

PEDIATRİK HEMATOLOJİ-
ONKOLOJİ OKULU
26 ARALIK 2015

Dr. Ebru Yılmaz Keskin

Samsun EAH

Pediyatrik Hematoloji

OLGU SUNUMLARI

- A Ailesi:

- * A1

- * A2

- * A3

- B Ailesi

- * B1

- * B2

- C Ailesi

- * C1

Olgu Sunumu - A1

- 77'1 2 , erkek, Ankara
- Şikayet: Solukluk, halsizlik, unutkanlık
- Hikaye: 3 aylıkken başlayan iştahsızlık
1.5 yaşında saptanan anemi
2 yıl süreyle p.o. ferro glisin sülfat kullanımı
Yanıtsızlık

Olgu Sunumu - A1

- Hikaye: GGK: (-)

Gaitada parazit: Parazit ve yumurtası görülmedi

Çölyak belirteçleri: (-)

Hb elektroforezi (3 kez): Normal

Ozmotik frajilite: Normal

α -talasemi genetik analiz: Normal

Kemik iliği aspirasyonu: Normal

Kemik iliği biyopsisi: Normal (ring sideroblast izlenmedi)

Olgu Sunumu - A1

- Özgeçmiş: Prenatal: Özellik yok
Natal: Miad, NSVY, 3500 g
Postnatal: Özellik yok
- Soygeçmiş: Anne 25 yaş, SS
Baba 29 yaş, SS

Hala-dayı çocukları

Olgu Sunumu - A1

- Soygeçmiş: Anne: $G_3P_2Y_2$ (34 haftalık gebe)

6 yaşındaki kız kardeş anemi nedeni ile
takipli

Babanın bir kardeşi 2 yaşındayken kansızlık
nedeniyle kaybedilmiş

Olgu Sunumu - A1

- Fizik Muayene:

VA: 20.5 kg (3-10 p)

Boy: 122 cm (25 p)

Pozitif bulgular: Solukluk

Mezokardiak 2⁰/6⁰ sistolik üfürüm

Parametre	4.3.2011
Hb (g/dl)	8.21
Hct (%)	27.6
KK (10 ⁶ /uL)	5.36
MCV (fL)	51.5
MCH (pg)	15.3
MCHC (g/dl)	29.8
RDW (%)	23.8
BK/MNS	7 180 / 2 520
Plt (10 ³ /ul)	409 800
Retikülosit (%)	1.2
Serum demiri (ug/dl)	6
Demir bağlama kapasitesi (ug/dl)	303
Transferrin saturasyon indeksi (%)	1.9
Ferritin (ng/ml)	22.5

- Periferik yayma: Hipokromi, anizositoz
Nadir akantositler
Trombositler yeterli
%25 nötrofil, %69 lenfosit, %3
monosit, %3 eozinofil
- Seruloplazmin: 23.9 mg/dl (20-60)

Olgu Sunumu - A2

- 5^{10'12} , kız, Ankara
- Şikayet: Solukluk, halsizlik
- Hikaye: 6 aylıkken başlayan solukluk ve halsizlik

Demir tedavisine yanıtızsız mikrositer anemi

1 kez ES transfüzyonu (4 yaş)

Olgu Sunumu - A2

- Hikaye: GGK: (-)

Gaitada parazit: Parazit ve yumurtası görülmedi

Çölyak belirteçleri: (-)

Hb elektroforezi (3 kez): Normal

Ozmotik frajilite: Normal

α -talasemi genetik analiz: Normal

Kemik iliği aspirasyonu: Normal

Kemik iliği biyopsisi: Normal (ring sideroblast izlenmedi)

Olgu Sunumu - A2

- Özgeçmiş: Prenatal: Özellik yok

Natal: Miad, NSVY, 3400 g

Postnatal: Özellik yok

- Soygeçmiş: Anne 25 yaş, SS

Baba 29 yaş, SS

Hala-dayı çocukları

Olgu Sunumu - A2

- Soygeçmiş: Anne: $G_3P_2Y_2$ (34 haftalık gebe)

7.5 yaşındaki erkek kardeş anemi nedeni ile takipli

Babanın bir kardeşi 2 yaşındayken kansızlık nedeniyle kaybedilmiş

Olgu Sunumu - A2

- Fizik Muayene:

VA: 19 kg (25-50 p)

Boy: 115 cm (25-50 p)

Pozitif bulgular: Solukluk

Tonsiller hiperemik, kriptik

Mezokardiak $2^0 / 6^0$ sistolik üfürüm

Parametre	4.3.2011
Hb (g/dl)	8.73
Hct (%)	27.8
KK (10 ⁶ /uL)	4.869
MCV (fL)	57.09
MCH (pg)	17.94
MCHC (g/dl)	31.42
RDW (%)	21.2
BK/MNS	7 780 / 3 560
Plt (10 ³ /ul)	372 800
Retikülosit (%)	1.529
Serum demiri (ug/dl)	<6
Demir bağlama kapasitesi (ug/dl)	288
Transferrin saturasyon indeksi (%)	< 2
Ferritin (ng/ml)	47

- Periferik yayma: Hipokromi, mikrositoz, anizositoz
Nadir akantositler
Trombositler yeterli
Lökosit morfolojisi: Normal
- Seruloplazmin: 23.9 mg/dl (20-60)

A1 ve A2

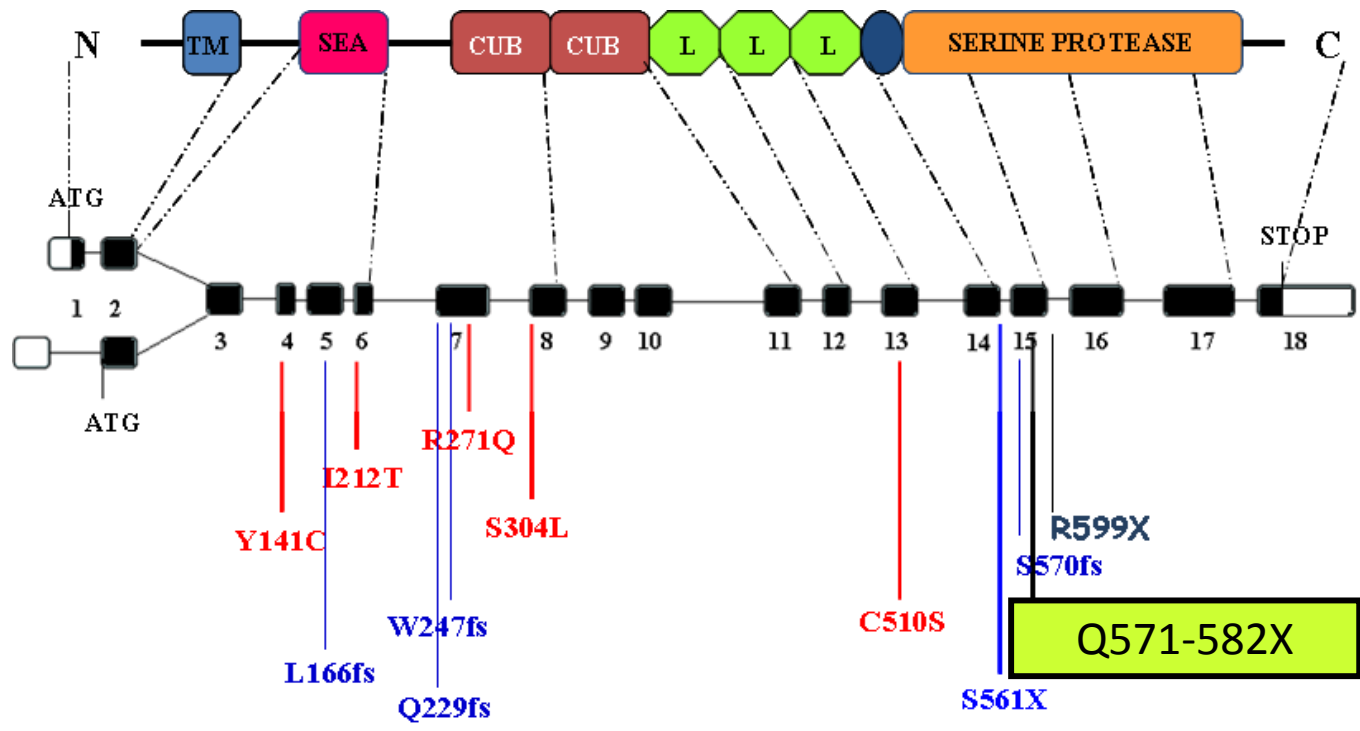
- Hepsidin artışı ile seyreden Tmprss6 mutasyonu?
(IRIDA?)
- Ceinge, Biotecnologie Avanzate, Napoli, İtalya

A1 ve A2

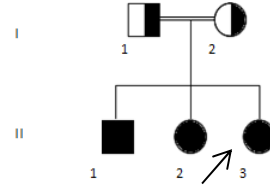
- Serum hepsidin A1: 2.36 nM (Normal: 3-7)
- Serum hepsidin A2: 7.40 nM
- A1: Homozigot mutant
- A2: Homozigot mutant
- Anne: Heterozigot mutant
- Baba: Heterozigot mutant

E: 5.8 ± 4.0

K: 4.0 ± 2.8



A3



- ❖ İlk başvuru (3.5 aylıkken):
- ❖ FM bulguları doğal.

