

## Les Anomalies Erythrocytaires au cours des Dysthyroïdies

Souheil Omar\*, Sameh Hadj Taieb\*, Faouzi Kanoun\*\*, Mohamed Bassem Hamami\*, Samia Kamoun\*, Neila Ben Romdhane\*\*\*, Moncef Feki\*, Hedia Slimane\*\*, Naziha Kaabachi\*.

\* Laboratoire de Biochimie, \*\* Service d'Endocrinologie Diabétologie et \*\*\* Laboratoire d'Hématologie, Hôpital la Rabta, Tunis, Tunisie

S. Omar, S. Hadj Taieb, F. Kanoun, M. B. Hamami, S. Kamoun, N. Ben Romdhane, M. Feki, H. Slimane, N. Kaabachi.

S. Omar, S. Hadj Taieb, F. Kanoun, M. B. Hamami, S. Kamoun, N. Ben Romdhane, M. Feki, H. Slimane, N. Kaabachi.

Les Anomalies Erythrocytaires Au Cours Des Dysthyroïdies

Erythrocyte abnormalities in thyroid dysfunction

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°11) : 783 - 788

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°11) : 783 - 788

### RÉSUMÉ

**Prérequis:** Des anomalies érythrocytaires peuvent s'associer aux dysthyroïdies. Toutefois, ces anomalies sont rarement recherchées et rattachées à la dysthyroïdie.

**But :** Cette étude avait pour objectif, de déterminer la nature et la fréquence des anomalies érythrocytaires au cours des dysthyroïdies et de suivre leur évolution après le rétablissement de l'euthyroïdie.

**Méthodes:** Cette étude rétrospective a porté sur 412 patients hospitalisés pour dysthyroïdie périphérique; hyperthyroïdie (n=235) et hypothyroïdie (n=177). Le diagnostic d'hyperthyroïdie a été porté devant une TSH < 0,10  $\mu$ UI/ml et celui d'hypothyroïdie devant une TSH > 5,0  $\mu$ UI/ml. L'anémie a été définie par un taux d'hémoglobine < 13 g/dl chez l'homme et < 12 g/dl chez la femme, la microcytose par un volume globulaire moyen (VGM) < 80 fl, la macrocytose par un VGM > 98 fl et l'hypochromie par une teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) < 25 pg. La restitution de l'euthyroïdie après traitement a été considérée chez les patients présentant une TSH normale depuis au moins 3 mois.

**Résultats:** Une anémie a été observée chez 40,9% des hyperthyroïdiens et 57,1% des hypothyroïdiens. Chez ces derniers, une anémie normocytaire ou macrocytaire était présente dans 46,3% des cas. Par contre, une microcytose avec ou sans anémie était notée chez 87,7% des patients avec hyperthyroïdie. La T4L était corrélée positivement au nombre de globules rouges, au taux d'Hb et négativement au VGM et à la TCMH. Après le rétablissement de l'euthyroïdie, la grande majorité de ces anomalies érythrocytaires ont été corrigées.

**Conclusion :** Les dysthyroïdies sont fréquemment associées à des anomalies érythrocytaires, avec notamment une anémie normocytaire dans l'hypothyroïdie et une microcytose dans l'hyperthyroïdie. Ces anomalies doivent être recherchées et corrigées. D'autre part, leur présence pourrait orienter vers une dysthyroïdie subclinique, permettant sa prise en charge précoce.

### SUMMARY

**Background:** erythrocyte abnormalities are frequently associated with thyroid dysfunction. However, they are rarely investigated and related to the thyroid.

**Aim:** This study was aimed to determine the nature and frequency of erythrocyte abnormalities in thyroid disease and look for their evolution after thyroid function restoration.

**Methods:** This retrospective study included 412 patients with peripheral thyroid disease; hyperthyroidism (n=235) or hypothyroidism (n=177). Hyperthyroidism was considered for TSH <0.10  $\mu$ UI/ml and hypothyroidism for TSH > 5.0  $\mu$ UI/ml. Anemia was defined by hemoglobin level < 13 g/dl in men and < 12 g/dl in women, microcytosis by mean corpuscular volume (MCV) < 80 fl, macrocytosis by MCV > 98 fl, and hypochromia by mean corpuscular hemoglobin (MCH) < 25 pg. Restoration of euthyroid state was considered in patients with normal TSH levels for at least 3 months.

