



ANOMALIES IMMUNO-HEMATOLOGIQUES ET MALADIES AUTO-IMMUNES AU CENTRE NATIONAL HOSPITALIER UNIVERSITAIRE HUBERT KOUTOUKOU MAGA (CNHU/HKM) DE COTONOU

BAGLO AGBODANDE Tatiana¹, ZOHOUN Alban¹, AGBODANDE Anhelme², GABA Olivia¹, PRUDENCIO Roberto², WANVOEGBE Armand², ZOMALHETO Zavier³, ANANI Ludovic¹

¹ Laboratoire d'Hématologie - Clinique universitaire des Maladies du Sang -CNHU-HKM – Faculté des Sciences de la Santé Cotonou Bénin.

² Clinique Universitaire de Médecine Interne - CNHU-HKM – Faculté des Sciences de la Santé Cotonou Bénin.

³ Clinique Universitaire de Rhumatologie - CNHU-HKM – Faculté des Sciences de la Santé Cotonou Bénin

Auteur correspondant : ZOHOUN Alban, 02BP2325 Cotonou, comlanz@yahoo.fr

RESUME

Introduction : Les maladies auto-immunes (MAI) sont associées à des manifestations immuno-hématologiques de gravité variable.

Objectif : Décrire les anomalies immuno-hématologiques retrouvées chez les patients atteints de MAI au CNHU-HKM de Cotonou.

Matériels et méthode : Etude prospective, transversale à visée descriptive et analytique menée de novembre 2017 à février 2018 dans les services de Médecine Interne, de Rhumatologie et des Maladies du Sang du CNHU-HKM. Le laboratoire d'Hématologie Biologique et celui de Biochimie du même centre ont servi pour la réalisation des différentes explorations biologiques.

Résultats : Quarante-quatre patients connus et suivis pour MAI ont été inclus. Parmi eux, 90,9% étaient des femmes. La moyenne d'âge était de 39,7 ans. La polyarthrite rhumatoïde (PR) et le lupus érythémateux systémique (LES) étaient les MAI les plus présentes avec des fréquences respectives de 59,1% et 29,5%. Au plan des analyses biologiques, 24 malades présentaient au moins une anomalie de l'hémogramme. Les principales anomalies quantitatives retrouvées étaient l'anémie et la lymphopénie avec des fréquences respectives de 35,1% et 32,4%. Des anomalies qualitatives touchaient les hématies et les plaquettes. Sept patients sur les 44 possédaient des auto-anticorps anti-érythrocytaires. La présence de ces auto-anticorps était associée à des anomalies de l'hémogramme.

Conclusion : Notre étude met en exergue la fréquence élevée des anomalies hématologiques chez les patients atteints de MAI et le rôle important du laboratoire d'hématologie dans leur prise en charge. La prise en charge de ces patients requiert une parfaite collaboration interdisciplinaire.

Mots clés : Maladies auto-immunes, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux systémique, Hématologie, Bénin.

ABSTRACT

Immuno-hematological abnormalities and autoimmune diseases at the National University Hospital Center-Hubert Koutoukou Maga (CNHU / HKM) in Cotonou

Introduction: Autoimmune diseases (AID) are associated with immunohematological manifestations of different severity.

Objective: To describe the immunohematological abnormalities found in patients with AID at CNHU-HKM Cotonou.

Materials and method: Prospective and transversal study was conducted from November 2017 to February 2018 in the Internal Medicine, Rheumatology and Blood Diseases departments of the CNHU-HKM. The hematology and biochemistry laboratories of the same center were used for the various biological explorations.

Results: Forty-four patients known and followed for AID were included. Of these, 90.9% were women. The average age was 39.7 years. Rheumatoid arthritis (RA) and systemic lupus erythematosus (SLE) were the most common AID with frequencies of 59.1% and 29.5% respectively. In terms of biological analyses, 24 patients had at least one abnormal blood count. The main quantitative anomalies found were anemia and lymphopenia with frequencies of 35.1% and 32.4% respectively. Qualitative anomalies were found in red blood cells and platelets. Seven of the 44 patients had autoantibodies to erythrocytes. The presence of these autoantibodies was associated with abnormal blood count.

Conclusion: Our study highlights the high frequency of hematological abnormalities in patients with AID and the main role of the hematology laboratory in management. Management of these patients requires perfect interdisciplinary collaboration.