- ❖ 5.5 aylıkken yapılan tetkik sonucu

- ❖ 8 aylıkken yapılan tetkik sonucu

Yaş	3.5 ay	5.5 ay	8 ay
Hb, g/dL	8.38	8.52	7.75
MCV, fL	63.78	59.53	52
MCH, pg	20.29	18.26	15
MCHC, g/dL	31.82	30.73	30
Serum ferritin, µg/L	365	243	89
Serum demir, µg/dL	13	9	10
TSİ, %	6.3	23.6	3.2
Serum Hepsidin, nM	7,76		

- IRIDA kliniği gelişmeden önce moleküler olarak konulan IRIDA tanısı

Olgu Sunumu - B1

- 10^{2'1 2}, erkek, Ankara
- Şikayet: Halsizlik
- Hikaye: 2 yaşında farkedilen solukluk
Anemi (2 yaş)
Demir tedavisi ile Hb artışı (10.5 g/dl)
Tedavi kesilince Hb'de düşme

Olgu Sunumu - B1

- Özgeçmiş: Prenatal: 5-6 adet sigara/gün

Natal: Miad, C/S, 3050 g

Postnatal: Özellik yok

Sağ inmemiş testis nedeniyle opere (9 yaş)

- Soygeçmiş: Anne 32 yaş,

Baba 39 yaş, SS

Hala-dayı çocukları

Olgu Sunumu - B1

- Soygeçmiş: Anne: $G_6P_3Y_3A_2$ (10 haftalık gebe)
 1. çocuk 15 yaş, E, SS
 2. çocuk hastamız
 3. çocuk 8 yaş, K, anemi

Annede B12 ve demir eksikliği

Halada, babaannede ve kuzende anemi

Olgu Sunumu - B1

- Fizik Muayene:

VA: 41 kg (50-75 p)

Boy: 140 cm (25-50 p)

Pozitif bulgular: Solukluk

Sırtta hiperpigmente, en büyüğü 2 X 2 cm boyutlu toplam 5 adet lezyon

Olgu Sunumu - B1

- Hikaye: D. Coombs: (-)

GGK: (-)

Gaitada parazit: parazit ve yumurtası görülmedi

Hb elektroforezi: HbA2: %1.9 HbF: %0.2

α -talasemi mutasyon paneli: Normal

Kemik iliği aspirasyonu: Normal

Kemik iliği biyopsisi: Normal (ring sideroblast izlenmedi)

Parametre	18.8.2011
Hb (g/dl)	8.98
Hct (%)	29.5
KK (10 ⁶ /uL)	5.035
MCV (fL)	58.6
MCH (pg)	17.8
MCHC (g/dl)	30.5
RDW (%)	18.6
BK/MNS	6 420 /3 510
Plt (10 ³ /ul)	471 600
Retikülosit (%)	1.026
Serum demiri (ug/dl)	7
Demir bağlama kapasitesi (ug/dl)	337
Transferrin saturasyon indeksi (%)	2.0
Ferritin (ng/ml)	47.1

- Periferik yayma: Hipokromi, mikrositoz, anizositoz
Trombositler yeterli
%56 nötrofil, %40 lenfosit, %4
monosit
- Seruloplazmin: 22.9 mg/dl (20-60)

Çölyak belirteçleri

- * Antigliadin İgA: Grey zone
- * Antigliadin İgG: (+)
- * EMA İgA: (-)
- * EMA İgG: (-)

- Endoskopi: Kronik gastrit ile uyumlu bulgular
- Duodenum biyopsisi: Fokal hafif derecede intraepitelyal lenfosit artışı, lamina propriada eozinofil lökositlerin eşlik ettiği lenfoplazmositer hücrelerde fokal artış

Olgu Sunumu - B2

- 7^{4'1 2}, kız, Ankara
- Şikayet: Halsizlik, baş dönmesi, solukluk
- Hikaye: 5.5 yaşında farkedilen solukluk

Anemi (5.5 yaş)

Hb 5.5 g/dl bulunmuş, 1 hf yatırılmış

H. pylori eradikasyon tedavisi

Demir tedavisi ile Hb artışı (10.5 g/dl)

Tedavi kesilince Hb'de düşme (7 g/dl)

Olgu Sunumu - B2

- Hikaye: D. Coombs: (-)

GGK: (-)

Gaitada parazit: Parazit ve yumurtası görülmedi.

Hb elektroforezi: HbA2: %2.0 HbF: %0.1

α -talasemi mutasyon paneli: Normal

Kemik iliği aspirasyonu: Normal

Kemik iliği biyopsisi: Normal (ring sideroblast izlenmedi)

Hikaye: EKO: Hafif sol ventrikül hipertrofisi (anemiye 2°)

Trabekülasyon artışı

Enalapril p.o. 2 x 1.5 mg

Olgu Sunumu - B2

- Özgeçmiş: Prenatal: 5-6 adet sigara/gün

Natal: Miad, C/S, 3150 g

Postnatal: Özellik yok

- Soygeçmiş: Anne 32 yaş,

Baba 39 yaş, SS

Hala-dayı çocukları

Olgu Sunumu - B2

- Soygeçmiş: Anne: $G_6P_3Y_3A_2$ (10 haftalık gebe)
 1. çocuk 15 yaş, E, SS
 2. çocuk 10 yaş, E, anemi
 3. çocuk hastamız

Annede B12 ve demir eksikliği

Halada, babaannede ve kuzende anemi

Olgu Sunumu - B2

- Fizik Muayene:

VA: 30 kg (90-97 p)

Boy: 128 cm (50-75 p)

Pozitif bulgular: Solukluk

Mezokardiak 2⁰/6⁰ sistolik üfürüm

Parametre	18.8.2011
Hb (g/dl)	7.83
Hct (%)	25.4
KK (10 ⁶ /uL)	4 474
MCV (fL)	56.8
MCH (pg)	17.5
MCHC (g/dl)	30.8
RDW (%)	20.5
BK/MNS	6 800 / 3 140
Plt (10 ³ /ul)	484 400
Retikülosit (%)	1.166
Serum demiri (ug/dl)	6
Demir bağlama kapasitesi (ug/dl)	333
Transferrin saturasyon indeksi (%)	1.8
Ferritin (ng/ml)	50.2

- Periferik yayma: Hipokromi, mikrositoz, anizositoz
Trombositler yeterli
%56 nötrofil, %40 lenfosit, %4
monosit
- Seruloplazmin: 24.6 mg/dl (20-60)

Çölyak belirteçleri

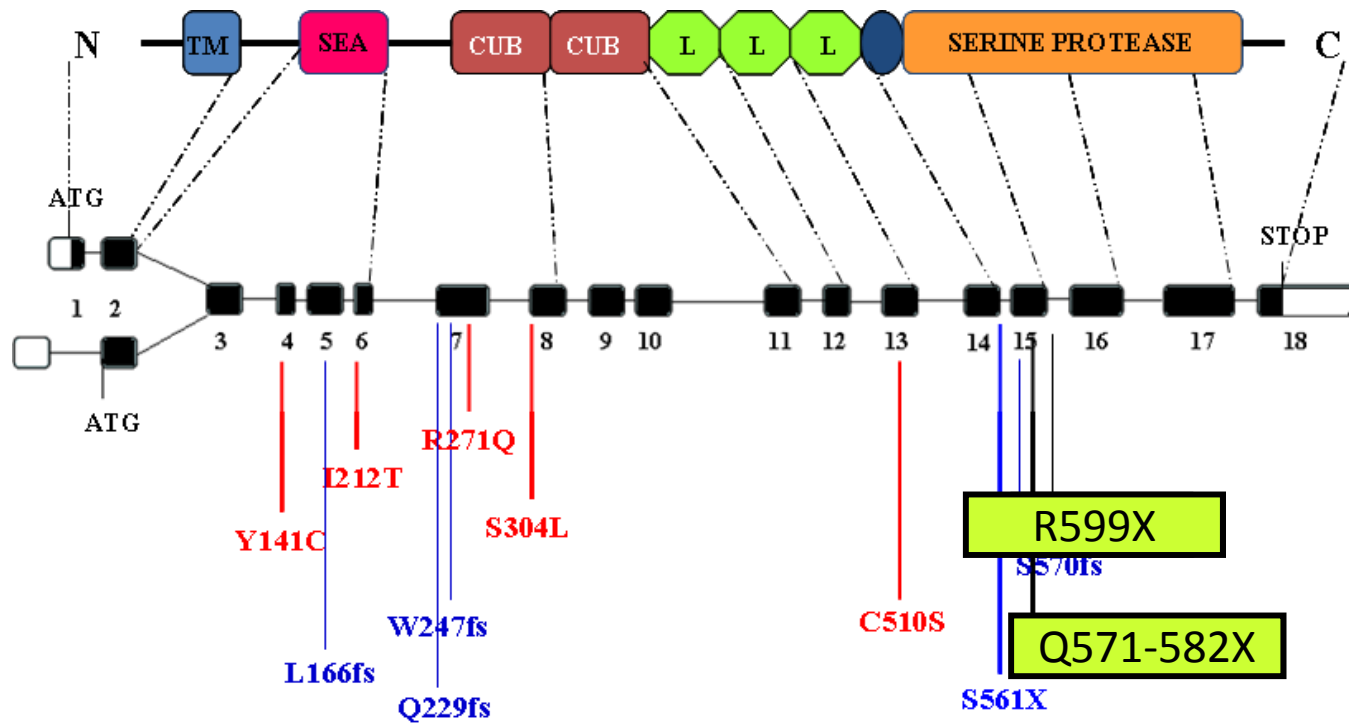
- * Antigliadin İgA: (-)
- * Antigliadin İgG: Grey zone
- * EMA İgA: (-)
- * EMA İgG: Grey zone

