

South African Medical Journal

Suid-Afrikaanse Tydskrif vir Geneeskunde

P.O. Box 643, Cape Town Posbus 643, Kaapstad

Cape Town, 27 September 1958
Weekly 2s. 6d.

Vol. 32 No. 39 Deel 32

Kaapstad, 27 September 1958
Weekliks 2s. 6d.

SEKSELANEMIE (SICKLE-CELL ANAEMIA)*

'N STUDIE VAN 'N KLEURLINGFAMILIE (4 PASIËNTE)

H. P. WASSERMANN, B.Sc., M.B., Ch.B. (PRETORIA), *Departement Interne Geneeskunde en Degenerasie-Siektetoestand*
Groep W.N.N.R., Universiteit van Stellenbosch, Karl Bremer-Hospitaal, Bellville

In die Suid-Afrikaanse literatuur word slegs 4 gevalle met sekelselanemie aangemeld.¹⁻⁴ Die geval van Segal, Grusin en Cassel⁴ wyk egter in verskeie opsigte af van die klassieke beeld van sekelselanemie, nl. met 'n buitengewone hoë hemoglobiengehalte, sonder transfusie, en 'n vergrote milt; dit sou beter inpas by 'n sekelsel-talassemie as by 'n sekelselanemie, soos aangedui deur Vandepitte.⁵ Al hierdie gevalle is vanuit die noordelike gebiede van Suid-Afrika gerapporteer, behalwe dié van Berk en Bull² wat beskryf is in 'n Indiërvrou, gebore in Durban. Ons pasiënte is die enigste gevalle (sover beskryf) vanuit die Kaapse Skiereiland, wat ook hier gebore is. Hierdie 2 gevalle is dus die 5e en 6e gevalle wat in die Suid-Afrikaanse literatuur gerapporteer word.

Die pasiënt, 'n 29-jarige Kleurlingvrou, asook haar vader, moeder en enigste suster (sy het geen broers nie) was beskikbaar vir studie. Die vader is van gemengde Ierse, Javaanse en plaaslike Kleurlingbloed (Blank en Bantoe), en sommige van sy grootouers kom van St. Helena-eiland. Die moeder is gebore van Kaapse Kleurlingouers te Paarl, en sy het daar grootgeword. Haar ouers is albei daar gebore en 'n Ierse voorvader was die mees onlangse blanke bloedtoevoeging tot die familie. Bloedgroepbepalings is vir al die lede gedoen om 'n opvallende buite-egtelike kinskap uit te skakel.

Die pasiënt was ook swanger by toelating en dit is die eerste geval van swangerskap by 'n sekelselanemie-lyer wat in die Suid-Afrikaanse literatuur vermeld word. In die wêreldliteratuur het Eisenstein, Posner en Friedman⁶ slegs 129 beskrywe gevalle gevind, en 'n verdere 9 bygevoeg. Dit het die totaal in die wêreldliteratuur op 138 te staan gebring.

Geval 1

Die pasiënt is 'n 29-jarige Kleurlingvrou wat op 15 April 1958 toegelaat is tot die Karl Bremer-Hospitaal, met die klage van 'n aanval van akute stekende pyne in die regter-hipokondrium sedert 11 dae voor opname. Die pyn duur onafgebroke voort en straal nie uit na die skouer, rug of af in die buik nie. Die pyn het geen verband met etes nie.

Twee dae na hierdie pynaanval het sy ook erger pyn in die regter-elmboog en -skouer ontwikkel. Die pyn word nie deur beweging vererger nie, en is aanhoudend. Die knieë is ook effe pynlik maar veel minder as die elmboog en skouer.

Sy het reeds 'n paar maal vantevore sulke aanvalle van gewrigs-

* Voordrag gelewer by geleentheid van die tweede akademiese jaardag van die Mediese Skool, Universiteit van Stellenbosch, September 1958.