**Results:** Anaemia was observed in 40.9% of patients with hyperthyroidism and 57.1% of patients with hypothyroidism. Among these, normocytic or macrocytic anaemia was present in 46.3% of cases. Whereas, microcytosis, with or without anaemia, was noted in 87.7% of patients with hyperthyroidism. FT4 was positively correlated with the number of red blood cells and haemoglobin, and inversely correlated with MCV and MCH. After restoration of euthyroid state, most erythrocyte abnormalities were corrected.

**Conclusion:** Thyroid diseases are frequently associated with erythrocyte abnormalities, including normocytic anaemia in hypothyroidism and microcytosis in hyperthyroidism. These abnormalities should be investigated and corrected. Their presence could steer towards subclinical thyroid dysfunction, allowing its early management.

### Mots-clés

Anémie, hémoglobine, hyperthyroïdie, hypothyroïdie, microcytose, indices érythrocytaires

### Key- words

Anaemia, haemoglobin, hyperthyroidism, hypothyroidism, microcytosis, erythrocyte indices

### تشوهات الكريات الحمر أثناء خلل وظيفة الدرقية

الباحثون : سهيل عمر - سماح حاج طيب - فوزي كانون - محمد بسام حمامي - سامية كمنون - نائلة بن رمضان - منصف فاقي - هادية سليمان - نزيهة كباشي

الهدف من هذه الدراسة التي اشتملت على 412 مريضاً هو تحديد طبيعة تشوهات الكريات الحمر ونسبة تواترها أثناء الخلل في وظيفة الدرقية. استنتجنا أن هناك تزامن في اغلب

الأحيان بين هذا الخلل ووجود فقر الدم مما يستوجب البحث عن هذه التشوهات وإصلاحها

الكلمات الأساسية : الهيموقلوبين - فرط الدرقية - قصور الدرقية - فقر الدم الصغير

Les anomalies érythrocytaires, particulièrement l'anémie microcytaire ou normocytaire, ainsi que la microcytose isolée sont fréquemment observées en pratique courante. Ces anomalies mettent rarement en jeu le pronostic vital des patients. Cependant, en plus de la gêne fonctionnelle engendrée par l'anémie, elles posent souvent un problème de diagnostic étiologique et peuvent refléter parfois une pathologie grave. Les anomalies érythrocytaires sont le plus souvent en rapport avec une carence martiale (défaut d'apport ou d'absorption, saignement,...), une insuffisance rénale, une maladie inflammatoire chronique, ou un syndrome thalassémique, en particulier une  $\alpha$  ou une  $\beta$  thalassémie mineure (1-3).

Les dysthyroïdies sont des affections endocriniennes assez fréquentes en pratique médicale. Elles peuvent être patentes, se manifestant par des signes cliniques caractéristiques, ce qui rend le diagnostic facile. Dans la majorité des cas, il s'agit de formes frustes, pauci symptomatiques, se manifestant par des signes mineurs, non spécifiques tel que l'asthénie, des troubles de l'humeur, des perturbations biologiques (lipides, indices érythrocytaires) de diagnostic moins évident. Il est bien établi que l'hypothyroïdie s'associe souvent à une anémie normocytaire ou une macrocytose. Par ailleurs, la recherche étiologique de ces anomalies érythrocytaires conduit logiquement à la prescription d'un bilan thyroïdien (4). En revanche, l'association entre l'hyperthyroïdie et les anomalies érythrocytaires comme la polyglobulie ou la microcytose est non classique et moins connue (5). D'autre part, il n'est pas classique de rechercher l'hyperthyroïdie en présence de ces anomalies. Cette étude avait pour objectifs d'identifier les différentes anomalies érythrocytaires associées à l'hypothyroïdie et à l'hyperthyroïdie, d'en déterminer les fréquences et de suivre leur évolution après le rétablissement de l'euthyroïdie.

