

PORODIČNA TROMBOCITOPENIJA UDRUŽENA SA ABNORMALNIM
HEMOGLOBINOM — VARIJANTA STRUMICA



UVOD

Različite porodične bolesti trombocita karakterišu broj produkcija i biološke sposobnosti klasificirane na osnovu kliničkih i laboratorijskih nalaza trombocita. U sklopu tih bolesti trombocitopenija je obično rezultat ili smanjene produkcije trombocita ili skraćenja vijeka trombocita (Dawton i sar., 1985).

Po svojim kvantitativnim i kvalitativnim promjenama porodična trombocitopenija je dosta heterogena bolest i može biti udružena sa nizom drugih bolesti: leukemijom, kada se trombocitopenija javlja kao neko preleukemično stanje; karcinomom na različitim lokalitetima na usnoj šupljini, laringsu, želucu, plućima, prostati, neuroblastu, zatim hemohromatozom, hidronefrozom hemolitičnom anemijom (Dawton i sar., 1985; McKusick, 1986; Milnes i sar., 1986). U užu grupu porodičnih trombocitopenija spadaju: May Hegglin anomalija, Wiskott-Aldrich Syndrom, trombocitopenija sa megakariocitopenijom, Gray Trombocit Syndrom (Bellucci i sar., 1983). Porodične trombocitopenije sa ili bez antitrombocitnih antitijela mogu se javiti u raznim životnim dobima: od doba djetinjstva pa do trećeg starosnog doba (Bogart i sar., 1985).

Opisane su promjene na hromosomima slične kao kod anemije Fanconi kod osoba sa trombocitopenijom u jednoj porodici (Helmhorst i sar., 1984), dok su rezultati analiza HLA-sistema kod članova porodice sa trombocitopenijom vrlo različiti. Neki su istraživači našli izvjesnu podudarnost HLA među oboljelim članovima porodice, dok drugi istraživači nisu ništa slično otkrili kod oboljelih od trombocitopenije u porodici (Karnatkin i sar., 1981; Muller i sar., 1987; Milnes i sar., 1986; Helmhorst i sar., 1984). Trombocitopenije udružene sa strukturalnim ili biohemijskim promjenama hemoglobina su vrlo rijetke. Hutchison i sar., (1964) kod članova jedne porodice oboljelih od tromboci-

topenije iz Glazgova otkrili su istovremeno i abnormalni hemoglobin varijanta Köln, a Thompson i sar. (1977) kod članova jedne porodice sa trombocitopenijom otkrili su povišene vrijednosti Hb A₂ i snižen aktivitet faktora VIIIc.

STUDIJ PORODICE

Ispitivane su dvije generacije porodice: prva (I) i druga generacija (II). Treća (III) generacija, odnosno djeca oboljelih roditelja iz druge (II) generacije nisu ispitivana, jer u tim ispitivanjima roditelji nisu htjeli da sarađuju.

Otac porodice (I-1, slika 1) umro, razlog smrti porodici nepoznat, dok je majka (I-2) već duže srčani bolesnik.

Propozitus (II-1) navodi da je još u djetinjstvu primijetila da joj se stvaraju modrice i nakon manjeg udarca; ponekad su se javljale »crvene« piknjice po koži; javljala su se krvarenja nakon pranja zuba, ali prave poteškoće su se javile već sa prvim menstruacijama. Menstruacije su bile obilne i duže su trajale. U to vrijeme se počelo javljati spontano krvarenje iz nosa. Primjećivala je da joj ponekad beonjače dobiju žućkastu boju, što je potom samo od sebe iščezavalo. U 16. godini, prilikom jednog detaljnijeg pregleda kod liječnika, ustanovljeno je da ima manjak krvnih »plocica« i da, vjerovatno, zato krvari. Od tada je u više navrata ležala na raznim klinikama, gdje je redovito postavljana dijagnoza: thrombocytopenia.

Fizikalnim pregledom, osim laganog žućkastog kolora sklera, druge promjene nisu otkrivene. Jetra i slezena ni perkutorno niti palpatorno nisu uvećane niti bolno osjetljive.