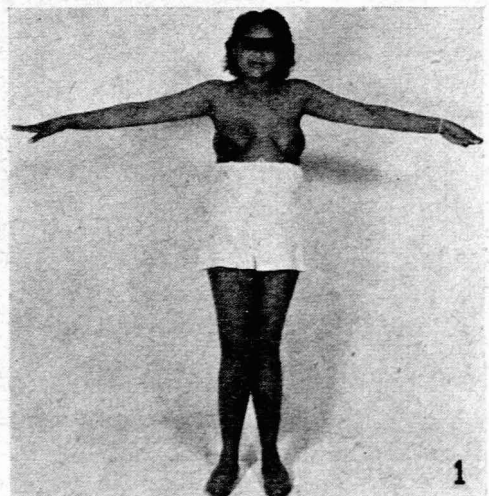
pyne ondervind, en is deur haar private geneesheer vir rumatiekkoors behandel. Haar toestand was ook, as 'n buitepasiënt by 'n ander hospitaal, as rumatiekkoors gediagnoseer en behandel. By hierdie geleentheid is sy meegedeel dat haar hart vergroot is as gevolg van rumatiesse klepletsels.

Die geneesheer wat haar na die hospitaal gestuur het, het geelsug in die sklera opgemerk, maar sy is reeds vanaf 5-jarige ouderdom daarvan bewus dat haar oë geel is. Sedert kindsdae is sy geneig tot neusbloedings. Sy het frekwensie (4 tot 5 maal snags) maar geen hematurie nie. Die urine is donkerder tans as voorheen. Sy word gou moeg by inspanning en is baie jare lank al kortasem as sy trappe klim of vinnig loop. Sy kry soms hartkloppings.

Haar laaste normale menstruasie was op 20 November 1957 en dit het 2-3 dae lank geduur. Sy ondervind dismenoree tydens menstruasie. Sy is tans 5 maande swanger. Die vorige swangerskap het op 8 maande geëindig met 'n doodgebore kind. Geen afwyking kon aan die kind bemerk word nie. Die geboorte het tuis geskied.

Haar suster het op 6-jarige ouderdom ook geelsug ontwikkel en haar oë is by tye geel, maar minder opvallend so as dié van die pasiënt (kyk hierna).

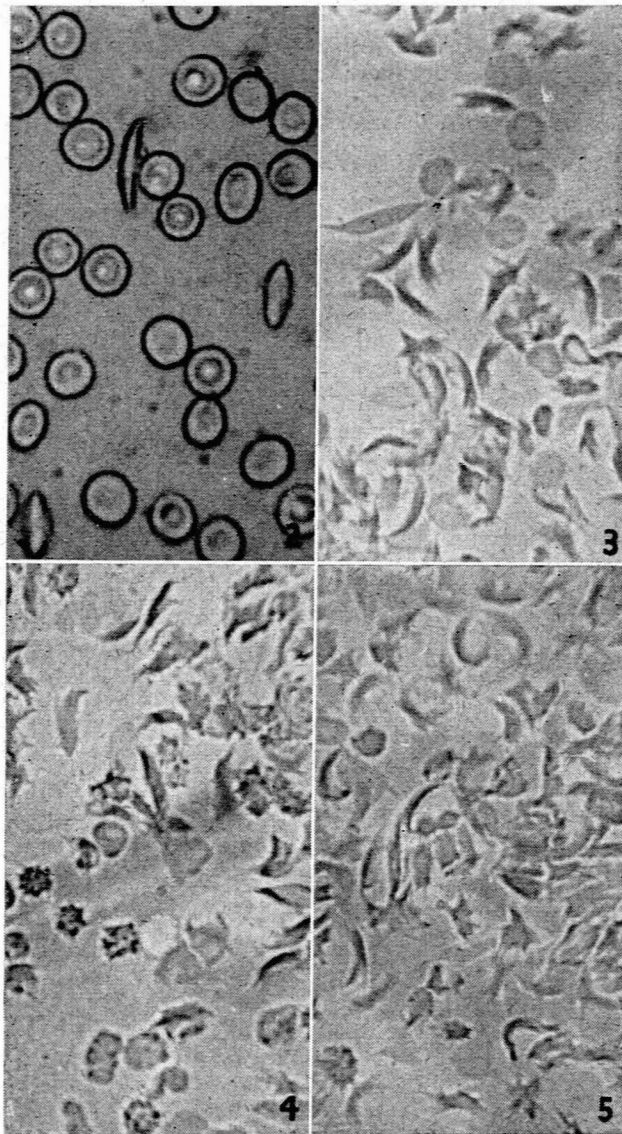
Bevindinge by ondersoek. 'n Jong Kleurlingvrou, 22 weke swanger. Die romp kom enigins kort voor in vergelyking met die ledemate (Afb. 1). Die sklera is duidelik ikteries, en die slymvliese kom anemies voor. Geen trommelstok-vingers of splinter-