- Endoskopi: Aktif kronik gastrit ile uyumlu bulgular
- Duodenum biyopsisi: Kronik duodenit

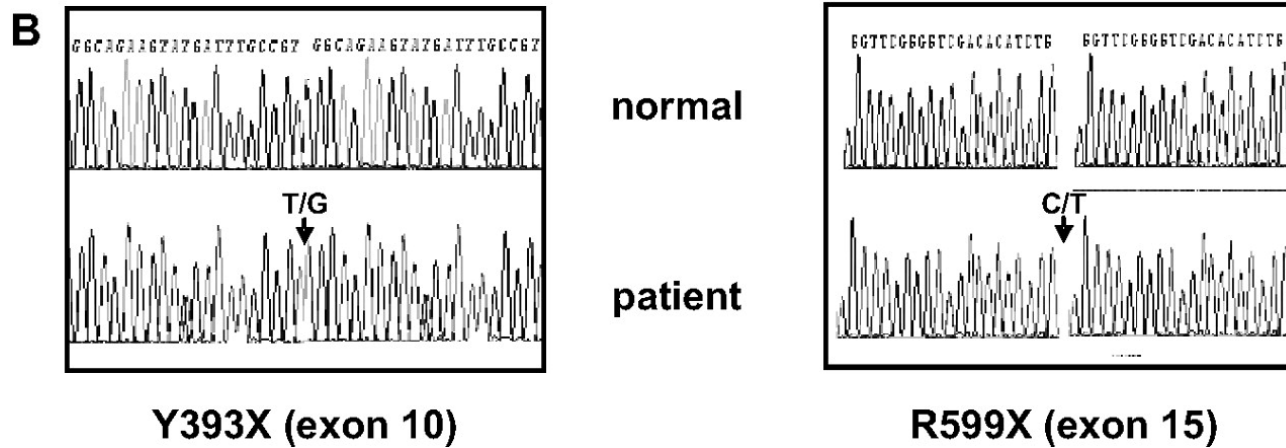
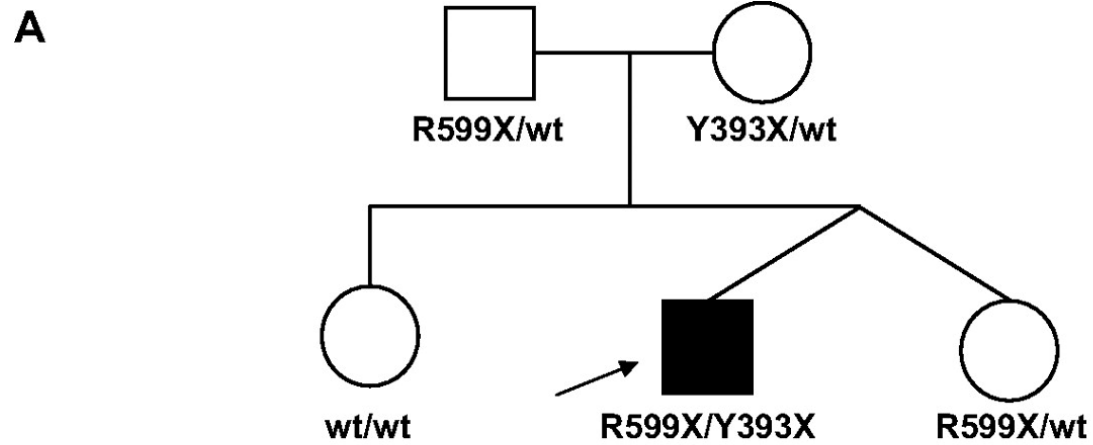
Çölyak lehine bulgu yok

B1 ve B2 - Mutasyon Analizi

- B1: Homozigot mutant
- B2: Homozigot mutant
- Anne: Heterozigot mutant
- Baba: Heterozigot mutant
- Erkek kardeş: Normal



TMPRSS6 genotypes in the family.



Guillem F et al. Blood 2008;112:2089-2091

Olgu Sunumu - C1

- 36^{1 2}, erkek, Trabzon
- Şikayet/Hikaye: 6 aylıkken rutin kontrolde saptanan anemi (Hb 6.8 g/dl, MCV 59 fL, MCH 15 pg)
 - 3 ay tedavi ile Hb 8.1 g/dl
 - Çeşitli merkezlerde izlem
 - 2 yaşındayken: Hb 8.4 g/dl, MCV 55.0 fL, MCH 16.8 pg

Olgu Sunumu - C1

- Hikaye: Hb elektroforezi: Normal
Çölyak belirteçleri: Negatif
Kemik iliği aspirasyonu: Normal
Kemik iliği biyopsisi: Normal
(ring sideroblast izlenmedi)
Ekokardiyografi: Normal

- Hikaye:

	7 ay	9 ay	11 ay	13 ay	2 ^{8'12}
Demir (ug/dl)	6.9	30	12	19	12
TSİ (%)	2.5	9.8	5.9	6.9	3.2
Ferritin (ng/ml)	132	61	65	123	30

Olgu Sunumu - C1

- Özgeçmiş: Prenatal: Özellik yok

Natal: Miad, C/S, 3150 g

Postnatal: Özellik yok

1 aylıkken İYE

- Soygeçmiş: Anne 33 yaş, SS

Baba 38 yaş, SS

Akrabalık yok

1. çocuk hastamız

Annenin amcasında kansızlık

Olgu Sunumu - C1

- Fizik Muayene:

Pozitif bulgular: Solukluk

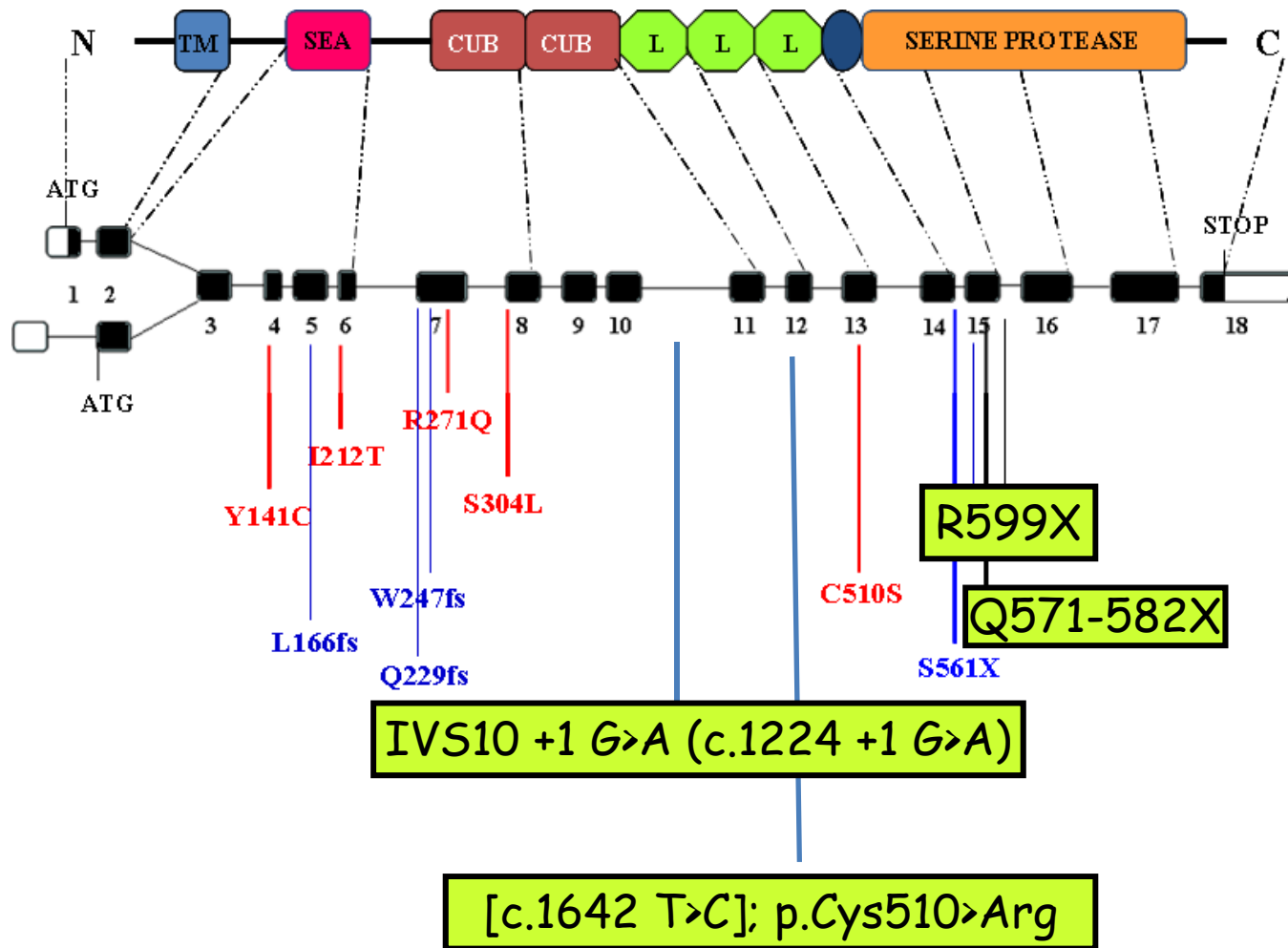
Mezokardiak 2⁰ /6⁰ sistolik üfürüm

Parametre	2.7.2012
Hb (g/dl)	6.11
Hct (%)	20.31
KK (10 ⁶ /uL)	4.246
MCV (fL)	47.84
MCH (pg)	14.4
MCHC (g/dl)	30.1
RDW (%)	23.08
BK/MNS	11 150 / 5 280
Plt (10 ³ /ul)	587 000
Retikülosit (%)	2.752
Serum demiri (ug/dl)	<6
Demir bağlama kapasitesi (ug/dl)	311
Transferrin saturasyon indeksi (%)	<1.9
Ferritin (ng/ml)	22.8

- Seruloplazmin: 37.1 mg/dl (20-60)

C1 - Genetik Analiz

- C1: Birleşik heterozigot
- Anne: Heterozigot mutant
- Baba: Heterozigot mutant



Olgu	Şehir Akrabalık	Cins./ İlk Tanı Yaşı	Başv. Yaşı	Hb (g/dl)	MCV (fl)	MCHC (g/dl)	TSİ (%)	Ferritin (ng/ml)	Serum Heps. (nM)	Mut.
A1	Kırıkkale 1. ° kuzen	E 1.5 yaş	7 ^{7'1 2}	8.21	51.5	29.8	1.9	22.5	2.36	Homo- zigot*
A2	Kırıkkale 1. ° kuzen	K 6 ay	5 ^{10'1 2}	8.73	57.09	31.42	<2	47	7.40	Homo- zigot*
A3	Kırıkkale 1. ° kuzen	K 4 ay **	**	7.75	52.41	30.28	3.2	89.27	7.76	Homo- zigot*
B1	Ankara 1. ° kuzen	E 2 yaş	10 ^{2'1 2}	8.98	58.6	30.5	2	47.1	?	Homo- zigot
B2	Ankara 1. ° kuzen	K 5.5 yaş	7 ^{4'1 2}	7.83	56.8	30.1	<1.9	50.2	?	Homo- zigot
C1	Trabzon Rize Yok	E 6 ay	3.5 yaş	6.11	47.84	30.1	<1.9	22.8	?	Birleşik hetero- zigot*

