DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-4-138-143

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 19.03.2024
Принята к печати 11.10.2024

EDN: RHKAJU

Железорефрактерная железодефицитная анемия у детей: первые генетически подтвержденные случаи в России

М.А. Лунякова[1], В.Г. Демихов[1], Н.В. Инякова[1], Е.В. Райкина[2]

[1]Научно-клинический центр гематологии, онкологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань
[2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:
Лунякова Мария Анатольевна, канд. мед. наук, директор Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России
Адрес: 390029, Рязань, ул. Строителей, 5В
E-mail: mlunyakova@mail.ru

Железорефрактерная железодефицитная анемия (iron refractory iron deficiency anemia, IRIDA) – редкое наследственное заболевание, вызванное дефектом гена *TMPRSS6*. Потеря функции *TMPRSS6* вызывает дефицит железа из-за неадекватно высокой продукции гепцидина, что сопровождается значительным снижением абсорбции железа и его секвестрацией в макрофагах. Пациенты невосприимчивы к лечению пероральными препаратами железа, но демонстрируют частичный ответ на внутривенную ферротерапию. Мы представляем 2 первых генетически подтвержденных случая IRIDA в России. Обе пациентки наблюдались гематологом по поводу хронической железодефицитной анемии с отсутствием ответа на пероральную терапию препаратами железа и частичным ответом на парентеральную ферротерапию. Родители пациенток дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях. У пациенток заподозрена IRIDA, генетический анализ мутаций гена *TMPRSS6* подтвердил диагноз. Таким образом, при наличии у больных детского возраста гипохромной микроцитарной анемии, сопровождающейся неадекватным ответом на терапию препаратами железа, при дифференциальной диагностике следует учитывать IRIDA. Для подтверждения IRIDA необходимо проводить поиск мутаций гена *TMPRSS6*.

Ключевые слова: *железорефрактерная железодефицитная анемия, ген TMPRSS6, гепцидин, ферротерапия, сывороточное железо, трансферрин*

Лунякова М.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (4): 138–43. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-4-138-143

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 19.03.2024
Accepted 11.10.2024

Iron-refractory iron deficiency anemia in children: first genetically confirmed cases in Russia

M.A. Lunyakova[1], V.G. Demikhov[1], N.V. Inyakova[1], E.V. Raykina[2]

[1]Clinical Research Center of Hematology, Oncology and Immunology of the I.P. Pavlov Ryazan State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ryazan
[2]The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Correspondence:
Maria A. Lunyakova, Cand. Med. Sci., Director of Clinical Research Center of Hematology, Oncology and Immunology of the I.P. Pavlov Ryazan State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 5V Stroiteley St., Ryazan, 390029, Russia
E-mail: mlunyakova@mail.ru

Iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA) is a rare inherited disorder caused by a defect in the *TMPRSS6* gene. The loss of *TMPRSS6* function causes iron deficiency due to abnormally high hepcidin levels, accompanied by significantly reduced iron absorption and iron sequestration in macrophages. IRIDA patients are refractory to oral iron treatment but partially respond to intravenous iron supplementation therapy. Here, we present two first genetically confirmed IRIDA cases in Russia. Both girls were under care of a hematologist for chronic iron deficiency anemia with no response to oral iron therapy and a partial response to parenteral iron therapy. The patients' parents gave consent to the use of their children's data, including photographs, for research purposes and in publications. IRIDA was suspected, and genetic analysis of mutations in the *TMPRSS6* gene confirmed the diagnosis of IRIDA. Thus, IRIDA is one of the differential diagnosis to bear in mind in cases of hypochromic microcytic anemia in pediatric patients with an inadequate response to iron therapy. To confirm IRIDA, *TMPRSS6* gene sequence analysis should be performed.

Key words: *iron-refractory iron deficiency anemia, TMPRSS6 gene, hepcidin, iron therapy, serum iron, transferrin*

Lunyakova M.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (4): 138–43. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-4-138-143

Железорефрактерная железодефицитная анемия (iron refractory iron deficiency anemia, IRIDA) представляет собой редкое аутосомно-рецессивное нарушение метаболизма железа, характеризующееся железодефицитной анемией (ЖДА) (гипохромной, микроцитарной), которая не отвечает на пероральную ферротерапию и частично корригируется парентеральным введением железа. К настоящему времени, по данным сайта Orphanet, описано 50 случаев из 32 семей разной этнической принадлежности, однако вполне вероятно, что это состояние недооценивается [1].