Mlađi brat (II-2) nije imao nekih poteškoća u djetinjstvu niti kasnije. Jedino je primijetio da mu se povremeno stvaraju modrice po koži i malo duže je krvario nakon vađenja zuba. Okolina je primijetila da ima žućkaste beonjače, što je povremeno iščezavalo. Od rođenja ima kraću desnu nogu. Konzumira veće količine alkohola, ali ne redovito. Liječnik mu je prilikom jednog pregleda rekao da ima povećane »masnoće« u krvi.

Fizikalnim pregledom nađeno da su sklere lagano subikterične, jetra nije povećana, ali je palpatorno osjetljiva, slezena se ne palpira. Desna noga kraća za oko dva centimetra. Ostali nalaz uredan.

Stariji brat (II-4), osim dječijih bolesti, ne sjeća seda je ikada bio ozbiljnije bolestan. Okolina je primijetila da ponekad ima »žute« beonjače, što je samo od sebe iščezavalo. Primijetio je da često krvari iz desni nakon pranja zuba. U posljednje vrijeme ima osjećaj tupog pritiska ispod rebara — desno. Nikad nije primijetio nikakav osip po koži.

Redovito konzumira male količine »žućeg« alkoholnog pića. Brzo se zamara pri napornijem radu.

Fizikalni pregled: Obostrano lagana protruzija bulbusa. Sklere lagano subikterične. Jetra palpatorno osjetljiva, lagano uvećana, slezena ni perkutorno niti palpatorno nije uvećana.

Starija sestra (II-6) je uglavnom imala poteškoće od strane »žuči«. Dobijala je često napade jakih bolova ispod desnih rebara. Ustanovljeno je da ima kamenac u žučnoj kesici, zbog čega je operisana. Nakon neko-

liko godina ponovo se javile iste poteškoće i sada je ustanovljeno da ima kamenac u žučnim putevima. Drugih poteškoća nije imala. Menstruacije uredne i nikad obilne. Nije krvarila iz nosa, niti je primijetila bilo šta na koži.

Fizikalni pregled: Osim ožiljka u predjelu projekcije žučne kesice i lagane osjetljivosti pri palpaciji u predjelu desnog hipohondrija, ostali fizikalni nalazi potpuno u granicama normale.

Ispitivani članovi porodice ne sjećaju se da li je u ranijim generacijama porodice bilo konsangviniteta.

METODE ISPITIVANJA

Broj eritrocita i trombocita je izračunavan na brojaču TECHNICON-766, vrijeme krvarenja po metodi IVY,^{22,23} retrakcija koaguluma po metodi Bigs^{4,43}, test generacije tromboplastina sa trombocitima bolesnika po metodi Bigs-Douglas^{22,23}, adhezija trombocita po metodi Borchgrevink, otpornost kapilara Rumpel-Leed^{22,23}, agregacija trombocita na kolagen po metodi Born²³, antitrombocitna antitijela po metodi direktni Coombs test²², vijek trombocita po metodi Baldini sa Cr⁵¹. Trombodinamoelastografija po metodi Hartert¹⁹. Promil retikulocita obojenih brilijant-krezil plaviлом u 0.05% rastvoru sa apsolutnim alkoholom ispitivan je po metodi Wolfer²², test otpornosti eritrocita prema hipotoničnim rastvorima u NaCl po metodi Wintrob²², serumsko željezo po metodi Stookey i Eisenwinter na analizatoru RA-1000 TECHNICON^{9,26}, faktor VIIIc po metodi Hardisti²³, fibrinogen po metodi Schultz u Nissel epruvetama²².

Količina hemoglobina utvrđivana je po metodi Bürger, preračunata u mmol/l na SI jedinica²¹, elektroforeza hemoglobina na kolagen-trakama i na čitaču multipolarnog denzimetra (Chemogram-Milano), razdvajanje peptida metodom kolonske hromatografije na DOWEX 50-X4 po Efre-movu^{5,7,8,18}.

REZULTATI

Ispitivani su članovi porodice J.... u prvoj (I) i drugoj (II) generaciji: majka, dvije sestre, dva brata i njegove žene (slika 1). Ispitivanje porodice, kao i redovita kontrola oboljelih članova, vršene su redovito u toku tri godine (od konca 1984. godine).