Afb. 1. Foto van die pasiënt na behandeling. Romp betreklik kort in vergelyking met ledemate, maar nie opvallend nie. Die gelaats-trekke is meer Asiatis as tipies Kleurling.

bloedings onder die naels nie. Temperatuur 99°F. Pols 100 per minuut. Bloeddruk 125/70 mm. Hg.

By ondersoek van die retina is daar duidelike en opvallende kronkeling van die retinale vate. (Hierdie kronkeling het kommentaar van alle waarnemers uitgelok, maar kon nie fotografies vasgelê word nie.) Geen ander afwykings is waargeneem nie. Die hart is klinies vergroot met 'n diffuse, effe heffende, soort puntstoot net buite die middel-klavikulêre lyn in die 5e interkostale ruimte. Daar is 'n graad II sistoliese geruis oor die hele prekordium hoorbaar, en die P 2 is verdubbel. 'n Paar basale krepitasies en enkele ronchi oor beide longe is hoorbaar. In die buik is die lewerrand net tasbaar, maar die milt is nie tasbaar nie. Die fundus uteri se grootte dui 'n swangerskap van 20-22 weke aan. Neurologies is die kraniale senuwees normaal, die sensorium



Afb. 2. Beenmurg van die pasiënt waarop sekelvormige selle eerste ontdek is. Daar is ook 'n paar skyfselle (target cells) op die smeer.

Afb. 3. Sekelselle is *in vitro* gedemonstreer binne enkele minute na die bloed verkry is. Die foto toon die mate van sekeling na 2 uur. Ongekleurde preparaat. (Bloed van die pasiënt).

Afb. 4. Sekeling *in vitro* na 6 uur. Bloed van die pasiënt.

Afb. 5. Sekeling *in vitro* na 24 uur. Bloed van die pasiënt.

Die normale selle nog sigbaar, is waarskynlik te wyte aan die bloedtransfusies.

is normaal en die refleksie is normaal. By die ledemate is daar drukteerheid oor die mediale end van die clavicula regs, en oor die regter-skouergewig en veral die regter-elmboog. Daar is geen swelsel, rooiheid of verskil in huidtemperatuur oor hierdie gewigte nie. Daar is geen seer of trofiese veranderinge nie.

Spesiale ondersoek op 16 April 1958—Die resultate van bloed-ondersoek was soos volg: Hemoglobien 6.5 g.%, witselle 13,000 per c. mm., polimorfe leukosiete 58%, limfosiete 36%, monosiete 3%, eosinofiele 1%, bloedplaatjies normaal en besinking 85 mm. per eerste uur (Westergren).