IRIDA вызывается мутациями гена *TMPRSS6* (transmembrane serine protease 6), который кодирует экспрессию трансмембранной сериновой протеазы (матриптаза-2) печенью. Матриптаза-2 играет одну из центральных ролей в регуляции системного гомеостаза железа, останавливая секрецию гепцидина гепатоцитами [2, 3].

Центральным регулятором гомеостаза железа является гепцидин, который регулирует перенос

железа в плазму посредством инактивации (лизосомальной деградации) ферропортина в энтероцитах, макрофагах и гепатоцитах. Ферропортин работает как основной экспортер железа, перенося в кровоток абсорбированное железо из энтероцитов и реутилизированное железо поврежденных и стареющих эритроцитов из макрофагов. Инактивируя ферропортин, гепцидин снижает всасывание железа в кишечнике и высвобождение его из макрофагов [4].

Транскрипция гепцидина в гепатоцитах активируется циркулирующим и тканевым железом посредством взаимодействия с синусоидальными эндотелиальными клетками печени и активации сигнального пути BMP–SMAD. Ингибирование экспрессии гепцидина происходит при дефиците железа, расширении эритропоэза, анемии/гипоксии [5].

Роль ингибитора экспрессии гепцидина выполняет матриптаза-2, кодируемая геном *TMPRSS6*. Матриптаза-2 расщепляет корецептор BMP гемоювелин, тем самым нарушая передачу сигналов по BMP–SMAD и угнетая транскрипцию гепцидина [6].

Таким образом, результатом мутации гена *TMPRSS6* является нарушение регуляции системного гомеостаза железа, приводящее к постоянно высокой концентрации гепцидина, который, в свою очередь, блокирует поступление железа в плазму и приводит к его дефициту и отсутствию ответа на пероральную ферротерапию [7].

Поскольку у людей нет физиологически регулируемого механизма выведения железа из организма, контроль баланса железа происходит почти полностью на уровне кишечного всасывания [8].

Большинство пациентов с IRIDA нормально растут, развиваются и не имеют серьезных клинических признаков анемии, за исключением бледности. Степень анемии чаще всего легкая и более выраженная в детском возрасте. При более тяжелой анемии могут появиться слабость, утомляемость, головокружение, сердцебиение и одышка при физической нагрузке [9, 10].

Картина гипохромной микроцитарной анемии (ЖДА) без ответа на пероральную ферротерапию появляется после неонатального периода. Лабораторно обращают на себя внимание очень низкие концентрации сывороточного железа (СЖ) и низкое насыщение трансферрина железом (НТЖ; < 10%) при нормальном содержании сывороточного ферритина (если ранее уже проводилась внутривенная ферротерапия в связи с рефрактерностью анемии к пероральной ферротерапии, содержание сывороточного ферритина может быть несколько повышено). Диагноз высоко вероятен после исключения основных причин рефрактерности к пероральной ферротерапии (целиакия, хеликобактерная инфекция, аутоиммунный гастрит, анемия хронического заболевания). При дальнейшем диагностическом поиске могут быть использованы исследование концентрации гепцидина в крови и количественный тест на абсорбцию железа, однако их результаты неспецифичны и не коррелируют с фенотипом заболевания и ответом на пероральную ферротерапию [11].

При отсутствии воспаления отношение НТЖ/гепцидин является многообещающим диагностическим тестом. В исследовании Hilde van der Staaij и соавт. (2022) показано, что у пациентов с IRIDA отношение НТЖ/гепцидин было значительно ниже по сравнению с контрольной группой (пациенты с ЖДА): медиана 0,6%/nM (межквартильный диапазон (IQR) 0,4–1,1%/nM) и 16,7%/nM (IQR 12,0–24,0%/nM) соответственно (95% доверительные интервалы чувствительности 84–100% и специфичности 91–100%). Отношение НТЖ/гепцидин показывает высокую эффективность при проведении дифференциального диагноза между IRIDA и ЖДА при условии, что недавняя терапия препаратами железа и воспаление от умеренной до тяжелой степени отсутствуют (*рисунок 1*) [12].