Studij trombocita

Propzitus (II-1) mlađa sestra je imala stalno snižen broj trombocita, osim u vrijeme kada je bila pod terapijom kortikosteroidima, kontraceptivima i preparatima željeza, kada je dolazilo do porasta trombocita i manje obilnih, ali redovitih menstruacija. Po prestanku terapije trombociti su vrlo brzo padali ispod vrijednosti od $30 \times 10^3/l$, vrijeme krvarenja bilo jako produženo, retrakcija koaguluma slaba do vrlo slaba, test generacije tromboplastina sa trombocitima produžen, maksimalna amplituda (a-mx) snižena, što je ukazivalo na izrazito patološku trombodinamoelastografsku krivulju, a vijek trombocita i u toku terapija, kao i između terapeut-

skih seansi, redovito skraćen (tabela 1, 2, 3; slika 3). Adhezija trombocita bila je slaba, agregacija trombocita na kolagen nije se mogla uspješno učiniti, vjerovatno zbog stalno niskog broja trombocita, direktni CO-OMBS-test pozitivan, fibrinogen normalan, aktivitet faktora VIIIc normalan.

U razmazu koštane srži dobijene punkcijom megakariocitoza naglašena hipersegmentacija jezgra megakariocita sa vakuolama u citoplazmi megakariocita. U perifernom razmazu krvi nema skupina trombocita, zapažaju se učestaliji veliki trombociti, RUMPEL-LEED pozitivan.

Kod mlađeg brata (II-2) promjene u broju trombocita su bile umjerene, lagana trombocitopenija bez oscilacija, lagano produženje vremena krvarenja, retrakcija koguluma slabija, test generacije tromboplastina sa trombocitima bolesnika lagano produžen, vijek trombocita skraćen, adhezija trombocita slabija, agregacija trombocita na kolagen dobra, Rumpel-Leed negativan, maksimalna amplituda (a-mx), kao i indeks trombodinskog potencijala lagano sniženi na trombodinomografskoj krivulji, (tabela 1, 2 i 3; slika 4), direktni COOMBS-test lagano pozitivan, fibrinogen normalan, aktivitet faktora VIIIc normalan. U razmazu koštane srži dobijene punkcijom, osim hipersegmentacije jezgra megakariocita i prisutnih vakuola u citoplazmi megakariocita, drugih promjena nema. U perifernom razmazu krvi nema skupina trombocita, ali se primjećuju, mada rijetko, veliki trombociti.

Kod starijeg brata (II-4) promjene na broju trombocita, kao i funkcije trombocita, imale su umjereni karakter, ali su ipak izrazitije nego kod mlađeg brata (II-2). Umjerena trombocitopenija, produženo vrijeme krvarenja, retrakcija koaguluma slaba, skraćen vijek trombocita, test generacije tromboplastina sa trombocitima bolesnika produžen, maksimalna amplituda (a-mx), kao i indeks trombodinskog potencijala snižen (tabela 1, 2 i 3; slika 5), adhezija trombocita slaba, Rumpel-Leed slabo pozitivan, direktni COOMBS-test slabo pozitivan, fibrinogen normalan, aktivitet faktora VIIIc normalan.

U razmazu koštane srži dobijene punkcijom u megakariocitima hipersegmentirana jezgra, vakuole u citoplazmi megakariocita ali pojedinačne, dok u razmazu periferne krvi također nema skupina trombocita, nego se vide pojedinačni veliki trombociti.

Studij eritrocita

Propozitus (II-1) je imala konstantno snižen ili jako snižen broj eritrocita; u perifernom razmazu krvi dominirali su mikrociti, ali je bila uočljiva i anizocitoza i anizohromija. Sferocita nema. U fazi pogoršanja serumsko željezo je padalo ispod $5,5 \mu\text{mol/l}$, a srednja zapremina eritrocita ispod $73,4 \mu^3$. Rezistencija eritrocita u hipotoničnim otopinama NaCl je bila smanjena, a broj retikulocita u promilima bio je izrazito povišen. U razmazu koštane srži dobijene punkcijom povećan je procenat acidofilnih eritrocita (tabela 4). Heintz-tjelašca nisu nađena. Bolesnica je povremeno bila pod terapijom kortikosteroidima, kontraceptiva i preparata željeza. Pod tom terapijom se broj eritrocita rapidno normalizira, a u periferiji se gubila anizohromija i anizocitoza. Mikrociti su i dalje bili prisutni, ali u manjem procentu.

