL-5, dan GM-CSF.<sup>3</sup> Eosinofil diduga menyebabkan kerusakan dengan menyusup ke jaringan, mendegradasi, dan melepaskan sitokin proinflamasi. Eosinofil yang memasuki aliran darah menyusup ke jaringan tempat mereka bersarang dan tidak bersirkulasi. Jaringan tempat eosinofil menyusup biasanya mulai memberi sinyal melalui kemokin untuk merangsang migrasi eosinofil dari darah ke jaringan.<sup>4</sup>

Sindrom hipereosinofilik didefinisikan oleh adanya peningkatan kadar eosinofil dalam darah, dengan jumlah eosinofil absolut (AEC) melebihi  $1,5 \times 10^9/L$  pada dua pemeriksaan terpisah, dengan interval empat minggu di antara keduanya, atau dengan identifikasi pemeriksaan sumsum tulang dengan jumlah eosinofil melebihi 20%. Eosinofilia dapat diklasifikasikan sebagai ringan ( $0,5$  hingga  $1,5 \times 10^9/L$ ), sedang ( $1,5$  hingga  $5,0 \times 10^9/L$ ), atau berat ( $>5,0 \times 10^9/L$ ).<sup>5</sup> Sindrom ini masih jarang terdiagnosis pada orang tua atau anak-anak.<sup>6</sup>

Sindrom ini merupakan kelainan langka, dengan prevalensi 0,3% pada populasi yang berada di pusat pelayanan kesehatan primer. Sindrom ini muncul dengan berbagai manifestasi klinis, yang sulit dibedakan dari penyakit lain, seperti stroke iskemik atau serangan jantung yang disebabkan oleh komrbiditas. Organ yang terkena hipereosinofilia dapat diamati di kulit (40-70%), paru-paru (25-40%),

saluran pencernaan (15-35%), jantung (5-20%), dan otak (5-20%).<sup>6</sup> Penyakit ini dapat bermanifestasi dalam sejumlah cara, termasuk pneumonia, asma bronkial, dermatitis eosinofilik, sindrom Shrug-Strauss, dan gangguan gastrointestinal terkait eosinofil.<sup>7</sup>

Berbeda dengan kriteria HES tahun 1975, Working Conference on Eosinophil Disorders and Syndromes terbaru tidak lagi mensyaratkan masa tunggu enam bulan sebelum diagnosis dan pengobatan. Hal ini memiliki keuntungan dalam mengurangi komplikasi akibat pengobatan yang terlambat.<sup>7,8</sup> Sindrom ini dibagi menjadi tiga kategori: primer (neoplastik), sekunder (reaktif atau non-neoplastik) dan idiopatik (signifikansi yang belum ditentukan) (Gambar 1). Pada primer, kelainan diamati pada sel induk klonal, yang mempengaruhi turunan myeloid atau limfoidnya. Hal ini berbeda dengan sekunder, yang merupakan reaksi akibat infeksi parasit, alergi, autoimun, dan keganasan non-hematologi. Jika kedua kategori tersebut di atas tidak berlaku, maka HES dimasukkan ke dalam kategori idiopatik, setelah pemeriksaan ulang enam bulan kemudian pada  $AEC > 1,5 \times 10^9 / L$ , yang mengonfirmasi diagnosis.<sup>9</sup>

Pada HES primer, penyebab yang paling umum adalah HES myeloid atau HES limfositik. Sejumlah kelainan molekuler diduga menjadi penyebab yang mendasarinya, termasuk FIP1-like1 (FILPL1), reseptor faktor pertumbuhan turunan trombosit alfa ( $PDGFR\alpha$ ),  $PDGFR\beta$ , faktor pertumbuhan fibroblast (FGFR1), dan lainnya. Gen-gen berikut juga terlibat dalam patogenesis penyakit ini: breakpoint cluster region (BCR), janus kinase 2 (JAK2), fms-tyrosine kinase (FLT3), pericentriolar material 1 (PCM1)-JAK2 fusion dan Abelson tyrosine kinase 1 (ABL1).<sup>9</sup>