## PATIENTS ET MÉTHODES

Cette étude rétrospective a porté sur les patients hospitalisés dans le service de Diabétologie Endocrinologie de l'Hôpital La Rabta de Tunis pour dysthyroïdie périphérique, entre janvier 1999 et décembre 2005. La consultation des archives du service a permis de colliger les observations de malades classés sous les rubriques hypothyroïdie primaire, hypothyroïdie post radique, hypothyroïdie post chirurgicale, hyperthyroïdie, maladie de Basedow, goitre multinodulaire toxique, nodule thyroïdien ou thyroïdite. Nous avons recueilli les données cliniques et biologiques permettant le diagnostic de dysthyroïdie et les résultats de l'hémogramme au moment du diagnostic et après rétablissement de l'euthyroïdie. Ont été exclus de l'étude les sujets présentant une dysthyroïdie déjà traitée, une insuffisance hypophysaire, une insuffisance rénale, une pathologie inflammatoire chronique ou une hémoglobinopathie, en l'occurrence une thalassémie mineure, en se basant sur un indice de Mentzer (volume globulaire moyen/nombre de globules rouges) supérieur à 13 (6,7). Les sujets ayant reçu un traitement martial dans les 3 mois précédant l'hospitalisation et ceux n'ayant pas bénéficié d'un hémogramme au moment du

diagnostic de la dysthyroïdie ont été également exclus. Après vérification des critères d'inclusion et d'exclusion, nous avons retenu 412 observations de dysthyroïdie périphérique (235 hyperthyroïdies et 177 hypothyroïdies).

Le dosage de la thyroïdostimuline ultra sensible (TSH) a été effectué par une méthode immunométrique et celui de la thyroxine libre (T4L) par une méthode immunocompétitive, avec révélation par polarisation de fluorescence sur automate AxSym, à l'aide de coffrets réactifs de marque Abbott®. La numération formule sanguine avec détermination des indices érythrocytaires a été pratiquée sur un compteur globulaire de marque Sysmex®. Le diagnostic positif d'hyperthyroïdie a été porté devant une TSH < 0,10  $\mu$ UI/ml, associée à une FT4 normale ou élevée (FT4 > 18 ng/l) et celui d'hypothyroïdie devant une TSH > 5,0  $\mu$ UI/ml, associée à une FT4 normale ou basse (FT4 < 7 ng/l). L'anémie a été définie par un taux d'hémoglobine (Hb) < 13 g/dl chez l'homme et < 12 g/dl chez la femme; la pseudo polyglobulie par un nombre de globules rouges (GR) > 5,5 x 10<sup>6</sup>/mm<sup>3</sup>, la microcytose par un volume globulaire moyen (VGM) < 80 fl, la macrocytose par un VGM > 98 fl et l'hypochromie par une teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) < 25 pg. La restitution de l'euthyroïdie après traitement a été considérée chez les patients présentant une TSH normale (0,25 – 4,0  $\mu$ UI/ml) depuis au moins 3 mois.

Les données ont été analysées par le logiciel SPSS® dans sa version 11.0. La comparaison des moyennes a été effectuée par le test t de Student et la comparaison des fréquences a été effectuée par le test chi-deux. La relation entre les variables continues a été testée par le coefficient de corrélation r de Pearson. Le seuil de signification a été fixé à 0,05.

## RÉSULTATS

Caractéristiques générales et bilan hormonal des patients  
Parmi les 412 patients atteints de dysthyroïdie périphérique (235 hyperthyroïdies et 177 hypothyroïdies), 74,2% étaient de sexe féminin. Les hypothyroïdiens étaient plus âgés que les hyperthyroïdiens. Une T4L pathologique était plus fréquente dans l'hyperthyroïdie que dans l'hypothyroïdie (88,9% versus 75,7%) (tableau 1).

**Tableau 1 :** Caractéristiques générales et données du bilan hormonal des patients en fonction du type de dysthyroïdie

	Hyperthyroïdie (n=235)	Hypothyroïdie (n=177)
Age (ans)	40,1 ± 16,6	53,1 ± 14,7
Sex ratio (homme/femme)	66/169	40/137
Thyroïdostimuline ( $\mu$ UI/ml)	0,07 ± 0,12	51,6 ± 38,0
Thyroxine libre (ng/l)	40,4 ± 15,7	4,1 ± 3,1
Thyroxine libre pathologique*, n (%)	209 (88,9%)	134 (75,7%)

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart type ; \* élevée en cas d'hyperthyroïdie et abaissée en cas d'hypothyroïdie.