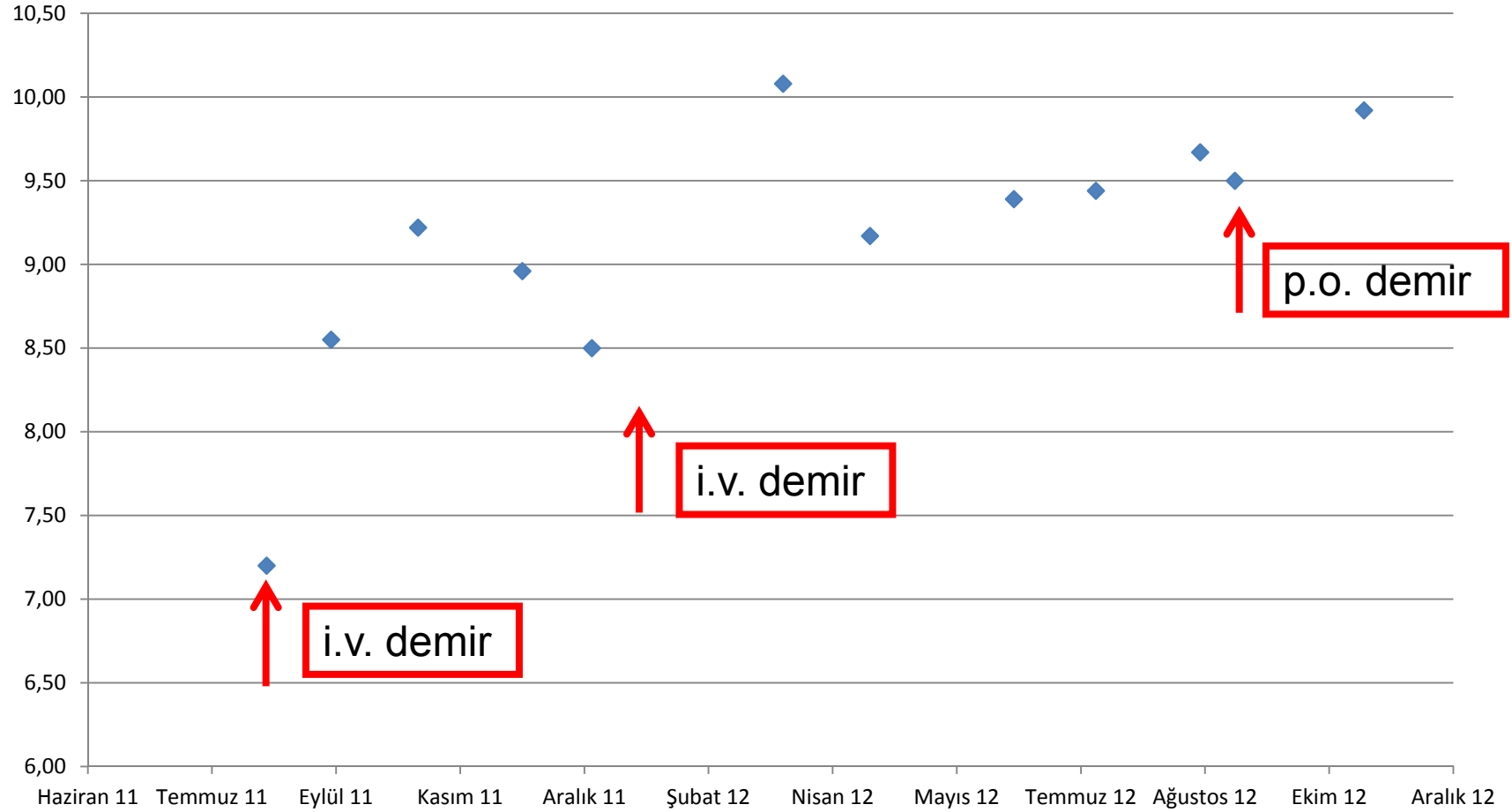
* Tanımlanmamış mutasyon

** Kardeş tanısı olduğu için doğum sonrası yakın izleme alındı.

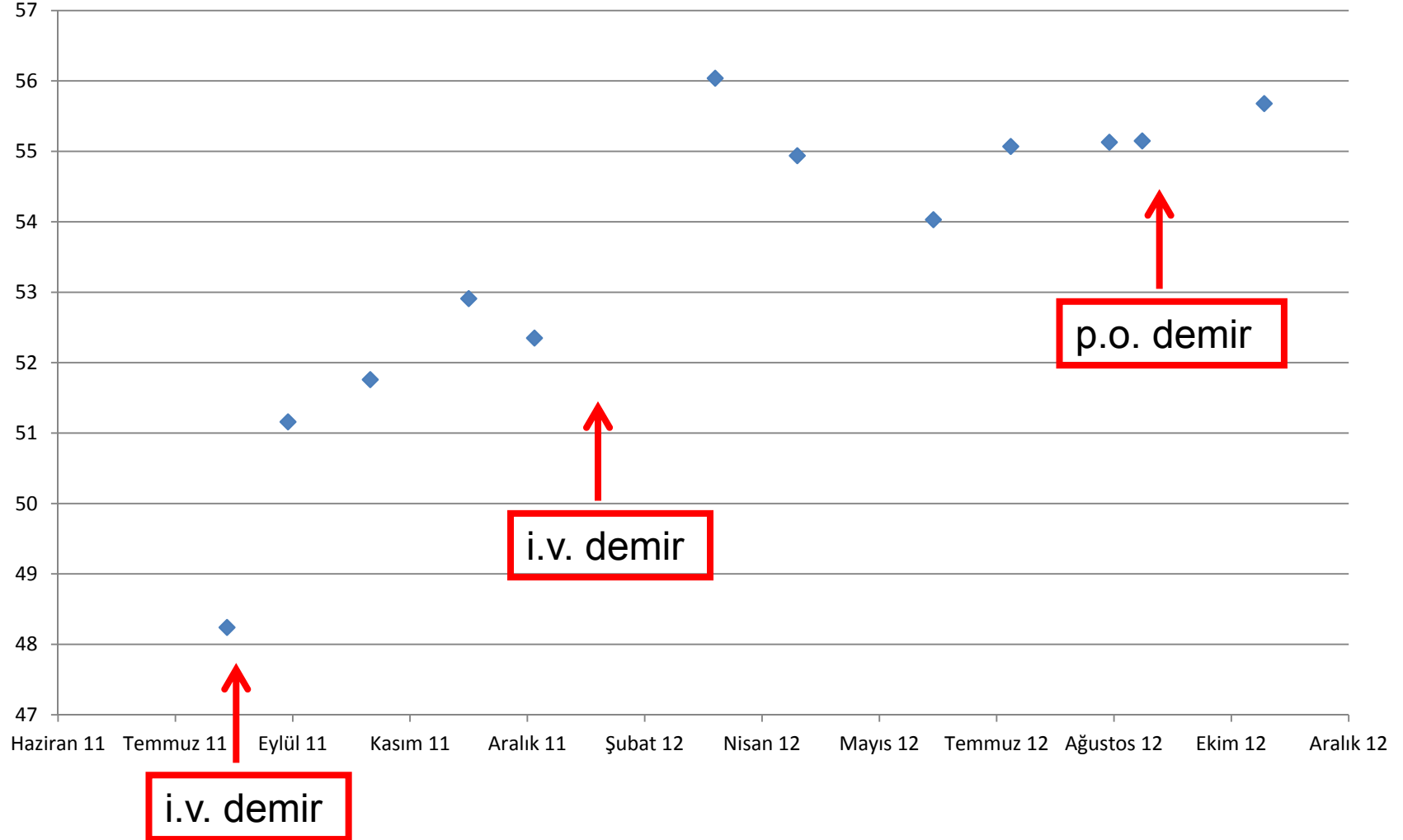
Olgu (Cins.)	p.o. Tedavi Yanıtı	i.v. Tedavi Yanıtı	SON DURUM					
			Hb (ilk) (g/dl)	Hb (son) (g/dl)	MCV (fl)	MCHC (g/dl)	TSİ (%)	Ferritin (ng/ml)
A1 (E)	Yanıtsız	Kısmi	8.21	9.92	55.68	31.49	2.6	164.94
A2 (K)	Yanıtsız	Kısmi	8.73	10.14	63.61	32.07	4.7	181.02
A3 (K)	-	Kısmi	7.75	10.07	55.54	30.27	4.5	168.56
B1 (E)	Kısmi	-	8.98	12.68	70.91	32.13	7.8	165.92
B2 (K)	Kısmi	-	7.83	12.12	78.51	32.33	15.3	261.61
C1 (E)	Kısmi	Kısmi	6.11	9.39	56.37	30.17	-	143.96

Olguların İzlemi

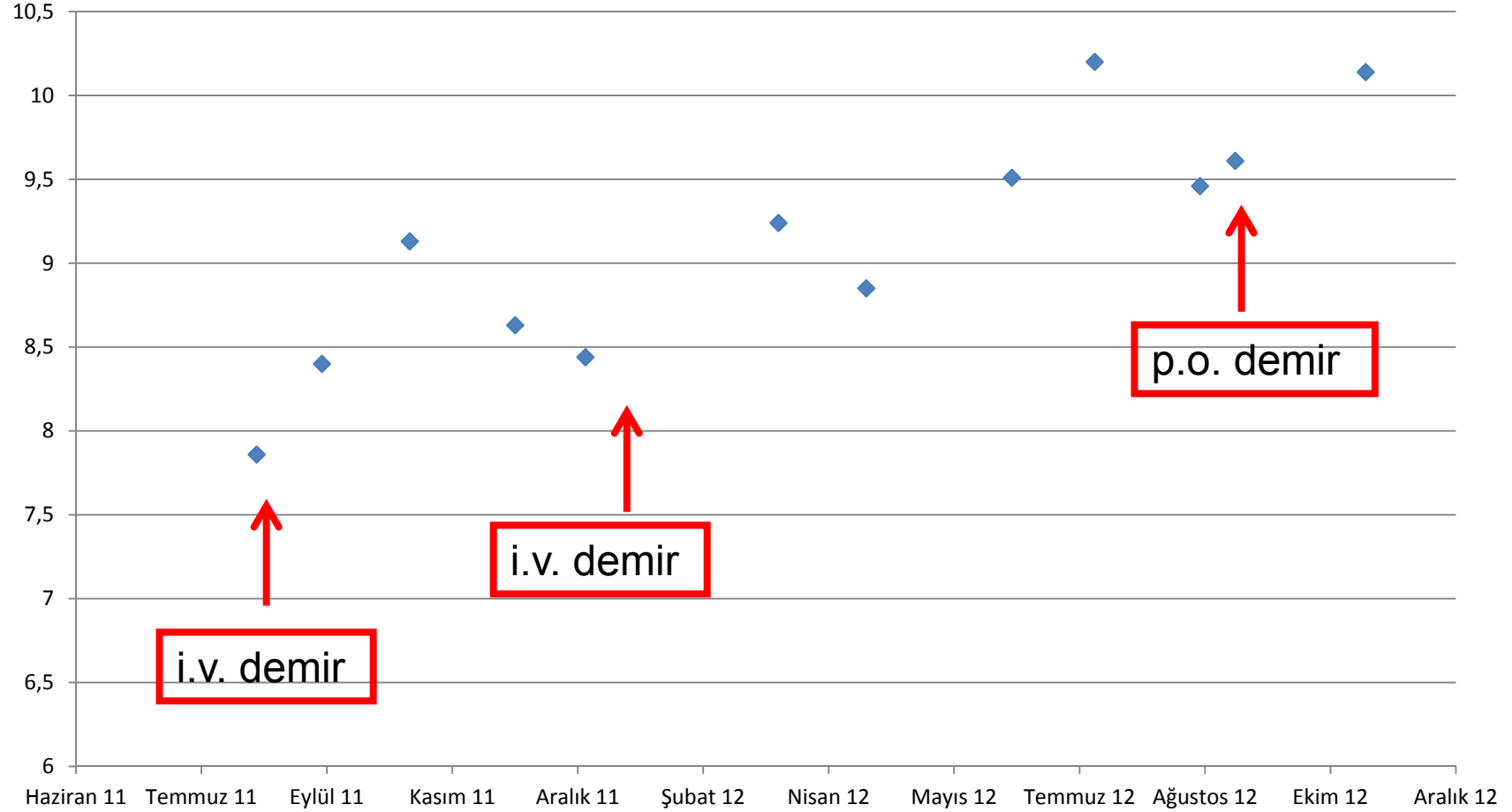
A1 - Tedaviye Yanıt (Hb; g/dl)