Pada HES limfositik, produksi IL-5 dan IL-3 yang berlebihan dianggap mengakibatkan peningkatan perekrutan dan aktivitas limfosit T klonal (sel T). Pada HES idiopatik, organ target eosinofilik diamati tanpa adanya penyebab HES yang diketahui. Pilihan terapi untuk HES saat ini dibagi menjadi lima kategori utama, berdasarkan penyebab yang mendasarinya. Yaitu kortikosteroid, agen sitotoksik (hidroksiurea,  $IFN\gamma$ ), inhibitor tirosin kinase (imatinib, ruxolitinib, sorafenib), antibodi monoklonal (anti-IL-5, anti-IL-5R, anti-IgE, anti-CD52) dan kemoterapi (venetoclax).<sup>10</sup>

## **TUJUAN PENULISAN**

Tujuan penulisan ini untuk menyoroti dan menjelaskan hubungan AIS dan AMI dengan kelainan eosinofil. Secara khusus, sindrom hipereosinofilik (HES), kelainan langka yang ditandai dengan kelainan eosinofil persisten dan komplikasinya terhadap kerusakan multiorgan.

## **DESKRIPSI KASUS**

Pasien dirawat di sebuah rumah sakit di Jakarta dengan keluhan utama nyeri perut yang sudah berlangsung selama kurang lebih satu minggu sebelum masuk rumah sakit. Sebelum masuk rumah sakit, pasien sudah diberi resep obat maag, tetapi gejalanya tidak kunjung membaik. Lima hari kemudian, pasien melaporkan penurunan kekuatan fisik, disertai dengan rasa nyeri dan sering tidur.

Pasien kemudian melaporkan mati rasa di ekstremitas, dada kiri, dan perut. Pada hari berikutnya, pasien sulit menggerakkan anggota tubuh bagian kanan, bicara tidak jelas, gelisah, mudah tersinggung, dan tidak dapat menutup kelopak mata kanan. Pasien adalah laki-laki berusia 39 tahun dengan tekanan darah 152/109 mmHg, denyut jantung 98x/ menit, laju pernapasan 21x/ menit, dan SpO<sub>2</sub> 97%. Tes darah lengkap dilakukan, yang menunjukkan jumlah sel darah putih  $22,84 \times 10^3/\mu\text{L}$  dan jumlah trombosit  $69.000/\mu\text{L}$ , disertai dengan hitungan diferensial basofil sebesar 0,4%, eosinofil sebesar 39,2%, neutrofil sebesar 43,4%, limfosit sebesar 9%, dan monosit sebesar 8%.

Pemeriksaan MRI otak (Gambar 2) mengungkapkan stroke iskemik akut, ditandai dengan pembatasan pada DWI dan hiperintensitas pada FLAIR multifokal di korteks fronto-parieto-oksipital awalnya didiagnosis dengan stroke iskemik akut (AIS) karena hipertensi yang tidak terkontrol. Elektrokardiogram (EKG) mengungkapkan depresi ST pada sadapan V5 dan V6. Tes troponin T  $>400$  ng/L, dan pemeriksaan ekokardiografi transtorakal mengungkapkan hipokinetik septolateral dan basal, sehingga pasien juga didiagnosa infark miokard akut (AMI) non-elevasi ST (NSTEMI) dan direncanakan untuk kateterisasi jantung. Namun, karena trombositopenia pasien, dengan trombosit  $69.000/\mu\text{L}$ , prosedur ditunda. Selama tujuh hari, pasien diberikan Fondaparinux (1 x 2,5 mg), terapi antiplatelet ganda (DAPT) aspirin (1 x 80 mg) dan clopidogrel (1 x 75 mg).