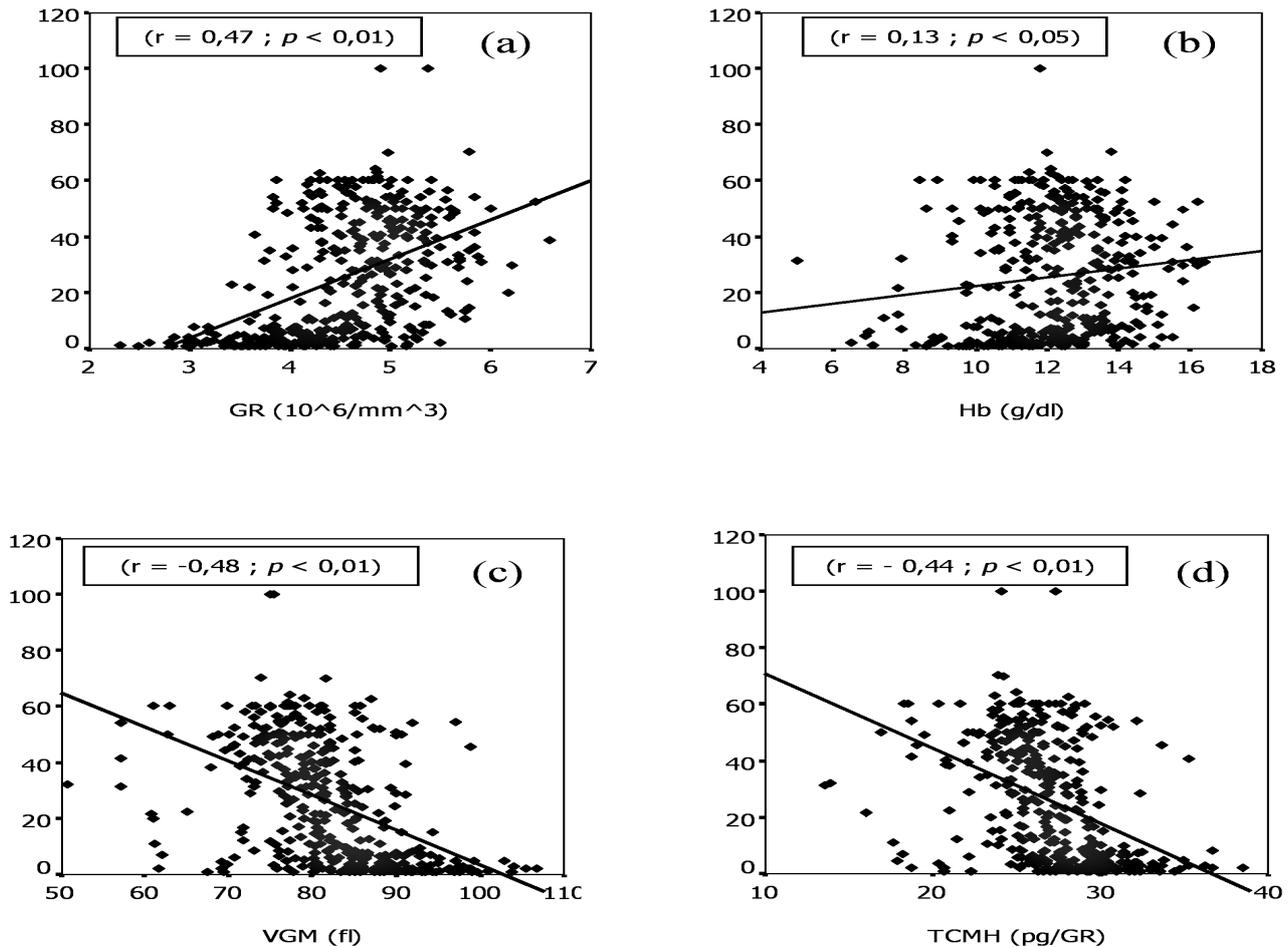
**Indices érythrocytaires et dysthyroïdies**

Le nombre de GR et le taux d'Hb étaient élevés, alors que le VGM et la TCMH étaient abaissés chez les patients hyperthyroïdiens par rapport aux patients hypothyroïdiens (tableau 2). Chez ces derniers, le nombre de GR était abaissé et le VGM augmenté chez les patients à T4L basse comparativement aux patients à T4L normale. Par contre, il n'existait pas de différence significative du nombre de GR, du taux d'Hb, du VGM et de la TCMH chez les hyperthyroïdiens selon que la T4L est élevée ou normale (tableau 3). Chez tous des patients, La T4L était corrélée positivement au nombre de GR, au taux d'Hb et négativement au VGM et à la TCMH (figure 1). Près de la moitié des patients dysthyroïdiens étaient anémiques, avec une prévalence de l'anémie plus élevée chez les hypothyroïdiens. Ces derniers présentaient des prévalences nettement plus élevées d'anémie normocytaire ou macrocytaire et de macrocytose isolée. Par contre, l'anémie microcytaire, la microcytose et la pseudo polyglobulie étaient nettement plus fréquentes chez les hyperthyroïdiens (tableau 2).