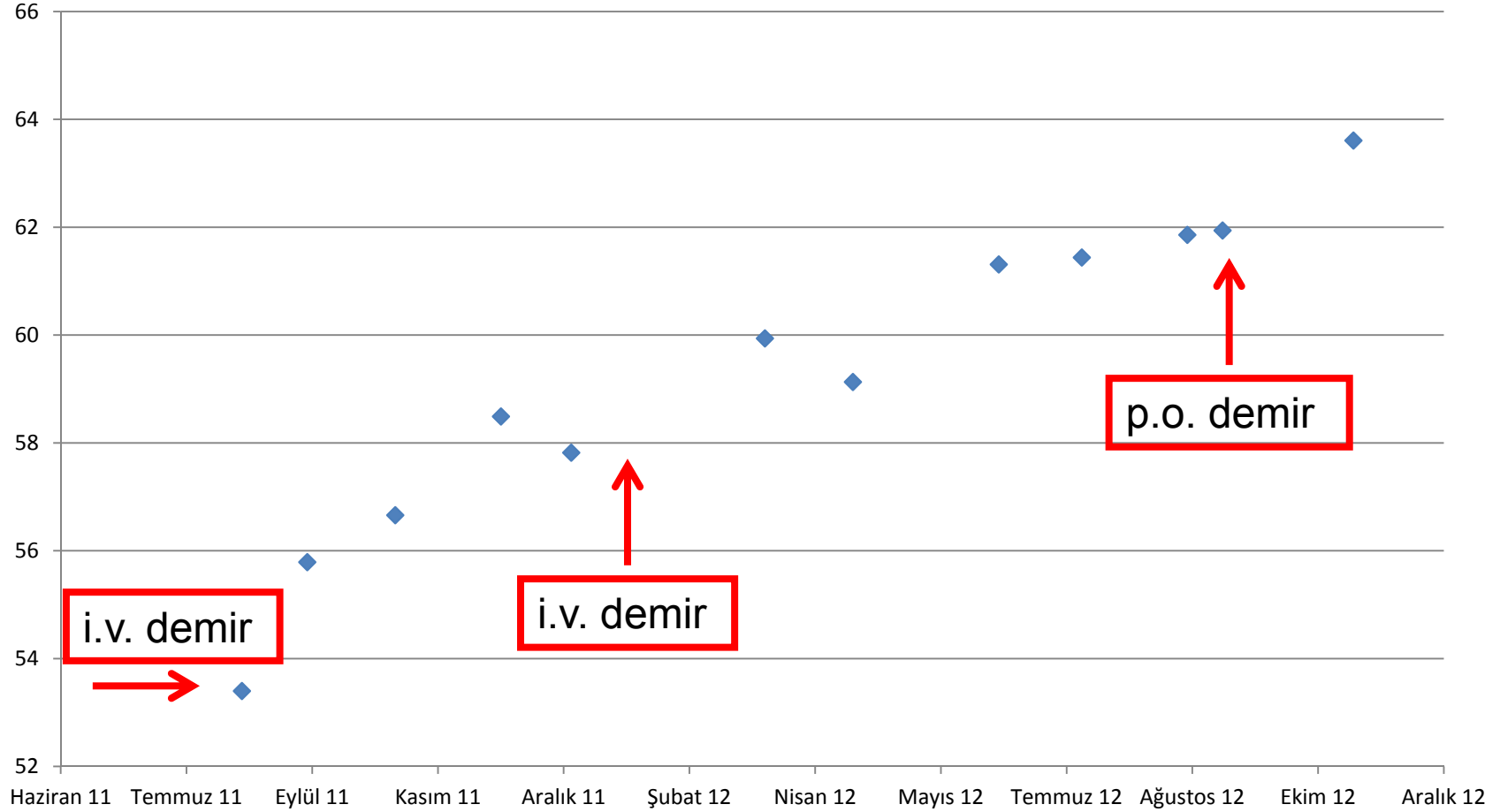
A1 - Tedaviye Yanıt (MCV; fl)



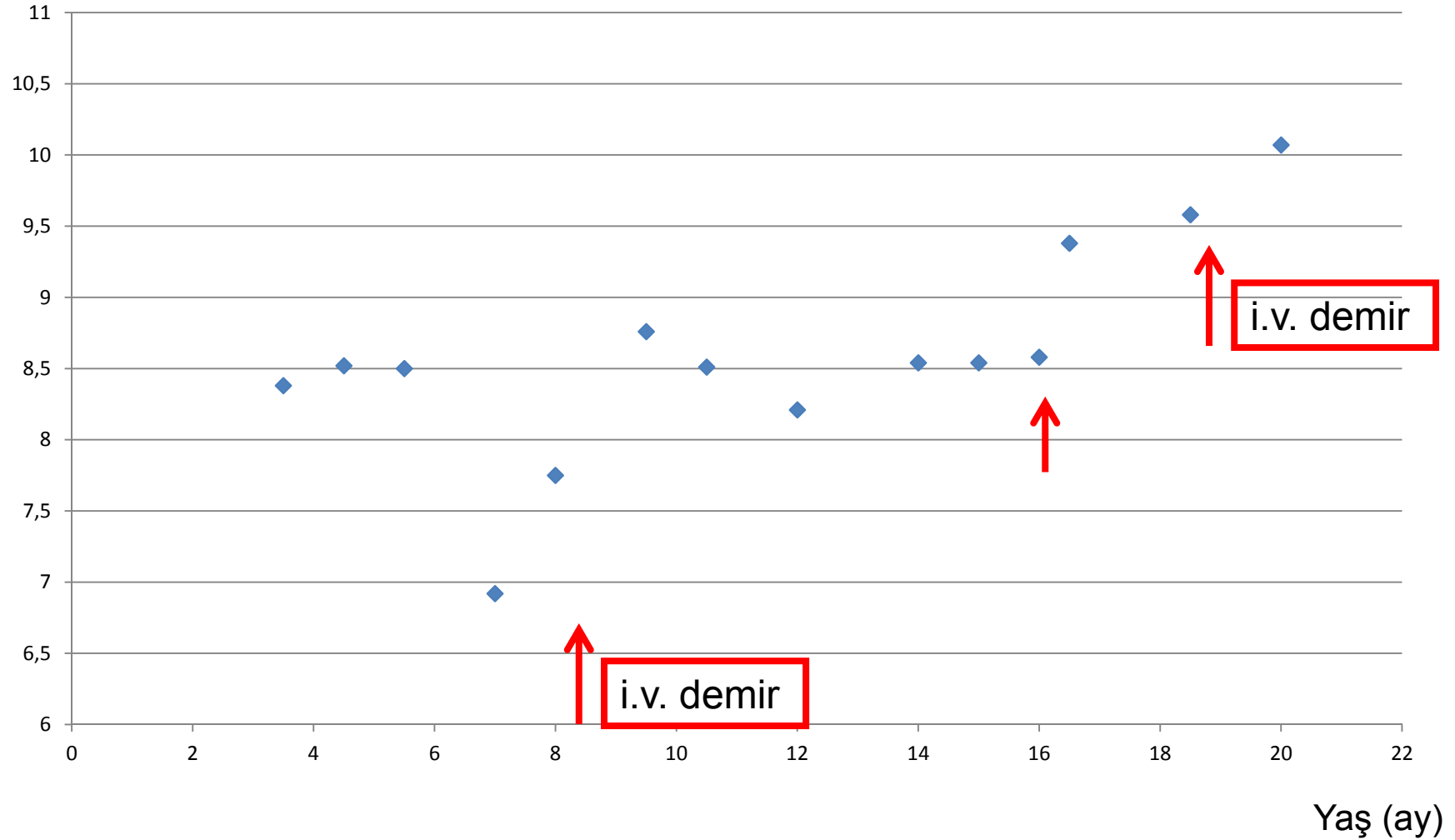
A2 - Tedaviye Yanıt (Hb; g/dl)



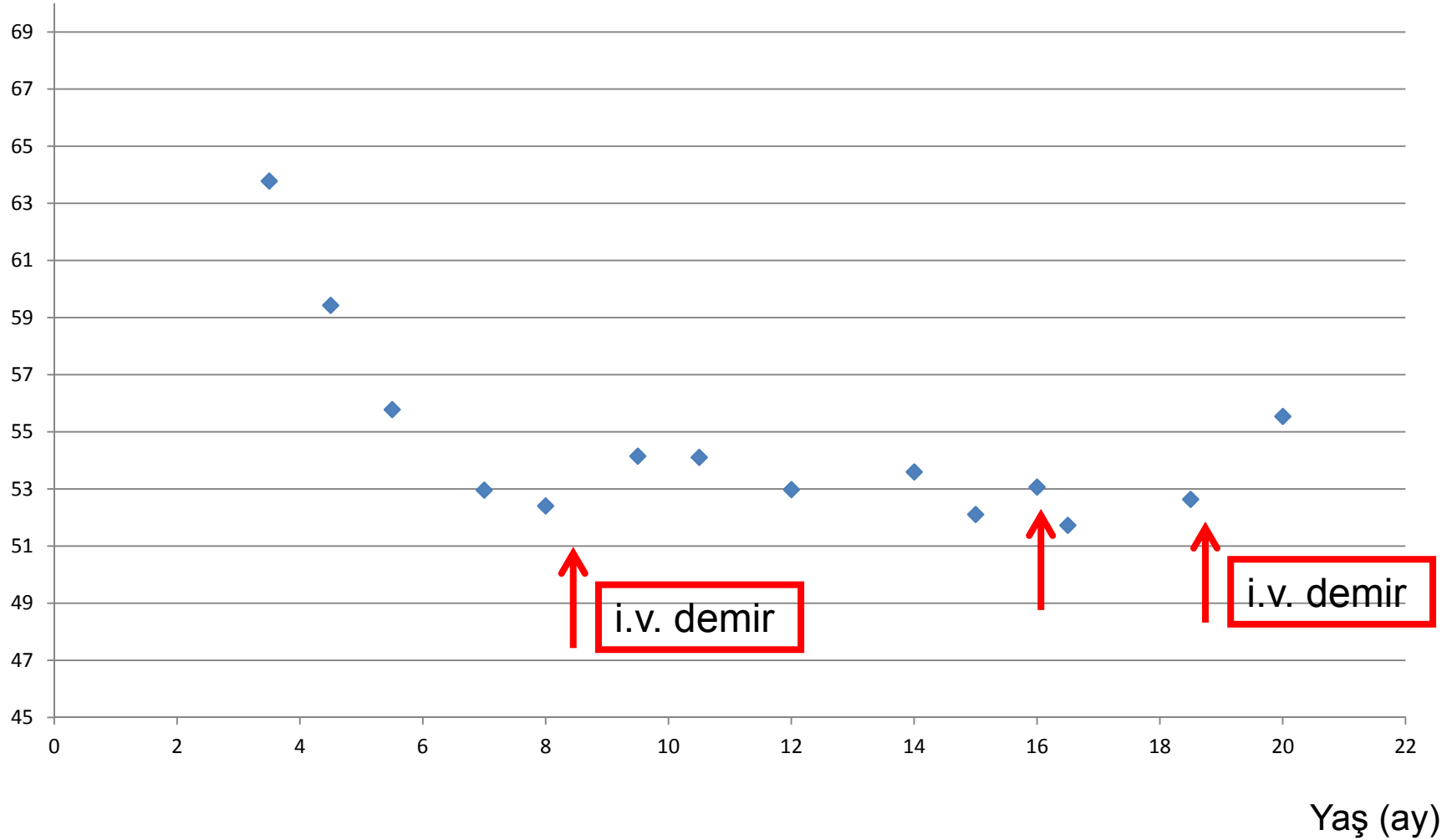
A2 - Tedaviye Yanıt (MCV; fl)