Namun, gejala pasien tetap tidak membaik. Kemudian, pasien dipindahkan ke Rumah Sakit kami, pasien masih menunjukkan disorientasi waktu dan tempat, sering gelisah, lagoftalmus pada mata

kanan, hemiparesis kanan, dan refleks Babinski positif pada kedua kaki. Kemudian dilakukan telaah ulang hasil pemeriksaan yang pernah dilakukan di rumah sakit sebelumnya, pasien diduga menderita sindrom hipereosinofilik yang bermanifestasi sebagai stroke iskemia dan infark miokard. Oleh karena itu diberikan metilprednisolon dan dilakukan pemeriksaan lanjutan untuk memperkuat diagnosis. Pemeriksaan laboratorium pasien (Tabel 1) dilakukan setelah pemberian metilprednisolon. Metilprednisolon diberikan selama empat hari 2 x 125 mg, diikuti dengan 5 hari metilprednisolon 1 x 62,5 mg. Sesuai dengan perbaikan kadar eosinofil, kondisi pasien juga membaik secara klinis, tidak gelisah kembali, orientasi membaik, dapat berkomunikasi, dan kelemahan sisi kanan membaik.

Selanjutnya, dilakukan pemeriksaan sumsum tulang belakang menunjukkan jumlah eosinofil tinggi sebesar 35% (Gambar 3), peningkatan jumlah megakariosit, dan penurunan trombopoiesis. Temuan ini mengarah pada cocok dengan sindrom hipereosinofilik. Selanjutnya, dilakukan pemeriksaan kualitatif mutasi JAK2 dan BCR-ABL, yang menghasilkan hasil negatif.

Pasien dirawat selama kurang lebih sepuluh hari di rumah sakit. Setelah kurang lebih satu bulan, pasien diberikan metilprednisolon 2x16 mg dan imatinib dengan 1 x 100 mg. Hal ini dikarenakan adanya kecurigaan Neoplasma Myeloid/Limfoid dengan Eosinofilia dan Fusi Gen Tirosin Kinase (MLN-TK), meskipun tidak dapat melakukan uji penanda lainnya karena keterbatasan biaya. Setelah 1 bulan perawatan, pasien mampu berjalan mandiri, berbicara lebih jelas, tidak gelisah lagi dan kembali pada pekerjaan sebelumnya. Evaluasi MRI Otak pasien juga tidak menemukan lesi infark baru yang awalnya ditemukan pada awal perawatan, berarti tidak ada serangan stroke baru (Gambar 4).

## **DISKUSI**

Pertama, pasien tidak diduga menderita sindrom hipereosinofilik. Pasien diduga menderita AIS dan AMI-NSTEMI dengan eosinofilia yang tidak dapat dijelaskan. Kelainan hematologi diabaikan dalam diagnosis banding, karena kelainan tersebut umumnya bukan penyebab utama kejadian serebral-jantung. Meskipun prevalensi manifestasi sistem saraf pusat (SSP) pada kasus HES cukup umum, dengan sebanyak 65% kasus HES yang dilaporkan.<sup>11</sup>

Evaluasi lebih lanjut dari kasus ini secara mengejutkan mengarah pada sindrom hipereosinofilik karena pemeriksaan sumsum tulang belakangnya menunjukkan kadar eosinofil melebihi 20% (35%).

Secara klinis, pasien memang memiliki manifestasi klinis HES. Pasien memiliki gejala seperti virus, termasuk nyeri tubuh dan kelemahan umum, disertai dengan gejala yang diyakini terkait dengan kerusakan organ, termasuk nyeri perut yang diduga sebagai angina equivalent. Pasien juga merasakan kelemahan pada sisi kanan, bicara tidak jelas, dan agitasi disertai MRI yang cocok dengan stroke iskemik. Selain itu, mutasi JAK2 dan BCR-ABL keduanya ditemukan tidak ada. Parasit dalam tes feses juga menghasilkan hasil negatif. Namun, pemeriksaan lebih lanjut untuk mengidentifikasi penyebab yang mendasari HES tidak memungkinkan karena kendala finansial.

Bukti kerusakan jantung diperoleh dari investigasi tambahan, yang mendokumentasikan depresi ST di V5-6, peningkatan kadar troponin ( $>400$  ng/L), dan ekokardiografi hipokinetik septolateral dan basal, temuan yang konsisten dengan diagnosis AMI-NSTEMI. Menurut literatur yang ada, patofisiologi sindrom hipereosinofilik dimulai dengan infiltrasi miokardium oleh eosinofil, diikuti oleh nekrosis miokardium yang disebabkan oleh protein kationik toksik. Kemudian pembentukan trombus mural, yang dapat terjadi di bagian mana pun dari rongga jantung, yang menyebabkan disfungsi katup.<sup>12</sup> Dipostulatkan bahwa eosinofilia juga dapat menyebabkan keadaan hiperkoagulabilitas melalui aktivasi faktor XII.<sup>13</sup> Remodeling miokard dengan fibrosis terjadi setelah lepasnya trombus, sehingga memberikan kesan kardiomiopati restriktif.