INTRODUCTION

La maladie auto-immune (MAI) est définie par la rupture des mécanismes de tolérance centrale et périphérique de l'organisme qui conduit à l'action pathogène du système immunitaire vis-à-vis de constituants naturels de l'organisme [1]. Elle peut être spécifique d'organe ou non et se présenter sous diverses formes inaugurales avec différents types d'anomalies dont celles hématologiques. Ces anomalies hématologiques peuvent être centrales ou périphériques [2] et ont été décrites essentiellement chez les patients souffrant de lupus érythémateux systémique [3-5]. Au Bénin, aucune étude ne s'est intéressée spécifiquement aux anomalies hématologiques chez les patients diagnostiqués et suivis pour une maladie auto-immune. Notre travail a pour objectif de décrire les anomalies immuno-hématologiques retrouvées dans ce groupe de patients afin d'optimiser le diagnostic, le traitement et le suivi.

METHODOLOGIE

Nature, durée et cadre d'étude : Il s'agissait d'une étude prospective, transversale à visée descriptive et analytique de novembre 2017 à février 2018. Elle a eu pour cadre trois services cliniques du CNHU-HKM intervenant dans la prise en charge de patients souffrant de pathologies auto-immunes, à savoir les services de Médecine Interne, de Rhumatologie et des Maladies du Sang. Les laboratoires d'Hématologie biologique et de Biochimie du même centre ont permis la réalisation des analyses immuno-hématologiques et biochimiques des échantillons.

Population d'étude : Quarante-quatre (44) patients ont été retenus par recrutement systématique parmi ceux antérieurement diagnostiqués et qui ont consulté durant la période d'étude.

Examens de laboratoire réalisés : Pour chaque patient, nous avons procédé à un prélèvement de sang veineux sur tube éthylène-diamine-tétra-acétique (EDTA), tube citraté et un tube sec. Les tubes EDTA ont servi à réaliser un hémogramme, une étude de frottis sanguin et un test direct à l'antiglobuline (TDA) ; les tubes citratés pour une vitesse de sédimentation et les tubes secs pour le bilan martial. Les échantillons ont été manipulés quotidiennement.

Les hémogrammes ont été effectués à l'aide de l'automate Sysmex® XT 4000i et les frottis sanguins ont été lus au microscope optique

Leica® à l'objectif x100 à immersion après coloration au May Grunwald Giemsa (MGG). Le test direct à l'antiglobuline a été réalisé à la recherche d'auto-anticorps anti-érythrocytaires par la méthode en gel (carte-ID LISS/Coombs de Biorad®). Les vitesses de sédimentation ont été réalisées par la méthode de Westergreen. Le bilan martial comprenant le dosage du fer sérique, la capacité de fixation de la transferrine (CTF) et le coefficient de saturation de la transferrine (CS) a été effectuée en cas d'anémie microcytaire par les techniques biochimiques.

Les intervalles de normalité retenus pour l'interprétation des analyses sont ceux utilisés dans les différents laboratoires de manipulation. Soulignons que le bilan d'auto-immunité pour le diagnostic de confirmation des cas n'est pas disponible au Bénin et était sous-traité en Europe (Belgique, France). Les variables étudiées étaient sociodémographiques (âge et sexe), cliniques (pathologie auto-immune, ancienneté de la maladie et traitement en cours) et biologiques.

Considérations éthiques : Le présent travail a été réalisé avec le respect scrupuleux des règles éthiques. Nous n'avons inclus que les patients pour lesquels un consentement éclairé a été obtenu. L'enquête a garanti la confidentialité des données.

Analyse des données : Les données recueillies ont été enregistrées à l'aide du logiciel Epi info version 4.2. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS Version 20.0. Les comparaisons entre les différents groupes ont été effectuées grâce aux tests de Student, chi carré et Fischer. Le seuil de significativité a été fixé à 0,05.

RESULTATS

Données socio-démographiques : Notre population d'étude était à majorité féminine (90,9%) avec un sex-ratio H/F de 0,1. La moyenne d'âge était de 39,7 ans, avec des extrêmes de 9 et 63 ans. 50% des patients avaient un âge compris entre 20 et 40 ans.

Données cliniques : Plusieurs types de maladies auto-immunes ont été recensés. Les principales étaient représentées par la polyarthrite rhumatoïde (PR) et le lupus érythémateux systémique avec des fréquences respectives de 59,1% et 29,5% (Tableau I). Chez les patients souffrant du lupus, la moyenne d'âge était de 36,36 ans contre 41,41 pour ceux atteints de polyarthrite rhumatoïde. La durée moyenne de suivi était de 5,3 ans avec des extrêmes de 2 à 13 ans.