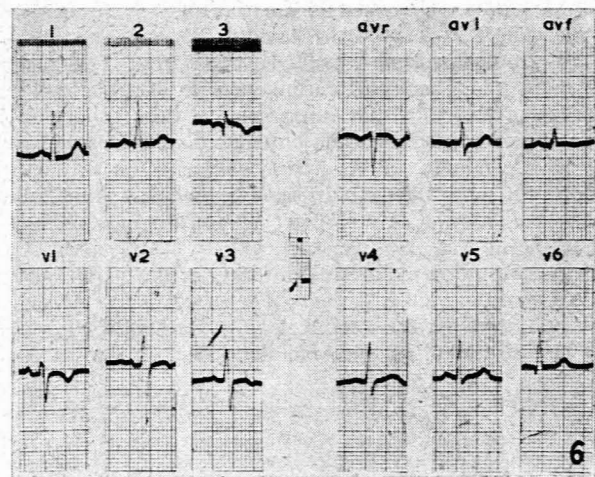
Ondersoek van die urine het die volgende opgelewer: S.G. 1,007, albumien ++, diasynuur +, bilirubien + (slegs by toelating gevind), urobilinoogen + en 12 rooibloedselle/H.V.V. Die bloed Wassermann—reaksie was negatief.

Lewerfunksie-proewe het die volgende getoon: Albumien 3.5 en globulien 3.2 g.%, timolturbiditeit 1, timolflokkulasie 0, sinksulfaat turbiditeit 4, serumbilirubien 7.2 mg.%, direk indirekte van den Bergh +, serumcholesterol 262 mg.%, serum alkaliese fosfatase 6.6 eenhede en protrombien-indeks 100+. Die retikulositytelling was 10%.

Beenmurg-ondersoek toon 'n aktiewe beenmurg met 'n normale differensiële telling, en 'n paar skyfselle (target cells). Diagnose op hierdie stadium was (1) mitralis insuffisiensie as gevolg van rumatiese aantasting (en moontlik subakute bakteriële endokarditis) en (2) hemolitiese anemie.

By herondersoek van die beenmurg is selle ontdek wat sekelvormig of hawervormig voorkom (Afb. 2). Die pasiënt het op hierdie stadium reeds 3 pinte gepakte selle ontvang vir anemiese klages en hartversaking wat begin intree het. Die bloed is *in vitro* vir die verskynsel van sekeling getoets en dit was positief reeds onmiddellik by ondersoek (± 15 min.). Afb. 3-5 is geneem na 2, 6 en 24 uur respektiewelik. Die toets is gedoen deur 'n bandjie vir 6 minute om die vinger te laat staan en 'n druppel bloed word dan afgeseël onder 'n dekglasie. 'n Reduserende middel is nie bygevoeg nie. Die oorspronklike bloedsmeur was nie meer beskikbaar nie, maar op 'n preparaat vir ondersoek na Lupus erythematosus-selle, kort na toelating, is sekelvormige rooibloedselle gevind. Roentgenfotos van die hart toon 'n hart na links en regs vergroot en ook verwyding van die murgholte en areas van beenverdichting in die tibia. Radiologiese ondersoek is tot 'n minimum beperk vanweë die swangerskap van die pasiënt.

Die elektrokardiogram toon moontlike regter ventrikulêre



Afb. 6. Elektrokardiogram toon moontlike R.V. spanning, origins binne normale perke. (PQ=0.16 sekondes.)

spanning, maar is origins binne normale perke (Afb. 6). PQ-tyd 0.16 sekondes.

Verdere ondersoek. 'n Differensiële besinking is gedoen op venuse en deeglik geoksigeneerde bloed. Die verskil in besinking is slegs positief in gevalle met sekelselanemie.⁷ Die resultate word hieronder getabuleer (Westergren se metode).