Kod II-2 je stalno prisutna blaga anemija, nema sferocita umjerena hipohromija, serumsko željezo se kretalo ispod vrijednosti od $\mu\text{mol/l}$. Rezistencija eritrocita u hipotoničnoj otopini NaCl je smanjena, promil retikulocita je povišen (tabela 4).

U razmazu punktata koštane srži nema značajnijih promjena na eritrocitnoj lozi.

Kod II-4 anemija je bila nešto izražajniya nego kod II-2 sa hipohromijom, ali bez mikrocita i sferocita. Nađeni su pojedinačni makrociti. Promil retikulocita je znatno viši, a rezistencija eritrocita u hipotoničnoj otopini NaCl smanjena (tabela 4). Serumsko željezo je bilo ispod 12 $\mu\text{mol/l}$, a u razmazu koštane srži nešto intenzivnija acidofilna eritroblastozna.

Studij hemoglobina

Kod sva tri bolesna člana porodice (II-1, II-2 i II-4) postojalo je sniženje hemoglobina izraženo u mol/l (SI jedinica), koje je bilo srazmjerno sa kretanjem broja eritrocita. Elektroferezom hemoglobina je otkriven Hb X u znatnim procentima kod sva tri bolesna člana (tabela 4). Taj nepoznati hemoglobin (Hb X) otkriven metodom elektroforeze, identificiran je metodom kolonske hromatografije Dowex 50-X4 kao abnormalni hemoglobin u alfa globinskom lancu: $\alpha_2^{112} \text{His} \longrightarrow \text{Arg } \beta_2$). Identifikaciju abnormalnog hemoglobina izvršio je prof. E f r e m o v, G. D. u referalnom centru za hemoglobinopatije — Skoplje (slike 6, 8, 9, 10, 11 i 12). Kod II-2 i II-4 slobodni bilirubin je povremeno bio povišen a u to vrijeme stolice su bile hiperholične.

Obadva brata II-2 i II-4 imala su stalnu hiperlipidemiju, koja bi po klasifikaciji ispadala u Tip IV po Fredricksonu.

DISKUSIJA

Nalazi uneseni u priloženim tabelama, odgovaraju najvišim vrijednostima zapaženih za vrijeme obaveznih kontrolnih pregleda. Inače su ostali ponavljani nalazi koji se odnose na istraživane parametre redovito bili niži.

Samo je prepozitusa (II-1) imala potpunu sliku trombocitopenije, sa karakterističnim kliničkim nalazima, potvrđenu odgovarajućim laboratorijskim pretragama, dok druga dva člana porodice — braća (II-2 i II-4) nisu imala izraženu kliničku sliku trombocitopenije. Na osnovu odgovarajućih laboratorijskih testova kod njih je ustanovljena trombocitopenija sasvim laganog tipa: umjereno snižen broj trombocita, slaba retrakcija koaguluma, produženo vrijeme generacije tromboplastina sa trombocitima bolesnika, produženo vrijeme krvarenja, koje je kod svih ispitanika bilo delovno broju trombocita. Postoji mišljenje (Thomson i sar., 1977)²⁵ da vrijeme krvarenja nudi direktnu biološku vezu sa brojem i funkcijama trombocita.

Prisutni abnormalni hemoglobin — varijanta Strumica, iako prisutan u znatno visokom procentu kod svih ispitanika, nije uslovio neke teže kliničke promjene. Postojao je oscilirajući subikterus, lagana anemija, osim kod propozitusa, uslovljena hemolitičkom komponentom, što

potvrđuje smanjena rezistencija eritrocita i pojava retikulocitoze, koja je bila stalna. Oboljela sestra (propozitus II-1), zbog hematoloških kriza izazvanih dugotrajnim i obilnim menstruacijama bila je podvrgnuta sljedećoj terapiji: cortancyl 55 mg/die sa postepenom redukcijom tokom dva mjeseca do 10 mg/die, dodatna terapija sa kontraceptivima tipa »dina« između menstruacija i peroralno preparati željeza »tareyferon«.

U ovom prvom terapijskom zahvatu bolesnica je veoma dobro reagovala, nastala je potpuna klinička remisija, menstruacije su bile manje obilne i trajale su oko 6 dana, broj eritrocita se normalizirao, dok je broj trombocita iznosio maksimum do 50 000 mm³. Anemija bolesnice je imala više hemoraško-feriprivni karakter, a vjerovatno je manje utjecala hemolitična komponenta.