Tableau I : Répartition des différentes pathologies auto-immunes

MAI	N	%
Polyarthrite rhumatoïde	26	59,1
Lupus érythémateux systémique	13	29,5
Syndrome de Sharp	2	4,5
Sclérodermie	1	2,3
Maladie de Behçet	1	2,3
Sarcoïdose	1	2,3
Total	44	100

Données biologiques : Différents auto-anticorps ont été mis en évidence au moment du diagnostic chez 36 patients. Chez les patients atteints de LES, les anticorps antinucléaires les plus représentés étaient les anti-ENA notamment les anti-SSA et les anti-RNP.

Pour ceux atteints de polyarthrite rhumatoïde, les facteurs rhumatoïdes et/ou les anti-CCP étaient mis en évidence.

Vingt-quatre malades (54%) présentaient au moins une anomalie de l'hémogramme. Les anomalies quantitatives étaient retrouvées chez 8 malades atteints de lupus (61,5%) et chez 13 atteints de PR (50%). Les malades souffrant du syndrome de Sharp et de la sclérodermie avaient aussi présenté des anomalies quantitatives à l'hémogramme. Par contre, ceux souffrant de la sarcoïdose et de la maladie de Behçet avaient un hémogramme normal. Les principales anomalies retrouvées étaient l'anémie et la lymphopénie avec des fréquences respectives de 35,1% et 32,4% (figure 1).

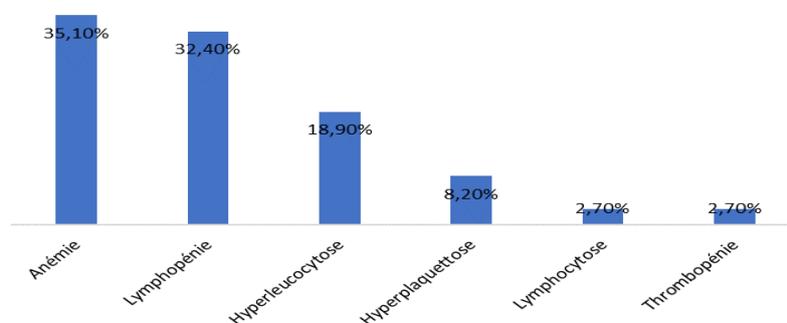


Figure 1 : Fréquence des anomalies quantitatives de l'hémogramme

La fréquence des différents types d'anomalies quantitatives au sein des patients souffrant du LES et ceux du PR sont récapitulés respectivement dans les tableaux I et II.

Tableau II : Effectif des anomalies quantitatives au sein des patients atteints de LES

Anomalies quantitatives	N
Anémie	2
Leucopénie	0
Neutropénie	0
Lymphopénie	2
Anémie + lymphopénie	3
Hyperleucocytose + neutrophilie + lymphopénie	1
Total	8

Tableau III : Effectif des anomalies quantitatives au sein des patients atteints de PR

Anomalies quantitatives	N
Anémie	4
Lymphopénie	4
Hyperleucocytose + neutrophilie	1
Anémie + hyperleucocytose + neutrophilie	1
Anémie + hyperleucocytose + lymphocytose + thrombopénie	1
Thrombocytose	2
Leucopénie	0
Neutropénie	0
Total	13

L'un des malades atteint du syndrome de Sharp avait une lymphopénie, le second une anémie associée à une thrombocytose. Une bicytopenie associant une anémie à une lymphopénie a été retrouvée chez celui atteint de la sclérodermie.

Treize patients avaient été diagnostiqués anémiés. Chez tous ces patients, l'anémie était modérée (taux d'hémoglobine compris en 7 et 11 g/dL), arégénérative (nombre de réticulocytes < 120 G/L) et normocytaire normochrome dans 9 cas, microcytaire hypochrome dans 4 cas.

Les anémies normocytaires étaient associées à une accélération de la VS dans 8 cas. Les anémies microcytaires étaient hyposidérémiques avec une capacité de fixation de la transferrine basse. Elles étaient toutes associées à une accélération de la VS. Cependant 2 malades avaient un coefficient de saturation bas.

Les facteurs associés à la présence d'anomalies quantitatives de l'hémogramme sont résumés dans le tableau III.