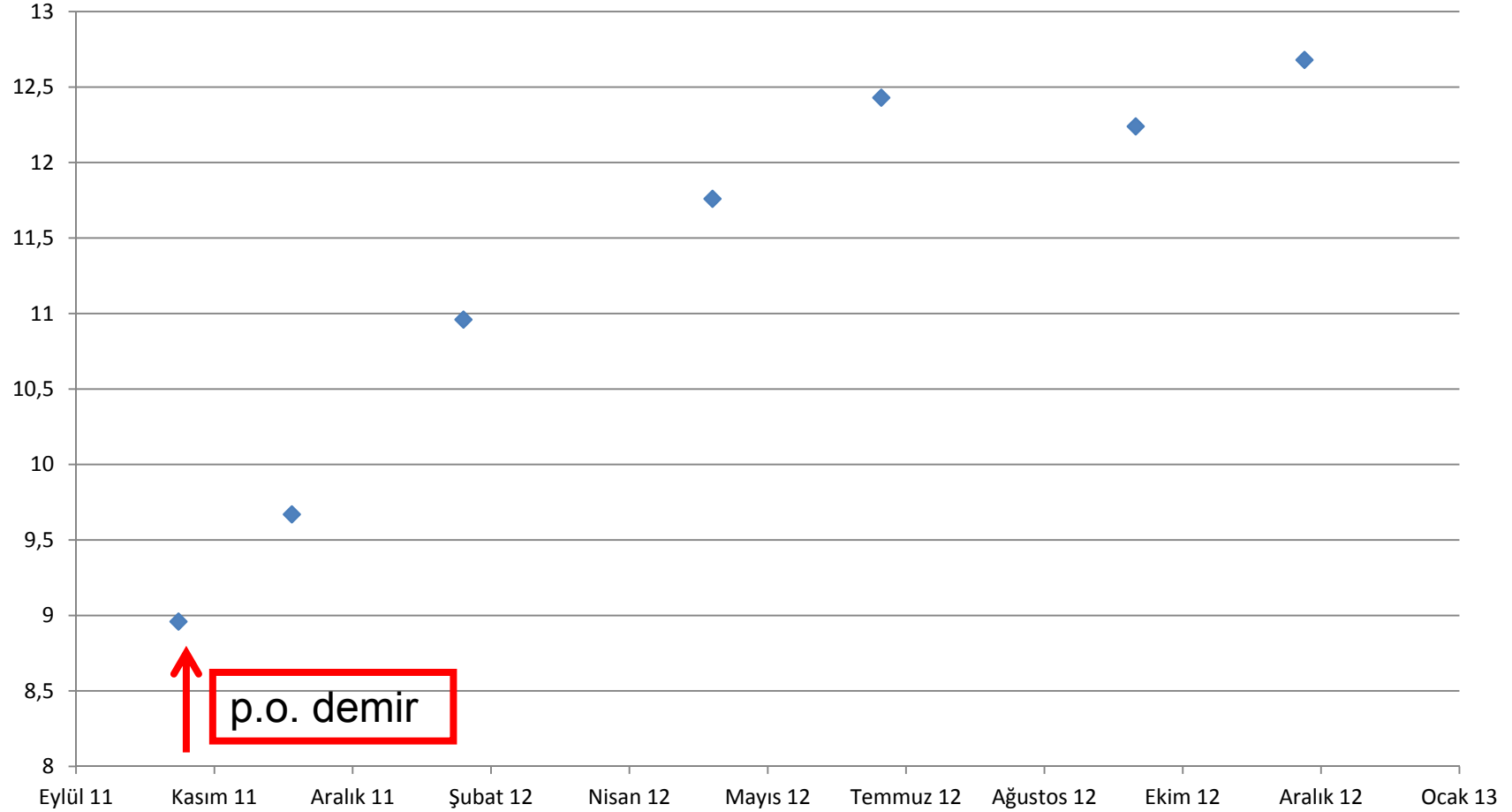
A3 - Tedaviye Yanıt (Hb; g/dl)



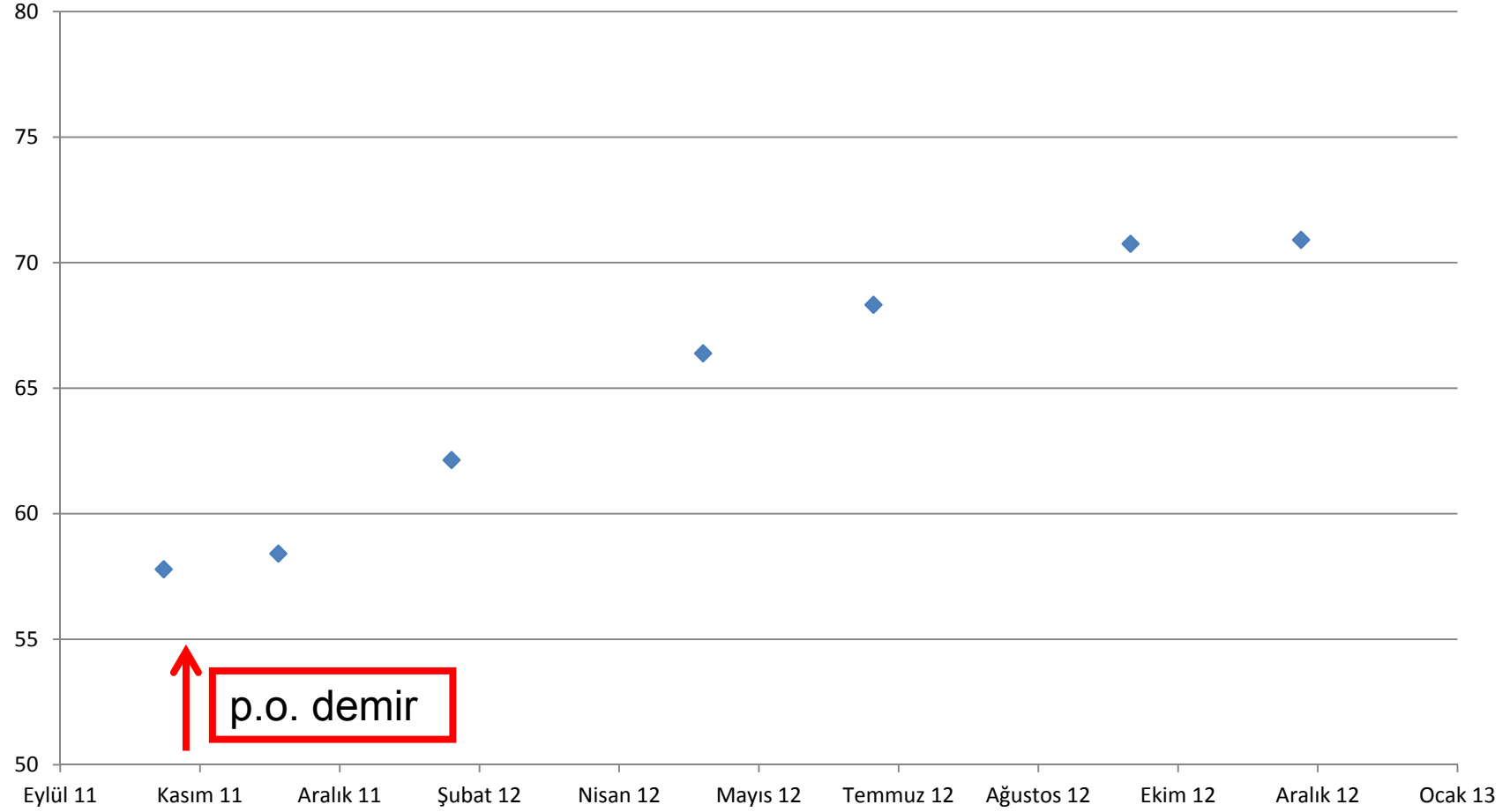
A3 - Tedaviye Yanıt (MCV; fl)