Окончательный диагноз подтверждается выявлением мутации гена *TMPRSS6*. Данные исследований о корреляции генотип–фенотип у пациентов с IRIDA и их родственников подтверждает представление о том, что на фенотипическую пенетрантность дефектов *TMPRSS6* влияют другие (эпи)генетические факторы и факторы окружающей среды, такие как рост, пол, сопутствующие заболевания (воспаление, кровопотери) [10].

IRIDA поддается парентеральной ферротерапии с полной или частичной коррекцией анемии. Имеются отдельные сообщения об эффективности пероральной ферротерапии, а также возможной выгоде ее совместного применения с витамином С. Однако коррекция анемии происходит значительно медленнее, концентрация гемоглобина редко нормализуется, сохраняются микроцитоз и низкая НТЖ (< 10%) [10].

В Научно-клиническом центре гематологии, онкологии и иммунологии (НКЦ ГОИ) выявлены 2 девочки, которым был генетически подтвержден диагноз IRIDA.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

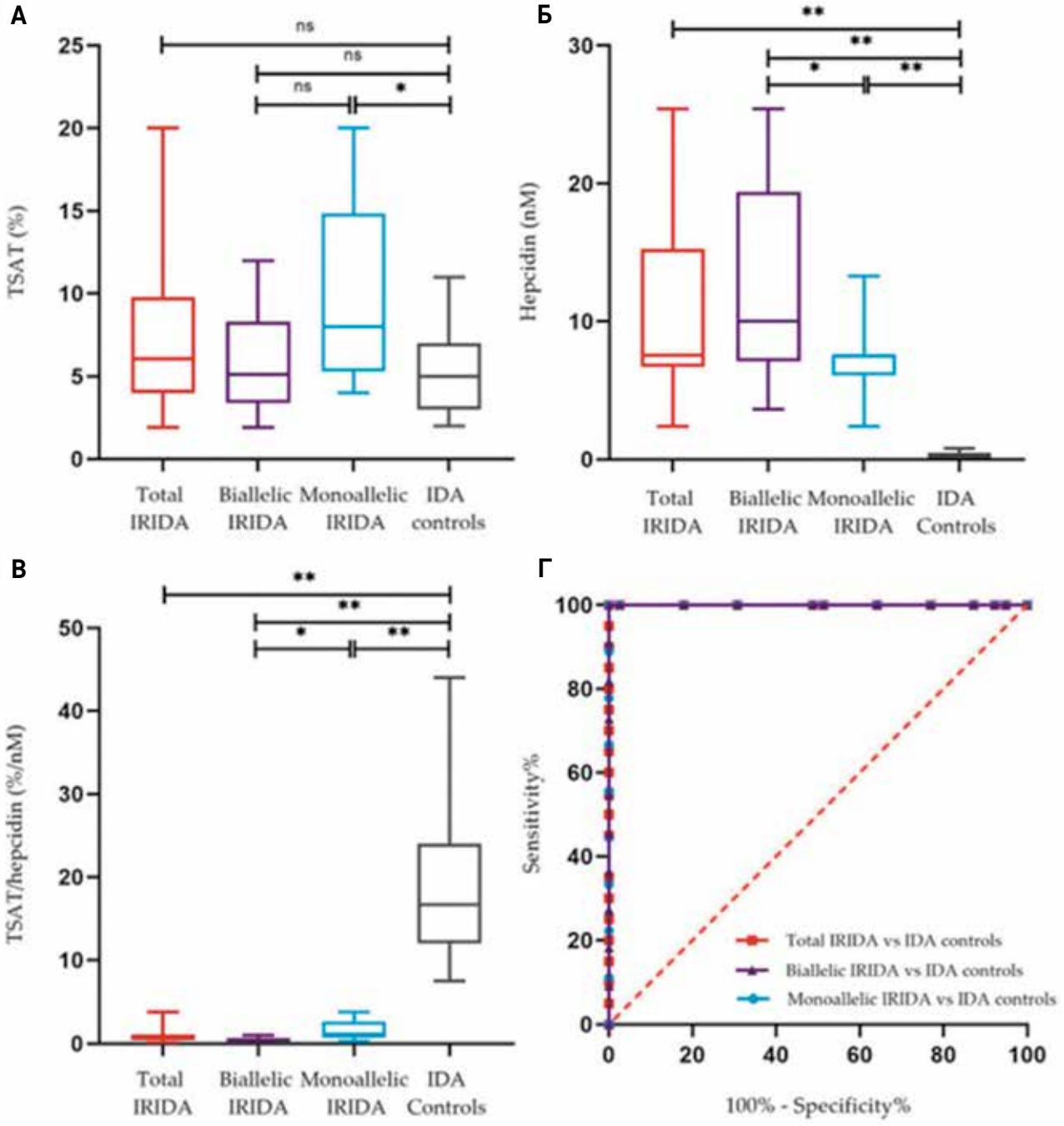
Родители пациенток дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Клинический случай №1