Diagnosis kerusakan terkait eosinofilia jantung dapat ditegakkan melalui pemeriksaan fisik, tes laboratorium, EKG, ekokardiografi, MRI jantung, dan biopsi miokardium.<sup>14</sup> Pada elektrokardiogram (EKG), gelombang T terbalik, pembesaran atrium kiri, hipertrofi ventrikel kiri, blok cabang berkas kanan yang tidak lengkap, atau deviasi sumbu kiri sering diamati. Penebalan endokardium, fibrosis endomiokardial yang menghilangkan apeks ventrikel, regurgitasi katup, dan kardiomiopati restriktif dapat diidentifikasi melalui ekokardiografi. Demikian pula, trombus jantung, inkompetensi atau stenosis katup, dan fibrosis miokardium dapat diamati menggunakan MRI jantung. Biopsi adalah pemeriksaan standar emas untuk menentukan infiltrasi endokardium oleh eosinofil, karena memungkinkan identifikasi kristal bipiramidal Charcot-Leyden, yang merupakan protein perusak jaringan spesifik yang diproduksi oleh eosinofil.<sup>15</sup>

Namun pada kasus ini pemeriksaan masih terbatas pada enzim jantung dan ekokardiografi transtorakal. Sayangnya, pada ekokardiografi pasien tidak ditemukan adanya temuan khas kondisi

jantung akibat HES dengan tidak adanya kardiomiopati restriktif, inkompetensi katup, maupun stenosis. Namun terdapat penelitian yang dilakukan oleh Mayo Clinic antara Januari 1978 sampai Juni 2009 yang meneliti hubungan antara ekokardiografi dengan biopsi endomiokard pada pasien dengan sindrom hipereosinofilik (HES). Dari 288 pasien yang memenuhi kriteria HES, hanya 35 pasien yang menunjukkan temuan ekokardiografi khas yang sesuai dengan HES. Jadi sindrom hipereosinofilik sebagai penyebab pada kasus AMI-NSTEMI ini masih belum dapat disingkirkan.<sup>16</sup> Sehingga pasien memerlukan pemeriksaan lebih lanjut untuk membuktikan hubungan HES dengan kerusakan jantung.

Di sisi lain, hubungan HES dengan AIS pasien sudah cukup terbukti. Manifestasi SSP yang telah dilaporkan pada HES terkait adalah perdarahan intrakranial, leukemia meningeal, infark watershed atau border zone, dan embolic shower.<sup>17-20</sup> Dalam kasus ini, pemeriksaan MRI otak menunjukkan infark akut di korteks fronto-parietal-oksipital, konsisten dengan pola infark border zone eksternal atau *watershed stroke* (lihat Gambar 5). Kejadian ini dapat dikaitkan dengan berbagai penyebab yang mendasarinya, termasuk oklusi proksimal pembuluh darah oleh adanya trombus jauh atau lokal yang disebabkan oleh toksisitas eosinofil. Hal ini menyebabkan peningkatan risiko hipoperfusi di area border zone eksternal yang akhirnya bermanifestasi sebagai infark border zone eksternal.