Geval 2

Kleurlingvrou, 25 jaar oud—suster van die pasiënt. Sy is tans volkome asimptomaties. Sy het 'n jiggyn'-aanvalle gehad en is

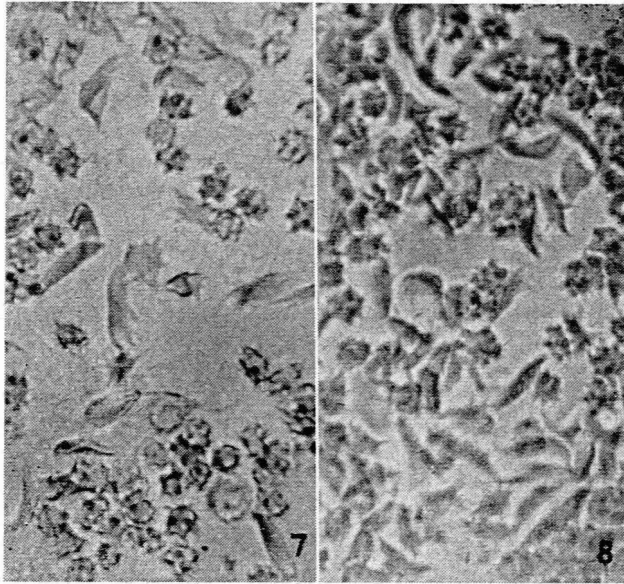
TABEL I. DIFFERENSIËLE BESINKING

	Geoksigeneerde bloed	Veneuse bloed
½ uur	35 mm.	12 mm.
1 uur	62 mm.	25 mm.
1½ uur	84 mm.	44 mm.
2 uur	94 mm.	54 mm.

Die bloedgroep van die pasiënt is O cDe/cde NN.

ongeveer 18 maande gelede vir subakute bakteriële endokarditis in 'n naburige hospitaal behandel. Sy het geelgus gehad op die ouderdom van 6 jaar en is sedertdien voortdurend „gelerig in haar oë“, by tye is dit erger en by tye beter.

Bevindinge by ondersoek. Die sklera kom nie geel voor nie, maar slymvliese lyk effe anemies. Daar is 'n sagte sistoliese geruis, graad I, oor die hele prekordium. Die hart is nie klinies vergroot nie. Daar is kronkeling van vate in die oogvelde dog minder duidelik as in die geval van haar suster. Die lewer en milt nie tasbaar nie. By radiologiese ondersoek is die skedel normaal, die hart net binne normale perke en die langbene normaal. Elektrokardiografiese bevinding is binne normale perke. PQ-tyd is 0.20 sekondes. Die resultate van bloedondersoek was soos volg: Hemoglobien 9.5 g.% en witselle 11,750 per c. mm. Die perifere smeer bevat sekelselle. Die *in vitro* toets vir sekeling was positief (Afs. 7 en 8). Differensiële besinking (Westergren-metode) is soos volg:



Afb. 7. *In vitro* sekeling van die pasiënt se suster se rooibloedselle (ongekleurde preparaat). Sekeling na 12 uur. Byna al die selle is misvormd.

Afb. 8. *In vitro* sekeling na 24 uur. Al die rooibloedselle is in die sekelvorm.

TABEL II. DIFFERENSIËLE BESINKING

	Geoksigeneerde bloed	Veneuse bloed
½ uur	32	3
1 uur	80	5
1½ uur	122	6
2 uur	128	6

Die bloedgroep van die pasiënt is B cde/cde NN Kell—Fy^a+

Geval 3

'n Kleurlingman, ±55 jaar oud, vader van die gesin.

Hy is in 'n inrigting vir kroniese siekes as gevolg van 'n hemiplegie en disartrie, te wyte aan 'n serebrovaskulêre ongeluk. Hy het geen klages nie en bevindings by ondersoek, behalwe vir die hemiplegie, is negatief. Daar was nooit hematurie nie.

Die resultate van bloedondersoek was soos volg: Hemoglobien

14.6 g.% en witselle 7,800 per c. mm. Sekeling *in vitro* was langsaam en minder duidelik as dié van sy dogters na 24 uur. Sy bloedgroep is O CD^c/cde NN.