**Tableau 2 :** Indices et anomalies érythrocytaires en fonction du type de dysthyroïdie

	Hypothyroïdie (n=177)	hyperthyroïdie (n=235)	p
Globules rouges (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	4,10 ± 0,66	4,88 ± 0,55	<0,001
Hémoglobine (g/dl)	11,73 ± 1,8	12,46 ± 1,72	<0,001
VGM (fl)	86,8 ± 8,3	78,5 ± 6,7	<0,001
TCMH (pg)	28,86 ± 3,61	25,72 ± 2,93	<0,001
Anémie*	57,1%	40,9%	0,001
Anémie normocytaire*	40,1%	10,6%	<0,001
Anémie macrocytaire*	6,2%	0%	<0,001
Anémie hypochrome microcytaire*	10,8%	30,3%	<0,001
Pseudo polyglobulie*	1,1%	12,8%	<0,001
Microcytose isolée*	15,8%	57,4%	<0,001
Macrocytose isolée*	7,9%	0,4%	<0,001

**Figure 1 :** Corrélation de la thyroxine libre (FT4) avec (a) le nombre de globules rouges (GR), (b) le taux d'hémoglobine (Hb), (c) le volume globulaire moyen (VGM) et (d) la teneur globulaire moyenne en hémoglobine (TCMH) chez les sujets atteints de dysthyroïdie (n=412).



**Tableau 3 :** Indices érythrocytaires chez les patients hypothyroïdiens et les patients hyperthyroïdiens en fonction de la thyroxine libre (normale ou pathologique)

	Hypothyroïdie		Hyperthyroïdie	
	T4L normale (n=43)	T4L basse (n=134)	T4L normale (n=26)	T4L élevée (n=209)
GR (10 <sup>6</sup> mm <sup>3</sup> )	4,41 ± 0,62	3,99 ± 0,64*	4,93 ± 0,53	4,87 ± 0,55
Hb (g/ dl)	12,19 ± 2,11	11,59 ± 1,67	13,10 ± 1,41	12,41 ± 1,72
VGM (fl)	82,8 ± 8,3	88,1 ± 8,0*	80,60 ± 4,93	78,38 ± 6,77
TCMH (pg)	27,6 ± 4,0	29,3 ± 3,5	26,61 ± 2,01	25,64 ± 2,97

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart type ; T4L : thyroxine libre ; GR : globules rouges ; Hb : hémoglobine ; VGM : volume globulaire moyen ; TCMH : teneur globulaire moyenne en hémoglobine

\* : p<0,001 (comparativement au groupe T4L normale).

### Evolution des indices et des anomalies érythrocytaires après restitution de l'euthyroïdie

Après le rétablissement de l'euthyroïdie, 42 patients hyperthyroïdiens ont bénéficié d'un hémogramme, qui a montré une augmentation significative de l'Hb, du VGM et de la TCMH, par rapport aux valeurs initiales (tableau 4). Nous avons noté une correction totale de l'anémie microcytaire et de la pseudo polyglobulie, et une correction de la microcytose isolée dans 88,8% des cas. Chez les hypothyroïdiens, seuls 10 patients ont bénéficié d'un hémogramme après le rétablissement de l'euthyroïdie, montrant une augmentation du nombre des GR et du taux d'Hb, ainsi qu'une baisse du VGM et de la TCMH (tableau 4). L'anémie normocytaire s'est corrigée chez 3 patients sur 5 et l'anémie macrocytaire chez un malade sur deux.