Tableau IV : Facteurs associés à la présence d'anomalies quantitatives de l'hémogramme

	Anomalies		p
	Présence	Absence	
Age			0,33
< 20	0 (0)	1 (100,0%)	
20 à 40	11 (50,0%)	11 (50,0%)	
>=40	13 (61,9%)	8 (38,1%)	
Sexe			0,009
Masculin	0 (0,0%)	4 (100%)	
Féminin	24 (60,0%)	16 (40,0%)	
LES			0,38
Oui	9 (64,3%)	5 (35,7%)	
Non	15 (50,0%)	15 (50,0%)	
PR			0,65
Oui	14 (51,9%)	13 (48,1%)	
Non	10 (58,8%)	7 (41,2%)	
Ancienneté de la maladie			0,82
0 à 2 ans	4 (50,0%)	4 (50,0%)	
2 à 4 ans	6 (60,0%)	4 (40,0%)	
4 à 6 ans	7 (46,7%)	8 (53,3%)	
>=6 ans	7 (63,6%)	4 (36,4%)	
Auto-Anticorps identifiés			0,78
Oui	20 (55,6%)	16 (44,4%)	
Non	4 (50,0%)	4 (50,0%)	
Traitement			0,13
Oui	22 (59,5%)	15 (40,5%)	
Non	2 (28,6%)	5 (71,4%)	

L'étude des frottis sanguins a retrouvé des anomalies morphologiques chez 15 patients (Tableau IV).

Tableau V : Répartition des anomalies qualitatives de l'hémogramme

Anomalies qualitatives		N
Anomalies des globules rouges	Poïkylocytose	3
	Anisocytose	2
Anomalies des plaquettes	Agrégats	6
	Anisocytose	4
Total		15

L'étude des anticorps anti-érythrocytaires montrait que 7 patients possédaient des auto-anticorps anti-érythrocytaires. La présence de ces auto-anticorps était associée à des anomalies de l'hémogramme (tableau V). Les anticorps anti-érythrocytaires n'étaient retrouvés chez aucun patient ayant une PR.

Tableau VI : anomalies de l'hémogramme chez les patients présentant un TDA positif

Type d'anomalie	MAI associée	Effectif
Anémie + lymphopénie	LES	04
	Sclérodermie	01
Hyperleucocytose + lymphopénie	LES	01
Anémie + thrombocytose	Syndrome de Sharp	01
Total		07

DISCUSSION

Notre population d'étude était à prédominance féminine avec un sex ratio H/F de 0,1. La prédominance féminine est classique au cours des MAI et est rapportée par de nombreuses études [6-8]. Seul le sexe était statistiquement associé à la présence d'anomalies quantitatives de l'hémogramme en cas de maladie auto-immune. Toutefois, il pourrait s'agir juste d'un biais de recrutement. L'âge moyen des malades dans notre travail était de 39,7 ans. Cette moyenne d'âge se rapproche de celle retrouvée en Algérie par Hakem *et al.* qui était de 37 ans [9]. Le lupus érythémateux systémique est une pathologie de la femme jeune. L'âge moyen de survenue dans notre étude est de 36,6 ans et s'apparente à celui retrouvé par Odhiambo *et al.* au Kenya [10]. Il en est de même pour la polyarthrite rhumatoïde avec un âge moyen de 41,4 ans proche de l'âge moyen de 44 ans retrouvé par Zomalheto *et al.* [8].

Les MAI sont associées à des perturbations hématologiques. Ce constat est corroboré par notre étude avec une fréquence globale des anomalies quantitatives de l'hémogramme à 54,5%. Houman en Tunisie et Perumalla en Inde ont rapporté des fréquences respectives de 81% et 92% en cas de lupus [6, 11]. Les anomalies de l'hémogramme dans la PR ont été retrouvées à une fréquence de 96,7% par Zomalheto au Bénin [8]. Il s'agissait de : l'anémie, l'hyperleucocytose, la lymphopénie, la thrombopénie et la thrombocytose. Elles étaient isolées ou diversement associées.