Geval 4

'n Kleurlingvrou, ±45 jaar oud, moeder van die gesin. Daar is tekens van vetsug, maar origins is sy asimptomaties. Daar was nooit hematurie nie. Daar is osteoartritis van die hande, maar verder geen afwykings nie.

Die resultate van bloedondersoek was soos volg: hemoglobien 14.3 g.% en witselle 7,000 per c. mm. Sekeling *in vitro* is soos die vader s'n. Haar bloedgroep is B cde/cde NN.

Elektroforese

Die elektroforese is gedoen by pH 6.8. Gewoonlik word dit by pH 8.6 of 8.8 gedoen. Die beweeglikheid word geaffekteer namate die elektroforese gedoen word verder of nader aan die iso-elektriese punt van die proteïen. Hoewel by pH 8.6 die meeste abnormale hemoglobienes stadiger beweeg as normale hemoglobien, is dit nie noodwendig die geval by 'n laer pH nie. Sekelsel-hemoglobien was ongelukkig nie beskikbaar vir vergelyking nie. Die elektroforetiese diagram dui egter daarop dat die bloed van die pasiënt, die vader en die moeder, min of meer dieselfde samestelling het. Ons weet dat hulle almal *in vitro* sekel, dus is daar sekelsel-hemoglobien aanwesig. Ons weet ook dat die pasiënt hemoglobien A transfusies ontvang het, en dus is haar beeld Hb·AS en so ook dié van die ouers. Die elektroforetiese waardes is soos volg: Normaal 4.9, moeder 5.4, vader 5.2, pasiënt 5.3, suster 5.8 en normaal 4.6.

BESPREKING

Die Kell- en Duffy-groepe kon slegs vir die suster van die pasiënt gedoen word, waarna die serum opgeraak het. Die ABO groepe dui daarop dat die moeder genotipies BO moet wees, aangesien die dogters B en O is. Hiervolgens, en volgens die cde en MNS groepe, kan die kinders binnegetelik wees, maar dit dien natuurlik nie as bewys daarvan nie. Al twee ouers toon sekeling, maar is asimptomaties. Hulle is dus heterosigoties vir die sekelselgene. Indien 'n ander abnormale hemoglobien teenwoordig was, bv. C, D of talassemie, sou hulle nie asimptomaties gewees het nie.

Die elektroforetiese beeld dui daarop dat die hele familie 'n abnormale hemoglobien besit. Die suster het geen bloedtransfusies ontvang nie en aangesien sy anemies is, (Hb. 9.5 g.) is sy homosigoties vir hierdie hemoglobien. Die pasiënt, as gevolg van haar bloedtransfusies, toon dus 'n heterosigotiese patroon, te wyte aan normale hemoglobien in die getransfuseerde bloed.⁸ Almal toon sekeling *in vitro*, maar sekelselle kon slegs in die pasiënt en haar suster se perifere bloed gevind word. Die abnormale hemoglobien is dus hemoglobien S. Die ouers het dus die sekelseienskap en albei hulle dogters het sekelselanemie.

Hoewel die sekelseienskap nagegaan is in die Kaapse Kleurling⁹ (voorkoms 0.58%), is sekelselanemie nog nie vanuit die Kaapprovinsie beskryf in 'n plaaslik gebore Kleurling nie. Die geval van Berk en Bull² is vanuit die Kaapprovinsie beskryf in 'n Indiërvrou gebore in Durban. Die verhouding van die voorkoms van die eienskap tot die anemie wissel van streek tot streek, en die verhouding in Afrika word op 1,000 : 1 gestel.¹⁰ Die voorkoms in die Kaapprovinsie moet dus as 0.006% gestel word en die toestand is dus uiters seldsaam. As gevolg van die geografiese saamgroepering van die Kleurlingbevolking en hulle hoë geboortesyfer, mag die toestand mettertyd meer volop word.

Die probleme in verband met differensiële diagnose is

bekend en die dikwelse verwarring met subakute bakteriële endokarditis en rumatiekkoors word weereens in hierdie gevalle geïllustreer.