Berbeda dengan infark zona perbatasan internal, hal ini lebih sering disebabkan oleh hipoperfusi serebral sistemik.<sup>20</sup> Bagian berikut memberikan patofisiologi sindrom hipereosinofilik yang terkait dengan AIS dan AMI dalam kasus ini. HES merusak endotelium arteri serebral dan endokardium jantung melalui toksisitas dan infiltrasi eosinofiliknya. HES juga terbukti menyebabkan trombus karena keadaan hiperkoagulasi. Selain itu, HES merangsang pelepasan TNF alfa dan pelepasan protein dasar utama yang dihasilkan, yang merangsang aktivasi dan agregasi trombosit, yang pada akhirnya menyebabkan lebih banyak pembentukan trombus yang berpotensi mengakibatkan infark serebral atau emboli paru. Selain patofisiologi tromboemboli, HES lebih mungkin disebabkan oleh leukemia akut, karena leukostasisnya akibat hiperleukositosis. Hal ini menyebabkan hiperviskositas pada pembuluh darah serebral dan jantung, yang mengakibatkan kerusakan organ.<sup>21,22</sup>

## **KESIMPULAN**

Kesalahan diagnosa dengan AIS dan AMI/NSTEMI sebagai diagnose utama dengan eosinofilia yang tidak dapat dijelaskan. Setelah menjalani pemeriksaan sumsum tulang, pasien diidentifikasi sebagai HES. Studi kasus ini ditujukan untuk meningkatkan pengenalan dini, evaluasi, dan pengobatan HES yang sangat penting untuk klinis pasien, karena sangat berbeda regimen terapinya. Kasus ini menggaris bawahi perlunya mempertimbangkan HES sebagai diagnosis banding ketika pasien datang dengan eosinofilia yang tidak dapat dijelaskan dan manifestasi kerusakan organ yang terbukti dengan eosinophilia pada literatur yang ada (kulit, gastrointestinal, jantung, dan sistem saraf pusat).

Patofisiologi pada kasus ini dicurigai disebabkan oleh infiltrasi eosinofilik, toksisitas, leukostasis, dan komplikasi tromboemboli, yang berkontribusi terhadap kerusakan miokard, pola infark daerah aliran sungai stroke yang diamati pada pencitraan. Penanda molekuler lebih lanjut (seperti PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , FLT3, dll.) dan pemeriksaan jantung lebih lanjut (seperti MRI jantung dan biopsi endomiokardial) masih diperlukan untuk membuktikan penyebab HES dan hubungannya dengan kerusakan jantung.

## REFERENSI

1. Weller, PF; Spencer, LA Fungsi eosinofil yang bermukim di jaringan. *Nat. Rev. Immunol.* 2017, 17, 746–760.
2. Johansson, K.; Malmhall, C.; Ramos-Ramirez, P.; Radinger, M. Sel limfoid bawaan sumsum tulang tipe 2: Sumber lokal interleukin-5 dalam eosinofilia yang dipicu oleh interleukin-33. *Imunologi* 2018, 153, 268–278.
3. Dougan, M.; Dranoff, G.; Dougan, SK GM-CSF, IL-3, dan IL-5 Keluarga Sitokin: Pengatur Peradangan. *Immunity* 2019, 50, 796–811.
4. Ackerman, SJ; Bochner, BS Mekanisme eosinofilia dalam patogenesis kelainan hipereosinofilik. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 2007, 27, 357–375.
5. Mattis DM, Wang SA, Lu CM. Klasifikasi Kontemporer dan Evaluasi Diagnostik Hipereosinofilia. *Apakah J Clin Pathol.* 2020 Agustus 5;154(3):305-318. doi: 10.1093/ajcp/aqaa056. PMID: 32525541.
6. Swerdlow, SH; Harris, NL; Jaffe, ES; Pileri, SA; Stein, H.; Thiele, J. Klasifikasi Tumor Jaringan Hematopoietik dan Limfoid oleh WHO. Dalam *Klasifikasi Tumor WHO, Revisi, edisi ke-4*; Publikasi IARC: Lyon, Prancis, 2017; Volume 2.
7. Simon, HU; Rothenberg, ME; Bochner, BS; Weller, PF; Wardlaw, AJ; Wechsler, ME; Rosenwasser, LJ; Roufosse, F.; Gleich, GJ; Klion, AD Menyempurnakan definisi sindrom hipereosinofilik. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010, 126, 45–49.
8. Chusid MJ, Dale CD, West BC, Wolff SM. Sindrom hipereosinofilik: analisis empat belas kasus dengan tinjauan pustaka. *Kedokteran (Baltimore).* 1975; 54:1–27.
9. Roufosse, F.; Cogan, E.; Goldman, M. Kemajuan terkini dalam patogenesis dan penanganan sindrom hipereosinofilik. *Alergi.* 2004, 59, 673–689.
10. Stella S, Massimino M, Manzella L, Pennisi MS, Tirrò E, Romano C, Vitale SR, Puma A, Tomarchio C, Gregorio SD, Palumbo GA, Vigneri P. Patogenesis Molekuler dan Perspektif Pengobatan untuk Sindrom Hipereosinofilia dan Hipereosinofilik. *Int J Mol Sci.* 2021 6 Januari;22(2):486. doi: 10.3390/ijms22020486. PMID: 33418988; PMCID: PMC7825323.