Пациентка Л., обратилась к гематологу впервые в возрасте 5 лет с жалобами на бледность, периодически появляющиеся «заеды», хроническую

Рисунок 1
НТЖ (А), содержание гепцидина (Б) и отношение НТЖ/гепцидин (В) в общей группе пациентов с IRIDA (n = 20), у пациентов с биаллельной (n = 11), моноаллельной (n = 9) IRIDA и ЖДА (контрольная группа; n = 39); Г – ROC-анализ отношения НТЖ/гепцидин (%/nM) у пациентов с ЖДА (контрольная группа) по сравнению с общей группой пациентов с IRIDA (красный цвет), с биаллельной (фиолетовый цвет) и моноаллельной (синий цвет) IRIDA [12]
ns – достоверно не значимо; * – $p < 0{,}05$; ** – $p < 0{,}001$ по непараметрическому U-критерию Манна–Уитни

Figure 1
Transferrin saturation with iron (TSAT; A), hepcidin levels (Б) and TSAT/hepcidin ratio (B) in the total group of patients with IRIDA (n = 20), biallelic IRIDA patients (n = 11), monoallelic IRIDA patients (n = 9) and IDA patients (controls; n = 39); Г – ROC curve analysis comparing the TSAT/hepcidin ratio (%/nM) in IDA patients (the control group) versus the total IRIDA group (red), versus the biallelic IRIDA group (purple), and versus the monoallelic IRIDA group (blue) [12]
ns – not significant; * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.001$, by non-parametric Mann–Whitney U test



анемию без ответа на повторные курсы терапии пероральными препаратами железа. Из анамнеза известно, что ребенок без отягощенной наследственности, родился с удовлетворительными весоростовыми показателями, находился на вскармливании адаптированной смесью. Выяснено, что гипохромная микроцитарная анемия впервые была выявлена в возрасте 7 месяцев (гемоглобин 80 г/л), проводились повторные курсы ферротерапии внутрь без ответа, в 3 года был проведен

курс парентеральной ферротерапии железа (III) гидроксид сахарозным комплексом с кратковременной нормализацией гемоглобина.

На момент обращения к гематологу проводился очередной курс терапии препаратом железа (III) гидроксид полимальтозатом.

При осмотре физическое развитие среднее, гармоничное (вес 18 кг, рост 119 см), обращает на себя внимание бледность кожи и слизистых оболочек. При обследовании в НКЦ ГОИ выявлена гипохромная микроцитарная анемия II степени (эритроциты 5,07 × 10^{12}/л, гемоглобин 80 г/л, средний объем эритроцитов 54,6 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроците 15,8 пг) без отклонений по лейкоцитарному и тромбоцитарному росткам, снижение СЖ (1,6 мкмоль/л) и НТЖ (4%) на фоне терапии препаратами железа внутрь, нормальная концентрация ферритина (38,4 нг/мл). Проведена смена препарата на сульфат железа, который девочка получала в течение 2 мес, ответа не получено.