Ovakva terapija je ponavljana zavisno od kliničkog i laboratorijskog stanja bolesnice. Međutim, u narednim terapijskim seansama bolesnica je sve teže podnosila cortancyl i preparate željeza. Javile su se komplikacije i tegobe: povišen krvni pritisak, hirzutizam, glutealne strije, porast glukoze u krvi, mučnine i bolovi u želucu. Terapija imunoglobinom nije primjenjivana zbog bojazni od infekcije: virus B i AIDS.

Zbog svega toga diskutuje se o opravdanosti splenektomije kao sada jedinog mogućeg terapijskog zahvata.

Kod oboljele braće (II-2 i II-4) nije primjenjivana nikakva terapija, jer za to nije bilo nikakve potrebe, ali im je skrenuta pažnja da je u slučaju potrebe za bilo kakvim operativnim zahvatom potrebna konzultacija sa hemostazeologom. Druga patološka komponenta kod ispitivanih članove porodice (II-1, II-2 i II-4), koja se odnosi na prisustvo abnormalnog hemoglobina — varijanta Strumica, kao i hemoglobinopatija, sama za sebe je rijetka pojava i izgleda da je dosada jedino opisana u Jugoslaviji (okolina Strumice, SR Makedonija) (N i a z i s a r., 1975; E f r e m o v i s a r., 1982, 1983, 1984). To je heterozigotna pojava, gdje je u alfablobinskom lancu došlo do supstitucije aminokiselina na 112 poziciji:



Jedine hemotološke promjene koje su ranije zapažene kod nosilaca abnormalnog hemoglobina — varijanta Strumica je umjereni fragilitet eritrocita u hipotoničnoj otopini NaCl i lagano povišeni slobodni bilirubin u serumu. Heintz inkluzije u eritrocitima nisu nađene.

Kod naših bolesnika (II-1, II-2 i II-4) postojala je, također, smanjena rezistencija eritrocita u hipotoničnoj otopini NaCl, povišene ali oscilirajuće vrijednosti slobodnog bilirubina i naglašena retikulocitoza, što sve ukazuje na mogućnost stalnog prevremenog raspada eritrocita.

Trombocitopenija udružena sa abnormalnim hemoglobinom varijanta — Strumica, što smo opisali kod tri člana jedne porodice u istoj generaciji, nije dosada opisana u medicinskoj literaturi, odnosno u nama dostupnoj literaturi.

Analiza ove porodice nameće sljedeće zaključke:

- a. — Trombocitopenija udružena sa abnormalnim hemoglobinom kao posljedica izmjene pozicije aminokiselina u alfablobinskom lancu, može se okarakterisati kao sindrom.

- b. — Ovaj sindrom je možda nasljedan.
- c. — Nasljeđivanje je vjerovatno autosomalno dominantno.

Druga i treća konstatacija zahtijevaju, sasvim sigurno, dodatna istraživanja.

ACKNOWLEDGEMENTS

— Abnormal hemoglobin variant STRUMICA was first detected by Prof. EFREMOV in the Reference Centre for Hemoglobinotherapy in Skopje, Macedonia.

— Recommendations and guidelines concerning the study of these pathological conditions in the mentioned family were made by Prof. SAMAMA, Laboratoire central d'hématologie de l'Hotel-Dieu, Paris.

— Cytogenetic finding was made by Prof. SOFRADŽIJA in the Centre for Human Genetics of the SR of Bosnia-Herzegovina, Sarajevo.

— The investigation of the HLA system was carried out by Prof. V. BASIĆ in the Laboratory for Tissue Typisation of the Institute for Transfusiology, Sarajevo.