**Tableau 4 :** Indices érythrocytaires chez les patients hypothyroïdiens et les patients hyperthyroïdiens avant (moment du diagnostic) et après traitement (restitution de l'euthyroïdie)

	Hypothyroïdie		Hyperthyroïdie	
	avant traitement (n=10)	après traitement (n=10)	avant traitement (n=42)	après traitement (n=42)
GR (10 <sup>6</sup> mm <sup>3</sup> )	3,95 ± 0,60	4,39 ± 0,64	4,98 ± 0,57	4,92 ± 0,61
Hb (g/ dl)	11,60 ± 0,83	12,31 ± 1,70	12,94 ± 1,5	13,65 ± 1,36*
VGM (fl)	88,03 ± 10,50	85,54 ± 6,37	78,94 ± 4,84	83,67 ± 5,83*
TCMH (pg)	29,71 ± 3,34	28,14 ± 2,24	26,07 ± 2,19	28,07 ± 3,00*

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart type ; GR : globules rouges ; Hb : hémoglobine ; VGM : volume globulaire moyen ; TCMH : teneur globulaire moyenne en hémoglobine

\* : p<0,01 (en comparaison au groupe hyperthyroïdie avant traitement)

## DISCUSSION

Cette étude a montré que les dysthyroïdies périphériques sont fréquemment associées à des anomalies érythrocytaires. L'hyperthyroïdie s'accompagne fréquemment de pseudo polyglobulie et de microcytose, isolée ou associée à une anémie. Par contre, l'hypothyroïdie est souvent associée à une anémie normochrome normocytaire ou macrocytaire, voire à une macrocytose isolée. Ces variations sont concordantes avec celles rapportées dans plusieurs études réalisées chez l'homme ou l'animal (4,8-12). Nos résultats montrent que les modifications des indices érythrocytaires observées dans les dysthyroïdies sont dépendantes du taux plasmatique de FT4, comme en témoigne la corrélation significative entre les valeurs des indices érythrocytaires et de FT4. Les mécanismes responsables des anomalies érythrocytaires au cours des dysthyroïdies sont partiellement connus. Les travaux d'Axelrod, menés dans les années 50 (4), ont montré que l'augmentation ou la diminution des hormones thyroïdiennes est susceptible d'augmenter ou de diminuer la cellularité de la moelle osseuse et le nombre de GR circulants. Les hormones thyroïdiennes favorisent les divisions mitotiques et la prolifération des cellules érythroblastiques, en induisant la transcription des facteurs de croissance des cellules souches pluripotentes « Erythroid Burst Forming Unit (BFU-E) » et « Erythroid Colony Forming Unit (CFU-E) » (9,10,13-15). Elles contribuent également à la stimulation de l'érythropoïèse en stimulant le système adrénergique (16,17) et la libération de l'érythropoïétine (9,10,18). L'excès d'hormones thyroïdiennes dans l'hyperthyroïdie est responsable d'une accélération de la vitesse de différenciation des érythroblastes avec diminution du temps de maturation des hématies et de divisions mitotiques supplémentaires, conduisant à la pseudo polyglobulie et à la microcytose. L'anémie est inconstante, mais reste relativement fréquente (30,3% dans notre série). Elle serait principalement due à une carence d'absorption digestive du fer, en rapport avec une hypochlorhydrie gastrique. Une atrophie gastrique est fréquente dans l'hyperthyroïdie, témoignant d'une auto-immunité croisée entre la thyroïde et l'épithélium gastrique (5,19,20). Dans l'hyperthyroïdie, l'anémie hypochrome microcytaire est paradoxalement associée à une ferritinémie normale. En effet, l'excès d'hormones thyroïdiennes augmente la production d'ARNm de ferritine (21,22), pouvant générer un taux normal de ferritine, même en cas de carence martiale réelle. Dans l'hypothyroïdie, l'anémie normocytaire ou macrocytaire est très fréquente (46,3% dans notre série). Elle est principalement due à une baisse de l'érythropoïétine et du 2,3-diphosphoglycerate érythrocytaire, en rapport avec le ralentissement général du métabolisme (11,23,24-27). L'anémie macrocytaire s'explique par une malabsorption de la vitamine B12, secondaire au myxoedème de la muqueuse digestive et à la présence fréquente d'auto-anticorps anti facteur intrinsèque (11,25,28-30). Par ailleurs, la macrocytose peut être en rapport avec un enrichissement des membranes des érythroblastes en cholestérol et en phospholipides, majorant leur superficie (31).