L'anémie était la manifestation hématologique la plus fréquente aussi bien en cas de LES que de PR. Ce constat est corroboré par la littérature qui rapporte une anémie d'intensité modérée, d'étiologie multifactorielle dans les MAI [12]. Les causes les plus fréquentes sont la carence martiale, l'inflammation chronique et les processus auto-immuns [13]. Dans notre série, tous les malades présentaient une VS accélérée orientant vers une étiologie inflammatoire sans toutefois écarter un mécanisme intriqué associant une carence martiale et une inflammation. Seul le dosage des récepteurs solubles de la transferrine aurait pu nous permettre d'établir clairement l'origine inflammatoire ou carencielle des anémies. Bashal *et al.*

en Arabie Saoudite, sur une cohorte de 132 patients lupiques ont rapporté 37,1% d'anémie inflammatoire, 35% d'anémie par carence martiale vraie et 14,4% d'anémie hémolytique auto-immune [14]. Dans l'étude indienne, l'anémie par carence martiale prédominait avec un pourcentage de 32,5% suivi de l'anémie inflammatoire à 20,9% et l'anémie hémolytique auto-immune à 16,27% [6]. Une prévalence de l'anémie hémolytique de 5,5% a été également décrite par Gonzalès *et al.* en Colombie [12]. Dans notre étude, nous n'avons noté aucun cas d'anémie hémolytique auto-immune mais la présence d'auto-anticorps anti-érythrocytaire isolée. Nous n'avons pas réalisé de myélogramme à la recherche de nécroses médullaires ou de syndrome d'activation macrophagique pour les anémies normocytaires arégénératives.

L'hyperleucocytose et la lymphopénie étaient les principales anomalies de la lignée blanche retrouvées dans notre étude à l'instar des données de la littérature. L'hyperleucocytose dans les MAI est le plus souvent attribuée à la prise de stéroïdes ou à la présence d'une infection active chez les patients [15]. Dans notre série, tous les patients souffrant de PR avaient comme traitement symptomatique une corticothérapie à faible dose associée à leur traitement de fond. La lymphopénie peut être attribuée à l'activité auto-immune de la maladie mais également à la prise de stéroïdes par certains patients. Il a été démontré que la prévalence de la lymphopénie était variable entre 20 et 80% et que sa sévérité est liée à l'activité de la maladie [16]. D'autres auteurs ont signalé d'autres anomalies de blancs. Ainsi, Perumalla *et al.* n'ont pas retrouvé d'hyperleucocytose mais plutôt une leucopénie dans les cas de lupus [6]. Concernant la polyarthrite rhumatoïde, Zomalheto *et al.* n'ont décrit aucun cas de lymphopénie [8].

Les anomalies plaquettaires étaient mineures et moins fréquentes dans notre étude. Elles étaient représentées par la thrombocytose (8,1%) et la thrombopénie (2,7%). La prévalence de la thrombopénie était aussi faible dans l'étude réalisée par Zomalheto *et al.* à 6,4% [8]. La thrombocytose peut être observée en réaction à l'état inflammatoire des patients.

Une autre étiologie possible décrite dans la littérature est une auto-splénectomie [17]. Nous n'avons noté aucun événement d'hyposplénisme chez nos patients présentant ces anomalies plaquettaires et lors de l'analyse qualitative de leur frottis sanguin, nous n'avons pas retrouvé de corps de Howell-Jolly, ni de cellule cible pouvant orienter vers un hyposplénisme ou un asplénisme. Plusieurs causes sont liées à la présence d'une thrombopénie au cours d'une maladie auto-immune. On peut citer une destruction immune, les médicaments, les infections ou encore la possibilité d'une hypoplasie médullaire sélective.

La fréquence d'autoanticorps anti-érythrocytaires chez les patients suivis pour lupus dans notre étude était deux fois moindre que dans l'étude rapportée par Perumalla [6]. Il est connu que certains patients souffrant de maladies auto-immunes peuvent présenter des auto-anticorps anti-érythrocytaires en l'absence d'une hémolyse. 4 de nos patients présentaient une anémie et un TDA positif sans signes cliniques d'hémolyse. Ceci a aussi été retrouvé au cours d'une étude réalisée par Voulgarelis *et al.* en Grèce où seulement 2 patients sur 26 présentaient une anémie et un TDA positif sans signe d'hémolyse [18]. Cependant, la recherche des signes d'anémie hémolytique ne devrait pas se limiter uniquement à une recherche clinique. Un dosage de l'haptoglobine chez tout patient avec un TDA positif pourrait nous permettre d'écarter véritablement une anémie hémolytique infra-clinique car même s'il est vrai que la réticulocytose est un critère du diagnostic de l'anémie hémoly-

tique auto-immune, la survenue de plusieurs mécanismes pourrait entraîner des erreurs d'interprétation. La réponse médullaire à une hémolyse sous la forme d'une hyper-réticulocytose pourrait donc être réduite à cause de l'existence d'une diminution du fer sérique ou en cas d'une suppression médullaire liée à une maladie auto-immune chronique.