При дообследовании исключены талассемия (гемоглобин А 98,1%, гемоглобин А2 1,9%), целиакия (иммуноглобулин А к тканевой трансглутаминазе и иммуноглобулин А общий в пределах нормы), патология щитовидной железы (тиреотропный гормон, Т4, антитела к тиреопероксидазе в норме), оккультные желудочно-кишечные кровопотери (кал на скрытую кровь иммунохимическим методом неоднократно отрицательный).

Заподозрена IRIDA, был проведен тест на всасывание железа, в котором зафиксирован значимый прирост концентрации СЖ и НТЖ через 2 и 4 ч после приема сульфата железа в дозе 5 мг/кг (*рисунок 2*), что не противоречит диагнозу, так как, по данным литературы, количественные результаты теста на абсорбцию железа не коррелируют с фенотипом заболевания и ответом на пероральную ферротерапию.

Лабораторный поиск сузился до исследования концентрации гепцидина, молекулярно-генетического анализа мутации гена *TMPRSS6*, что технически было невыполнимо на тот период времени. В связи с прогрессирующим снижением гемоглобина проведен повторный курс парентеральной ферротерапии, динамика показателей концентрации гемоглобина и обмена железа (СЖ, НТЖ, ферритин) представлена на *рисунке 3*.

В ноябре 2022 г. в лаборатории молекулярной биологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России методом прямого секвенирования по Сэнгеру выявлены мутации гена *TMPRSS6*: в экзоне 2 замена одного нуклеотида в гетерозиготном состоянии c.191G<A, приводящая к образованию преждевременного

Рисунок 2
Динамика показателей СЖ и НТЖ при проведении теста на абсорбцию железа у пациентки Л.

Figure 2
Changes in serum iron (SI) concentration and TSAT over time according to the results of iron absorption test in the patient L.

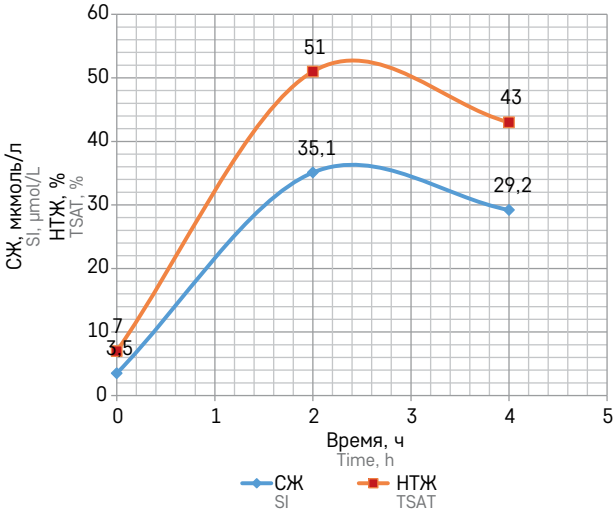
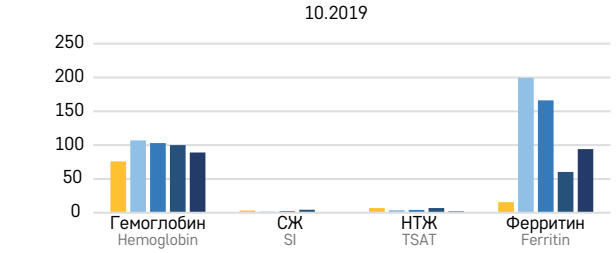


Рисунок 3
Динамика показателей концентрации гемоглобина и обмена железа (СЖ, НТЖ, ферритин) после курса парентеральной ферротерапии железа (III) гидроксид сахарозным комплексом (кумулятивная доза 540 мг) у пациентки Л.

Figure 3
Changes in hemoglobin concentration and iron metabolism parameters (SI, TSAT, ferritin) after a course of parenteral iron therapy with iron (III)-hydroxide sucrose complex (the cumulative dose 540 mg) in the patient L.