11. Moore, PM; Harley, JB; Fauci, AS Disfungsi neurologis pada sindrom hipereosinofilik idiopatik. *Ann. Intern. Med.* 1985, 102, 109.
12. Tai PC, Ackerman SJ, Spry CJ, Dunnette S, Olsen EG, Gleich GJ (1987) Endapan protein granul eosinofil dalam jaringan jantung pasien dengan penyakit endomiokard eosinofilik. *Lancet* 1(8534):643–647
13. Rohrbach MS, Wheatley CL, Slifman NR, Gleich GJ (1990) Aktivasi trombosit oleh protein granula eosinofil. *J Exp Med* 172(4):1271–1274
14. Parrillo JE, Borer JS, Henry WL, Wolff SM, Fauci AS (1979) Manifestasi kardiovaskular dari sindrom hipereosinofilik. Studi prospektif terhadap 26 pasien, dengan tinjauan pustaka. *Am J Med* 67(4):572–582
15. Young JD, Peterson CG, Venge P, Cohn ZA (1986) Mekanisme kerusakan membran yang dimediasi oleh protein kationik eosinofil manusia. *Nature* 321(6070):613–616
16. Butterfield, JH, Kane, GC, & Weiler, CR (2017). Sindrom hipereosinofilik: biopsi endomiokardial versus ekokardiografi untuk mendiagnosis keterlibatan jantung. *Kedokteran Pascasarjana*, 129(5), 517–523. <https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1317215>
17. Muñiz AE. Infark miokard dan stroke sebagai gejala awal leukemia myeloid akut. *J Emerg Med.* 2012 Jun;42(6):651-4. doi: 10.1016/j.jemermed.2009.04.061. Terbit secara elektronik 4 Juni 2009. PMID: 19500934.
18. Lee EJ, Lee YJ, Lee SR, Park DW, Kim HY. Hipereosinofilia dengan beberapa infark serebral tromboembolik dan perdarahan intraserebral fokal. *Korean J Radiol.* 2009 Sep-Okt;10(5):511-4. doi: 10.3348/kjr.2009.10.5.511. Terbit elektronik 25 Agustus 2009. PMID: 19721837; PMCID: PMC2731870.
19. Lambird E, Patel D, Amble A, Henderson E, Muddassir S. Kasus Langka Trombus Shower yang Diinduksi Sindrom Hipereosinofilik yang Responsif terhadap Nilotinib. *Cureus.* 28 Mei 2020;12(5):e8341. doi: 10.7759/cureus.8341. PMID: 32617216; PMCID: PMC7325400.
20. Mangla, Rajiv et al. “Infark zona perbatasan: karakteristik patofisiologis dan pencitraan.” *Radiografi: publikasi tinjauan dari Radiological Society of North America, Inc* 31 5 (2011): 1201-14 .

21. Valent P, Gleich GJ, Reiter A, dkk.: Patogenesis dan klasifikasi kelainan eosinofil: tinjauan perkembangan terkini di bidang ini. *Expert Rev Hematol.* 2012, 5:157-176. 10.1586/ehm.11.81
22. Weaver DF, Heffernan LP, Purdy RA, Ing VW. Neurotoksisitas akibat eosinofil: neuropati akson, infark serebral, dan demensia. *Neurologi.* 1988 Jan;38(1):144-6. doi: 10.1212/wnl.38.1.144. PMID: 3336446.