cholestérol et en phospholipides, majorant leur superficie (31). En dehors des dysthyroïdies, les indices érythrocytaires sont susceptibles d'être modifiés par certains traitements ou dans d'autres pathologies telles que la carence en fer ou en vitamine B12, des maladies chroniques ou des anomalies héréditaires du globule rouge. Il est vrai que les patients sous traitement martial et ceux présentant une pathologie inflammatoire avérée ou une thalassémie mineure (indice de Mentzer > 13) ont été écartés de l'étude. Cependant, vu le caractère rétrospectif de l'étude, cette exclusion n'était pas basée sur des critères objectifs précis. Certains paramètres biologiques qui auraient pu faire attribuer les anomalies érythrocytaires à des pathologies autres que les dysthyroïdies, comme la ferritine, la vitamine B12, la C-réactive protéine, l'électrophorèse de l'hémoglobine ou le dosage de l'Hb A2, n'étaient pas disponibles. Ainsi, il n'est pas exclu que certains de nos patients présentaient une carence martiale ou vitaminique, une maladie inflammatoire ou une thalassémie mineure, notamment une  $\alpha$  thalassémie, ou qu'ils aient reçu un traitement, susceptibles de modifier les indices érythrocytaires. Ceci pourrait rendre discutable l'imputabilité des anomalies érythrocytaires observées aux dysthyroïdies. Cependant, ces facteurs susceptibles d'affecter les indices érythrocytaires devraient logiquement être répartis pareillement entre les hypothyroïdiens et les hyperthyroïdiens. Il n'y a aucune raison pour que les carences martiales ou les thalassémies mineures soient plus fréquentes chez les

hyperthyroïdiens et que les carences en vitamine B12 ou les maladies inflammatoires soient plus fréquentes chez les hypothyroïdiens. En tous cas, la correction des anomalies érythrocytaires après le rétablissement de l'euthyroïdie est un argument majeur en faveur de l'imputabilité, au moins partielle, des anomalies érythrocytaires aux dysthyroïdies.

Au total, les dysthyroïdies sont fréquemment associées à des anomalies érythrocytaires, liées à des effets directs ou indirects des hormones thyroïdiennes. L'hypothyroïdie s'associe souvent à une anémie normocytaire et l'hyperthyroïdie s'associe fréquemment à une microcytose.

Ces anomalies érythrocytaires doivent être systématiquement recherchées en cas de dysthyroïdie et leur traitement passe obligatoirement par le rétablissement d'une fonction thyroïdienne normale. Toutefois, ces anomalies pourraient être en partie liées à d'autres mécanismes, qu'il faudrait chercher afin d'assurer une correction rapide et totale des troubles. D'autre part, la présence d'anomalies érythrocytaires réfractaires aux traitements usuels ou qui ne peuvent être attribuées à des étiologies communes, devrait faire évoquer une dysthyroïdie infra clinique ou pauci-symptomatique, qu'il faudrait chercher par la prescription d'un bilan thyroïdien. Ceci permettrait un diagnostic et une prise en charge précoce de la dysthyroïdie et d'éviter des explorations non justifiées et des traitements inutiles, parfois nuisibles.