	Гемоглобин Hemoglobin	СЖ SI	НТЖ TSAT	Ферритин Ferritin
До терапии Before therapy	76	3,2	7	15,7
3 мес 3 months	107	1,7	4	199,5
6 мес 6 months	103	2,41	4,1	166
1 год 1 year	100	4,4	7	60,4
2 года 2 years	89	1,1	2	94,1

стоп-кодона W64* (p.Trp64Ter) [13], и в экзоне 15 замена одного нуклеотида в гетерозиготном состоянии c.1780G<C, приводящая к замене аминокислоты p.Gly594Arg (G594R) [14, 15].

Таким образом, у ребенка верифицирована IRIDA.

Прогрессирующее снижение гемоглобина произошло в течение 2 лет после парентеральной ферротерапии, в связи с чем проведен повторный курс (по решению врачебной комиссии – курс карбоксимальтозата железа в суммарной дозе 700 мг), динамика показателей концентрации гемоглобина и обмена

железа (СЖ, НТЖ, ферритин) представлена на *рисунке 4*.

Клинический случай №2

Девочка Ш., в возрасте 6 месяцев обратилась к гематологу в НКЦ ГОИ с жалобами на снижение гемоглобина. Из анамнеза известно, что ребенок родился доношенным с удовлетворительными весоростовыми показателями, находился на грудном вскармливании. Наследственность отягощена по хронической анемии, которая имеется у мамы, бабушки по линии мамы и родного брата мамы (не обследованы).

При первичном обследовании была выявлена гипохромная микроцитарная анемия II степени (гемоглобин 84 г/л, средний объем эритроцитов 62,1 фл, СЖ 4,4 мкмоль/л, НТЖ 8%, ферритин 57,3 нг/мл). На фоне пероральной ферротерапии в течение 5 мес со сменой препаратов железа ответа получено не было (гемоглобин 84–89 г/л, нарастание гипоферремии с 6,0 до 2,6 мкмоль/л, НТЖ с 13% до > 7%, нормальные значения ферритина 44,9–57,3нг/мл). При дообследовании также были исключены талассемия, целиакия, патология щитовидной железы, оккультные желудочно-кишечные кровопотери. В связи с подозрением на IRIDA определялась концентрация гепцидина в крови (24,5 нг/мл – повышена), был проведен тест на абсорбцию железа (зафиксирован значимый прирост концентрации СЖ и НТЖ через 2 и 4 ч после приема сульфата железа в дозе 5 мг/кг) (*рисунок 5*).

Возможности проведения молекулярно-генетического исследования *TMPRSS6* не было.

В возрасте 1 года был проведен курс внутривенной ферротерапии (железа (III) гидроксид сахарозный комплекс, курсовая доза 225 мг), динамика показателей концентрации гемоглобина и обмена железа (СЖ, НТЖ, ферритин) представлена на *рисунке 6*.

Проведенное молекулярно-генетическое исследование гена *TMPRSS6* выявило в экзоне 3 замену одного нуклеотида в гетерозиготном состоянии c.241G>T, приводящую к замене аминокислоты p.Gly81Cys (G81C), и в экзоне 11 одного нуклеотида в гетерозиготном состоянии c.1210C>T, приводящую к замене аминокислоты p.Arg404Cys (R404C). Обнаруженные генетические варианты в научной литературе как патогенные не описаны, по совокупности данных классифицируются как варианты неясного клинического значения. Проведено молекулярно-генетическое исследование родителей (секвенирование по Сэнгеру): у мамы выявлена мутация в экзоне

Рисунок 4
Динамика показателей концентрации гемоглобина и обмена железа (СЖ, НТЖ, ферритин) после курса парентеральной ферротерапии карбоксимальтозатом железа у пациентки Л.

Figure 4
Changes in hemoglobin concentration and iron metabolism parameters (SI, TSAT, ferritin) after a course of parenteral iron therapy with ferric carboxymaltose in the patient L.