Notre étude met en exergue l'existence fréquente d'anomalies hématologiques chez les patients atteints de MAI et le rôle important du laboratoire d'Hématologie [7]. Le constat de ces anomalies au diagnostic ou leur apparition en cours d'évolution ont une valeur pronostique. Elles signent une évolutivité, voire une gravité de l'affection sous-jacente et nécessitent alors une thérapeutique spécifique parfois agressive [9]. Une collaboration multidisciplinaire et notamment clinico-biologique est nécessaire pour le diagnostic, le traitement et le suivi de ces pathologies. L'institution de réunions de concertations pluridisciplinaires est à souhaiter.

CONCLUSION

Les maladies auto-immunes au CNHU-HKM sont dominées par le lupus érythémateux systémique et la polyarthrite rhumatoïde. Elles sont associées à des anomalies hématologiques et immuno-hématologiques dont les plus fréquentes sont l'anémie, la lymphopénie et les auto-anticorps anti-érythrocytaires. Les différents praticiens hospitaliers impliqués dans le traitement de ces pathologies doivent travailler en bonne intelligence pour une prise en charge optimale.

REFERENCES

1. Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 340-350.
2. Von Feldt JM. Systemic lupus erythematosus: recognizing its various presentations. *Postgrad Med* 1995 ; 97(79) : 83-86.
3. Budman DR, Steinberg AD. Hematologic aspect of systemic lupus erythematosus. *Current concepts. Ann Intern Med* 1977 ; 86 : 220-229.
4. Keeling DM, Isenberg DA. Haematological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Blood Rev* 1993 ; 7 : 199-207.
5. Nossent JC, Swaak AJG. Prevalence and significance of haematological abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *QJM* 1991 ; 80 : 605-612.
6. Perumalla RK. Haematological manifestations in systemic lupus erythematosus. *IOSR-JDMS* 2016 ; 15(10) : 127-135.
7. Sasidharan PK. Hematological manifestations of systemic lupus erythematosus: is It underestimated? *ISRN Hematology* 2012 Article ID 961872, 5 pages. <https://doi.org/10.5402/2012/961872>.
8. Zomalheto Z, Azombakin S, Goussanou Y, Laleye A. Profil biologique de la polyarthrite rhumatoïde dans un pays à ressource limitée : à propos de 31 patients. *J S Biologie Clinique du Bénin*. 2015 ; 22 : 9-12.
9. Hakem D, Ouadahi N, Boudjelida A, Berrah A, Bellatar K, Boukrétaoui MA, Zenati A, Djenane N, Baba-Ahmad R. Expressions hématologiques inaugurales des maladies auto-immunes. *Rev med intern* 2009 ; 30 : S77-S151.

10. Odhiambo J, Oyoo GO, Amayo E et al. An evaluation of quality of life in ambulatory patients with systemic lupus erythematosus attending rheumatology clinic in Kenyatta National Hospital. *Afr J Rheumatol* 2014 ; 2(1) : 18-22.
11. Houman MH, Smiti-Khanfir M, Ben Ghorbell. Systemic lupus erythematosus in Tunisia: demographic and clinical analysis of 100 patients. *Lupus*. 2004 ; 13 : 204–211.
12. González-Naranjo LA, Martínez O. Features associated with hematologic abnormalities and their impact in patients with systemic lupus erythematosus: Data from a multiethnic Latin American cohort. *Semin Arthritis Rheum* 2016 ; 45 : 675–683.
13. Velo-Garcia A, Castro SG. The diagnosis and management of the haematologic manifestations of Lupus. *J Autoimmun* 2016 ; 74 : 139-160.
14. Bashal F. Hematological Disorders in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Open Rheum J* 2013 ; 7 : 87-95.
15. Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med* 1993 ; 119 :1198.
16. Shoenfeld Y, Ehrenfeld M. Hematologic manifestations In: *The Clinical Management of Systemic Lupus Erythematosus*. 2d ed, Schur, PH (Ed), Lippincott, Philadelphia 1996.
17. Voulgarelis M, Kokori SI, Ioannidis JP, Tzioufas AG, Kyriaki D. Anaemia in systemic lupus erythematosus: aetiological profile and the role of erythropoietin. *Ann. Rheum. Dis.* 2000 ; 59 : 217-222.
18. Castellino G, Govoni M, Prandini N. Thrombocytosis in systemic lupus erythematosus: a possible clue to autosplenectomy? *J Rheumatol* 2007 ; 34 :1497.