'n Osmotiese fragiliteitstoets is vir die pasiënt gedoen voor die diagnose van sekelselanemie gemaak is, maar daar is nie toegelaat vir die feit dat sy ikteries (bilirubien 5 mg.%) was nie, en hemolise is gerapporteer vanaf die eerste buis vanweë die geel kleur. Die ondersoek is nie later herhaal nie, vanweë die bloedtransfusies wat sy ontvang het. Die suster kon nie weer kom vir verdere ondersoek nie.

Die pasiënt se swangerskap word tans verder deur die verloskundige departement van hierdie hospitaal gehanteer. Die literatuur aangaande swangerskap en sekelselanemie is noodwendig beperk.⁶ 'n Kompromis moet getref word tussen die anemie wat die vrug nadelig beïnvloed en bloedtransfusies wat, indien die hemoglobien te hoog sou gaan, neig om beenmurg-aktiwiteit te onderdruk.

Die prognose van sekelselanemie is nie met sekerheid bepaalbaar in gevalle met swangerskap nie, maar Eisenstein *et al.*⁶ vind dat 30 uit die 138 beskrywe gevalle tydens swangerskap oorlede is. Toksemie van swangerskap kom effens meer dikwels voor in sekelselanemie as in die gemiddelde bevolking. Kraam as sodanig word nie geëffekteer nie. Volgens hierdie skrywers⁶ moet vitamine, yster en lewer-ekstrak in die pre-natale periode gegee word. Bloedtransfusie is, volgens hulle, nie aangedui tensy die hemoglobien onder 8 g.% daal nie. Infeksies, waartoe hierdie gevalle baie geneig is, vereis hospitalisasie. Die fetale verlies in gevalle met sekelselanemie en swangerskap, is 41.9%. Die hoë moederlike sterftesyfer regverdig sterilisasie volgens genoemde skrywers.

Die gevaar om die hemoglobien van hierdie pasiënte bo 10 g. te bring, lê in die feit dat 'n aplastiese of aregeneratiewe krisis kan ontstaan. Dit is ook die rede waarom suurstof nie vir te lang periodes aaneen gegee moet word nie. Die albuminurie, rooibloedselle in die urine en 'n S.G. wat tussen 1,007-1,010 varieer, moet waarskynlik as 'n aanduiding van vroeë renale skade gesien word, aangesien dit algemeen is en gewoonlik die oorsaak van dood in die derde dekade is. By hierdie pasiënt was die moeder se mense ten minste twee geslagte lank plaaslik woonagtig, terwyl die vader se grootouers op St. Helena-eiland gebore is. Meer besonderhede as dat van sy voorsate van Javaanse afkoms is, kon nie verkry word nie.

OPSOMMING

1. 'n Studie van 'n Kleurlingfamilie met die sekelsel-eienskap in beide ouers, en sekelselanemie in albei die kinders, word beskryf.

2. Ons meen dat dit die eerste beskrywing is in die Suid-Afrikaanse literatuur van sekelselanemie in 'n pasiënt wat in die Kaapse Skiereiland gebore is. Vier gevalle is reeds beskrywe,¹⁻⁴ almal vanuit die noordelike dele van Suid-Afrika, behalwe dié van Berk en Bull, wat in Durban gebore is, maar vanuit die Kaapprovinsie beskrywe is.

3. Bloedgroep-studies toon geen bewys van buite-egtelike kinskap nie.

4. Dit is die eerste geval van swangerskap by 'n sekelselanemie-lyer wat in die Suid-Afrikaanse literatuur beskrywe is. Die wêreld-literatuur bevat slegs 139 gevalle van swangerskap by sekelselanemie.⁶

5. Elektroforetiese bevindings word bespreek. Die besinkingstoets van Winsor en Burch⁷ is positief in die twee anemiese lede van die familie.