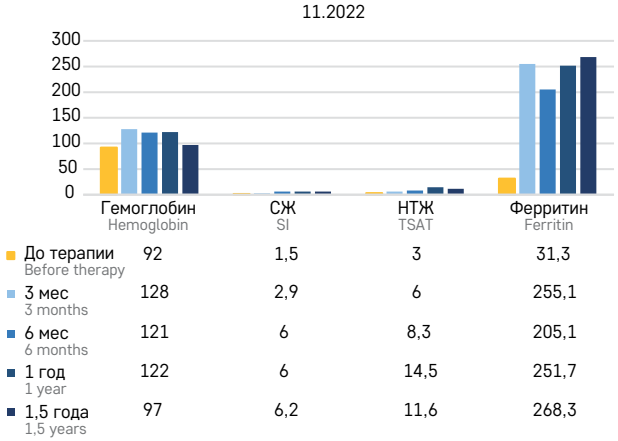


Рисунок 5
Динамика показателей СЖ и НТЖ при проведении теста на абсорбцию железа у пациентки Ш.

Figure 5
Changes in SI concentration and TSAT over time according to the results of iron absorption test in the patient Sh.

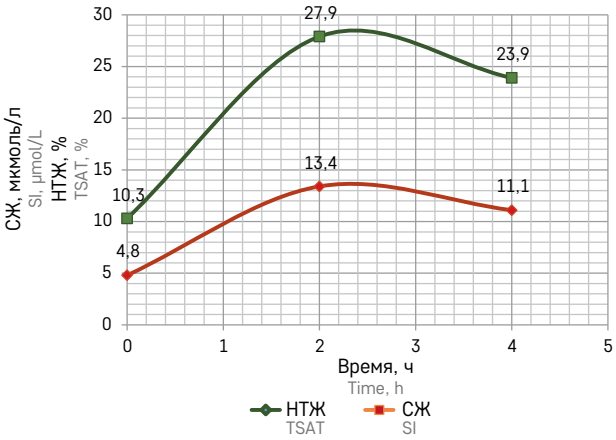
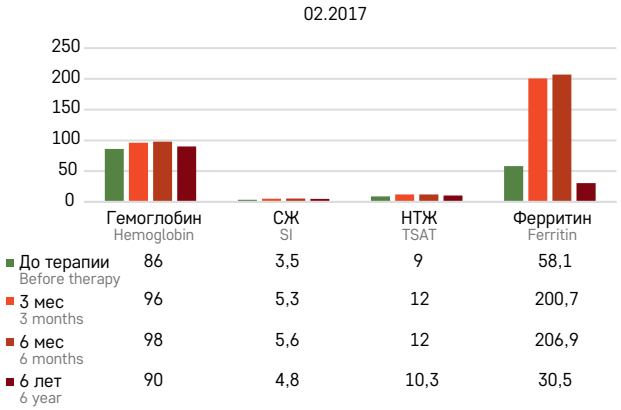


Рисунок 6
Динамика показателей концентрации гемоглобина и обмена железа (СЖ, НТЖ, ферритин) после курса парентеральной ферротерапии железа (III) гидроксид сахарозным комплексом (кумулятивная доза 225 мг) у пациентки Ш.

Figure 6
Changes in hemoglobin concentration and iron metabolism parameters (SI, TSAT, ferritin) after a course of parenteral iron therapy with iron (III)-hydroxide sucrose complex (the cumulative dose 225 mg) in the patient Sh.



11 (c.1210C>T), у папы – мутация в экзоне 3 (c.241G>T).

Таким образом, выявленные у ребенка мутации гена *TMPRSS6* в компаунд-гетерозиготном состоянии являются причиной заболевания, установлен диагноз IRIDA. От повторного курса парентеральной ферротерапии родители отказались, темпы физического развития в норме, продолжено динамическое наблюдение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

IRIDA должна учитываться при дифференциальной диагностике микроцитарной гипохромной анемии с очень низкими показателями СЖ и НТЖ (< 10%) и рефрактерностью к пероральной ферротерапии. Количественные результаты теста на абсорбцию железа не коррелируют с фенотипом заболевания и ответом на пероральную ферротерапию, что ограничивает диагностическую ценность этого теста у пациентов с подозрением на IRIDA. Диагноз IRIDA основан на выявлении мутаций гена *TMPRSS6*. IRIDA демонстрирует ответ на внутривенную ферротерапию с частичной или полной коррекцией анемии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ
Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ
Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID
Lunyakova M.A. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4543-2945
Demikhov V.G. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6120-4678
Inyakova N.V. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4210-3492
Raykina E.V. ORCID: http://orcid.org/0000-0002-7634-2053