## Références

- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of Chronic Disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011-23.
- Rund D, Rachmilewitz E. Beta Thalassaemia. *N Engl J Med* 2005;353:1135-46.
- Clark SF. Iron Deficiency Anemia. *Nutr Clin Pract* 2008;23:128-41
- Axelrod AR, Berman L. The bone marrow in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Blood* 1951;6:436-53.
- Rivlin RS, Wagner HN. Anemia in hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 1969;70:507-16.
- Mentzer WC. Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait. *Lancet* 1973;7808: 882.
- Demir A, Yarali N, Fisgin T et al. Most reliable indices in differentiation between thalassaemia trait and iron deficiency anemia. *Paediatrics International* 2002;44:612-16.
- Malgor LA, Blanc CC, Klainer E, Irizar SE, Torales PR, Barrios L. Direct effects of thyroid hormones on bone marrow erythroid cells of rats. *Blood* 1975;45:671-9.
- Golde DW, Bersch N, Chopra IJ, Cline MJ. Thyroid hormones stimulate erythropoiesis in vitro. *Br J Haematol* 1977;37:173-7.
- Dainiak N, Hoffman R, Maffei LA, Forget BG. Potentiation of human erythropoiesis in vitro by thyroid hormone. *Nature* 1978;272:260-2.
- Kuhn JM, Rieu M, Wolf LM, Courtois H, Bricaire H, Luton JP. Répercussions hématologiques des troubles de la sécrétion thyroïdienne. *Presse Med* 1984;13:421-5.
- Montagnana M, Lippi G, Targher G, Salvagno GL, Guidi GC. The red blood cell distribution width is associated with serum levels of thyroid stimulating hormone in the general population. *Int J Lab Hematol* 2009; 31: 581-2.
- Malgor LA, Valsecia ME, Verges EG, Markowsky EE. Enhancement of erythroid colony growth by triiodothyronine in cell cultures from bone marrow of normal and anemic rats with chronic renal failure. *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam* 1995;45:79-86.
- Perrin MC, Blanchet JP, Mouchiroud G. Modulation of human and mouse erythropoiesis by thyroid hormone and retinoic acid: evidence for specific effects at different steps of the erythroid pathway. *Hematol Cell Ther* 1997;39:19-26.
- Grymula K, Paczkowska E, Dziedziejko V, et al. The influence of 3,3',5-triiodo-L-thyronine on human haematopoiesis. *Cell Prolif* 2007;40:302-15.
- Popovic WJ, Brown JE, Adamson JW. The influence of thyroid hormones on in vitro erythropoiesis. Mediation by a receptor with beta adrenergic properties. *J Clin Invest* 1977;60:907-13.
- Brown JE, Adamson JW. Modulation of in vitro erythropoiesis. The influence of beta-adrenergic agonists on erythroid colony formation. *J Clin Invest* 1977;60:70-7.
- Das KC, Mukherjee M, Sarkar TK, Dash RJ, Rastogi GK.

- Erythropoiesis and erythropoietin in hypo- and hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;40:211-20.
19. Boitard C, Anciaux-Lespine ML, Eugène C, Quevauvilliers J. Anaemia and microcytosis during thyrotoxicosis. Physiopathological discussion. 36 cases. *Nouv Presse Med* 1979;8:499-502.
  20. Klein M, Weryha G, Kaminsky P, Duc M, Leclère J. Les manifestations hématologiques des hyperthyroïdies. *Ann Med Interne* 1993;144:127-35.
  21. Takamatsu J, Majima M, Miki K, Kuma K, Mozai T. Serum ferritin as a marker of thyroid hormone action on peripheral tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:672-6.
  22. Ponka P, Beaumont C, Richardson R. Function and regulation of transferrin and ferritin. *Seminars in Hematology* 1998;35:35-54.
  23. Snyder LM, Reddy WJ. Mechanism of action of thyroid hormones on erythrocyte 2,3-diphosphoglyceric acid synthesis. *J Clin Invest* 1970;49:1993-8.
  24. Zaroulis CG, Kourides IA, Valeri CR. Red cell 2,3-diphosphoglycerate and oxygen affinity of hemoglobin in patients with thyroid disorders. *Blood* 1978;52:181-5.
  25. Dreyfus F, Belanger C. Anémies et endocrinopathies. Dans: Dreyfus B, Breton-Jorius J, Reyes F. *L'Hématologie de Bernard Dreyfus*. Paris: Médecine-Sciences Flammarion, 1992;44:562-4.
  26. Christ-Crain M, Meier C, Huber P, Zulewski H, Staub JJ, Müller B. Effect of restoration of euthyroidism on peripheral blood cells and erythropoietin in women with subclinical hypothyroidism. *Hormones* 2003;2:237-42.
  27. González-Cinca N, Pérez de la Ossa P, Carreras J, Climent F. Effects of thyroid hormone and hypoxia on 2,3-bisphosphoglycerate, bisphosphoglycerate synthase and phosphoglycerate mutase in rabbit erythroblasts and reticulocytes in vivo. *Horm Res* 2004;62:191-6.
  28. Leithold SL, David D, Best WR. Hypothyroidism with anemia demonstrating abnormal vitamin B12 absorption. *Am J Med* 1958;24:535-48.
  29. Carmel R, Spencer CA. Clinical and subclinical thyroid disorders associated with pernicious anemia. Observations on abnormal thyroid-stimulating hormone levels and on a possible association of blood group O with hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 1982;142:1465-9.
  30. Antonijević N, Nesović M, Trbojević B, Milosević R. Anemia in hypothyroidism. *Med Pregl* 1999;52:136-40.
  31. Horton L, Coburn RJ, England JM, Himsworth RL. The haematology of hypothyroidism. *Q J Med* 1976;45:101-23.