6. Die kliniese beeld in hierdie gevalle is tipies behalwe vir hulle ouerdom; dit sluit egter nie die diagnose uit nie.

SUMMARY

1. A study was made of a Cape Coloured family showing *in vitro* sickling in the father and mother, both being asymptomatic with a normal haemoglobin and white blood cell count. Sick-cell anaemia was discovered in our patient and in her sister, who has previously been treated elsewhere for sub-acute bacterial endocarditis.

2. It is believed to be the first reported case of sickle-cell anaemia born in the Cape Province. Four other cases have been reported¹⁻⁴ in the South African literature, one of which⁴ might have been sickle-cell thalassaemia because of some aberrant findings as pointed out by Vandepitte.⁶ The case of Berk and Bull² was born in Durban but was reported from Cape Town.

3. Blood-group studies show no evidence of false parentage, but do not prove the daughters to be the offspring of their father.

4. The sedimentation-rate test of Winsor and Burch (on aerated and venous blood) is positive in the two anaemic members of the family. It is said to be positive only in cases of sickle-cell anaemia.⁷

5. The clinical picture in our cases is completely consistent with the typically described picture, except for their ages which, though rare, do not exclude the diagnosis.

6. Electrophoreses was done at pH 6.8 and shows an abnormal haemoglobin in all members of the family. The electrophoretic pattern of the patient's haemoglobin is approximately the same as that of the parents' while the sister's, who received no blood transfusions, is faster than that of the rest of the family. The parents, being asymptomatic, are therefore heterozygotic for the abnormal haemoglobin; the patient's electrophoretic pattern being made so by transfusions. As sickling is present in all members, the abnormal haemoglobin is HbS. No known HbS is available for control. Electrophoreses on abnormal haemoglobin is usually done at pH 8.6 or 8.8. This lower pH (6.8) effects the mobility of the haemoglobin.

7. Pregnancy (with sickle-cell anaemia) has been reported in 139 cases in the world literature.⁶ Our patient, being pregnant, gave rise to some problems in the management of her pregnancy and anaemia. It is the first case of pregnancy with sickle-cell anaemia reported in the South African literature.

My dank aan dr. R. L. M. Kotze, Superintendent, Karl Bremer-Hospitaal, Bellville, vir verlof tot publikasie; prof. A. J. Brink vir die deurlees van die manuskrip en gewaardeerde wenke; dr. Phyllis Botha van die Westelike Provinsie Bloedoortappingsdiens wat die groepering van die pasiënte se bloed gedoen het, dr. A. Polson van die Groote Schuur-Hospitaal vir die elektroforese van die hemoglobienes, mnr. Robert Ellis, kliniese fotograaf, Karl Bremer-Hospitaal, vir die fotografie en aan mej. Y. Stuart vir die tikwerk verbonde aan die manuskrip.

VERWYSINGS

- Altman, A. (1945): *Clin. Proc.*, 4, 1.
- Berk, C. en Bull, G. M. (1943): *Ibid.*, 2, 147.
- Grek, I. J. en Findlay, M. (1951): *S. Afr. T. Geneesk.*, 25, 780.
- Segal, F., Grusin, H. en Cassel, R. (1956): *Ibid.*, 30, 63.
- Vandepitte, J. (1956): *Ibid.*, 30, 392.
- Eisenstein, M. I., Posner, A. C. en Friedman, S. (1956): *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 72, 622.
- Winsor, T. en Burch, G. E. (1944): *Amer. J. Med. Sci.*, 207, 152.
- Nadel, J. A. en Spivack, A. P. (1958): *Ann. Intern. Med.*, 48, 399.
- Esrachowitz, S. R., Friedlander, S., Radloff, G. en Saunders, S. (1952): *S. Afr. T. Geneesk.*, 26, 239.
- Wintrobe, M. M. (1956): *Clinical Hematology*, 4e ed. Londen: Henry Kimpton.