Литература / References

1. [Electronic resource] URL: https://www.orpha.net/en/disease/detail/209981 (accessed 29.10.2024).
2. Finberg K.E., Heeney M.M., Campagna D.R., Aydinok Y., Pearson H.A., Hartman K.R., et al. Mutations in *TMPRSS6* cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). Nat Genet 2008; 40: 569–71.
3. Mohd Atan F.N.E., Wan Mohd Saman W.A., Kamsani Y.S. Kamsani Y.S., Khalid Z., Rahman A.A. Review *TMPRSS6* gene polymorphisms associated with iron deficiency anemia among global population. Egypt J Med Hum Genet 2022; 23: 147. DOI: 10.1186/s43042-022-00362-1
4. Nemeth E., Ganz T. Hepcidin-Ferroportin Interaction Controls Systemic Iron Homeostasis. Int J Mol Sci 2021; 22 (12): 6493. DOI: 10.3390/ijms22126493
5. Roth M.-P., Meynard D., Coppin H. Regulators of hepcidin expression. Vitam Horm 2019; 110: 101–29. DOI: 10.1016/bs.vh.2019.01.005
6. Enns C.A., Weiskopf T., Zhang R.H., Wu J., Jue S., Kawaguchi M., et al. Matriptase-2 regulates iron homeostasis primarily by setting the basal levels of hepatic hepcidin expression through a nonproteolytic mechanism. Biol Chem 2023; 299 (10): 105238. DOI: 10.1016/j.jbc.2023.105238
7. Camaschella C., Nai A., Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. Haematologica 2020; 105 (2): 260–72. DOI: 10.3324/haematol.2019.232124
8. Heeney M.M., Finberg K.E. Iron-Refractory Iron Deficiency Anemia (IRIDA). Hematol Oncol Clin North Am 2014; 28 (4): 637–52. DOI: 10.1016/j.hoc.2014.04.009
9. De Falco L., Sanchez M., Silvestri L., Kannengiesser C., Muckenthaler M.U., Iolascon A., et al. Iron refractory iron deficiency anemia. Haematologica 2013; 98 (6): 845–53. DOI: 10.3324/haematol.2012.075515
10. Donker A.E., Schaap C.C.M., Novotny V.M.J., Smeets R., Peters T.M.A., van den Heuvel B.L.P., et al. Iron refractory iron deficiency anemia (IRIDA): a heterogeneous disease that is not always iron refractory. Am J Hematol 2016; 91 (12): E482–90. DOI: 10.1002/ajh.24561
11. Auerbach M., Adamson J.W. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. Am J Hematol 2016; 91(1): 31–8. DOI: 10.1002/ajh.24201
12. van der Staaij H., Donker A.E., Bakkeren D.L., Salemans J.M.J.I., Mignot-Evers L.A.A., Bongers M.Y., et al. Transferrin Saturation/Hepcidin Ratio Discriminates *TMPRSS6*-Related Iron Refractory Iron Deficiency Anemia from Patients with Multi-Causal Iron Deficiency Anemia. Int J Mol Sci 2022; 23 (3): 1917. DOI: 10.3390/ijms23031917
13. Al-Jamea L.H., Woodman A., Heiba N.M., Elshazly S.A., Ben Khalaf N., Fathallah D.M., et al. Genetic analysis of TMPRSS6 gene in Saudi female patients with iron deficiency anemia. Hematol Oncol Stem Cell Ther 2021; 14 (1): 41–50.
14. Choi H.S., Yang H.R., Song S.H., Seo J.-Y., Lee K.-O., Kim H.-J. A novel mutation Gly603Arg of TMPRSS6 in a Korean female with iron-refractory iron deficiency anemia. Pediatr Blood Cancer 2012; 58 (4): 640–2.
15. Arsenault V., Mailloux C., Bonnefoy A., Lemyre E., Pastore Y. Iron-Refractory Iron Deficiency Anemia. Pediatrics 2016; 138 (1): e20153608.