LITERATURA

- Bellucci, S., Toboless, G. and Caen, P.J.: *Inherited Platelet Disorders*. *Progress in Haematology*, 13, 223 (1983).
- Bogart, L., Wittels, E.G.: *Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Two Elderly Siblings*. *Archives of Internal Medicine*, 145, 12, 2259 (1985).
- Dowton, S.B., Beardsley, D., Jamison, D., Blattner, S. and Frederick, P.: *Studies of a Familial Platelet Disorder*. *Blood*, 56, 3, 557 (1985).
- Efremov, G.: *Populacioni i biohemijski aspekti na hemoglobinopatije u Jugoslavija*. Pristapni predavanja na novite členovi na Makedonskata akademija na naukite i umetnostite — VI. (poseben otpčatok-Offprint 72 (1982)).
- Efremov, G.D., Juričić, D., Stojanovski, N.: *Hemoglobinopathies in Yugoslavia*. *Hemoglobin (special feature)* 6 (6), 643 (1982).
- Efremov, G.D.: *Structural Variants of Human Hemoglobin*. *Periodicum biologorum*, 86, 2, 83, (1984).
- Efremov, G.D., Huisman, T.H.J.: *The Laboratory Diagnosis of Hemoglobinopathies*, *Clinics in Haematology*, 3, 527, (1974).
- Efremov, G.D., Huisman, T.H.J., Smith, L., Wilson, J.B. et al.: *Hemoglobin Richmond, a Human Hemoglobin which Forms Asymmetric Hybrids With Other Hemoglobins*. *Jour. Biol. Chem.*, 244, 6105 (1969).
- Eisenwinter, H., Rietz, P.: *Clin. Chem.* 17, 149 (1979).
- Greaves, M., Pickering, C., Martin, J. et al.: *A New Familial »Great Platelet Syndrome« With Structural Metabolic and Functional Abnormalities of Platelets Due to a Primary Megacariocyte Defect*. *British Journ. of Haematology*, 65, 429 (1987).
- Helmhorst, F.M., Heaton, D.C., Crossen, P.E. et al.: *Familial Thrombocytopenia Associated with Platelet Autoantibodies and Chromosome Breakage*. *Human Genetics*, 65, 252 (1984).
- Hutchison, H. E., Pinkerton, P.H., Patricia Waters, Douglas, A.S. et al.: *Hereditary Heintz-Body Anemia, Thrombocytopenia and Hemoglobinopathia (Köln) in a Glasgow Family*. *British medical journal*, 2, 1099 (1964).
- Karpatskin, S., Fotino, M., and Winchester, R.: *Hereditary Autoimmune Thrombocytopenic Purpura: an Immunologic and Genetic Study*. *Annals of Internal Medicine*, 94, 6, 781 (1981).
- McKusick, V.A.: *Mendelian Inheritance in Man: Catalogs of Autosomal Dominant, Recessive and X-Linked Phenotypes*. The John Hopkins University Press-seventh edition 773, (1986).

- Milnes, J., Scheffield, K., Low-Beer, T.: *Genetic Haemochromatosis and Thrombocytopenia*. The Lancet (Letter) 6, 1336 (1986).
- Muller, J., Kaplan, C., Reznikoff-Etienne, M. P.: *Implication du systeme HLA dans les thrombopenies immunologiques*. Nouv. rev. fran. d'hematologie, 29, 3, 162 (1987).
- Naparstek, J., Abrahamov, A., Cohen, T. and Brantbar, Ch.: *Familial Hereditary Thrombocytopenia and HLA*. American Journal of Hematology, 17, 113 (1984).
- Niazi, G.A., Efremov, G. D., Nikolov, N., Hunter, E. and Huisman, T.H.J.: *Hemoglobin Strumica or α_2 112 (G19) His $\rightarrow$ Arg β_2 (With an Addendum: Hemoglobin-J-Peris-Ia 2 Ala Asp β_2 in the Same Population)*. Biohemica et Biophysica Acta (P), 412, 181, (1975).
- Rezaković, Dž.: *Thrombodinamoelastografija*. INRO »Svjetlost — Sarajevo (1980).
- Schaar Frances Elizabeth: *Familial Idiopathic Thrombocytopenic Purpura*. The Journal of Pediatrics, 62, 4, 546 (1963).
- Stark, O.: *Kliničke laboratorijske analize*. Medicinska knjiga Beograd — Zagreb (1958).
- Stefanović, S.: *Hematologija*. Medicinska Knjiga Beograd—Zagreb/1981.
- Stefanović, S. i Baklaja, R.: *Hemostaza i njeni poremećaji*. Medicinska knjiga Beograd — Zagreb (1981).
- Stookey, L.L.: *Anal. Chem.* 42, 779 (1970).
- Thompson, A.R., Wood, W.G. and Stamtoyannopoulos, G.: *X-Linked Syndrome of Platelet Disfunction, Thrombocytopenia and Imbalanced Globin Chain Synthesis with Hemolysis*. Blood-the Journal of Ash, 50, 2, 303 (1977).