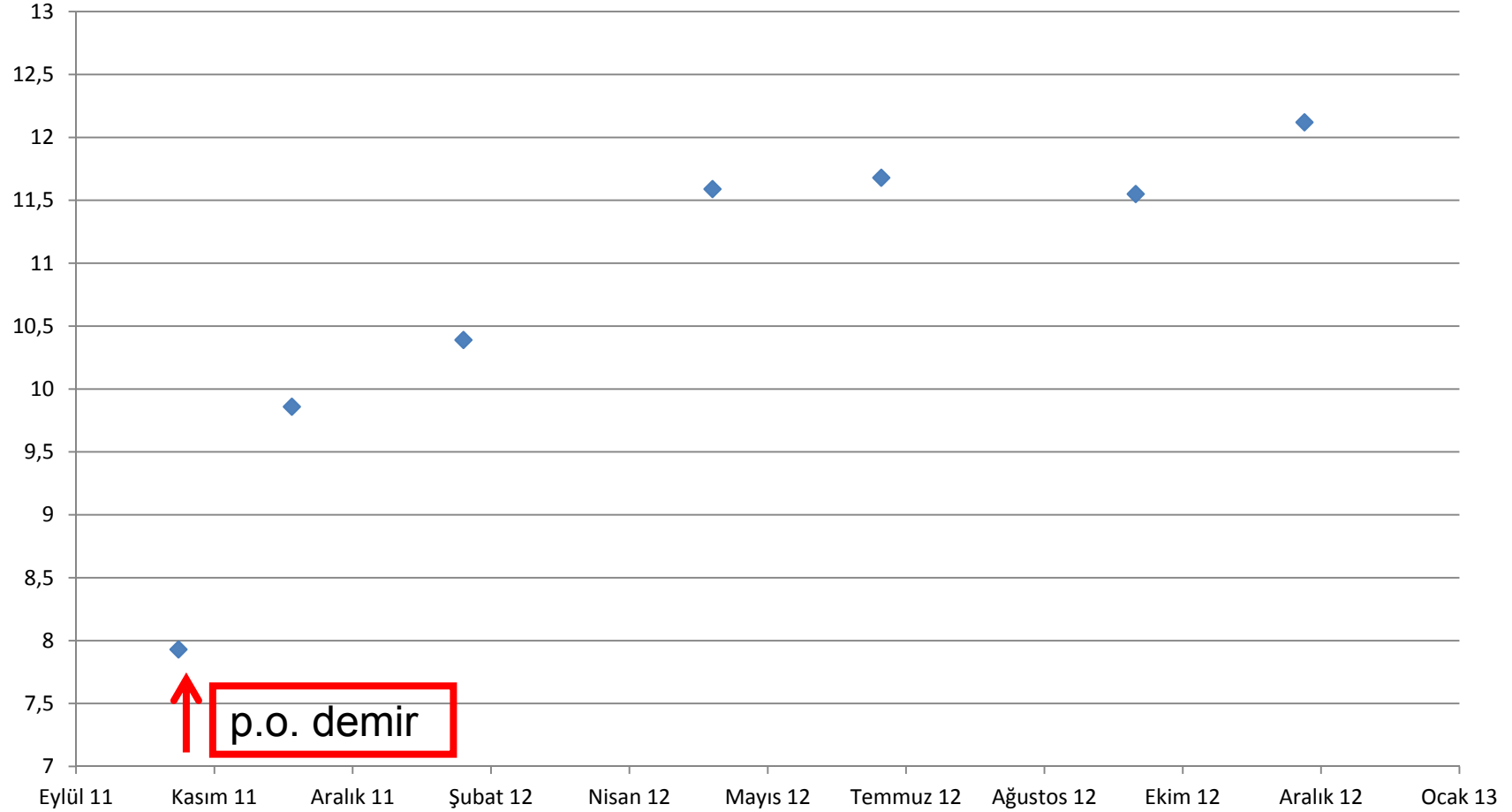
B1 - Tedaviye Yanıt (Hb; g/dl)



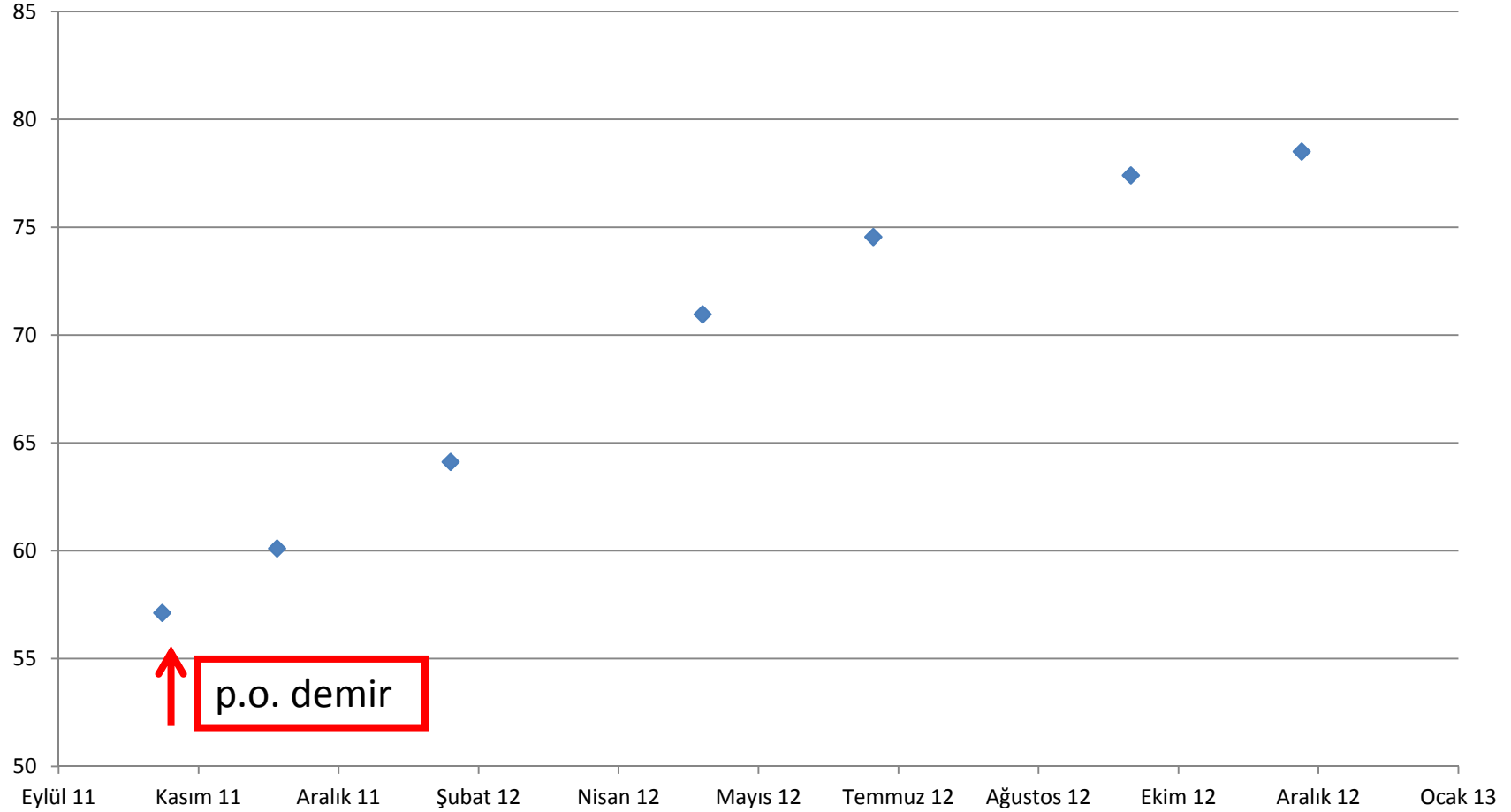
B1 - Tedaviye Yanıt (MCV; fl)



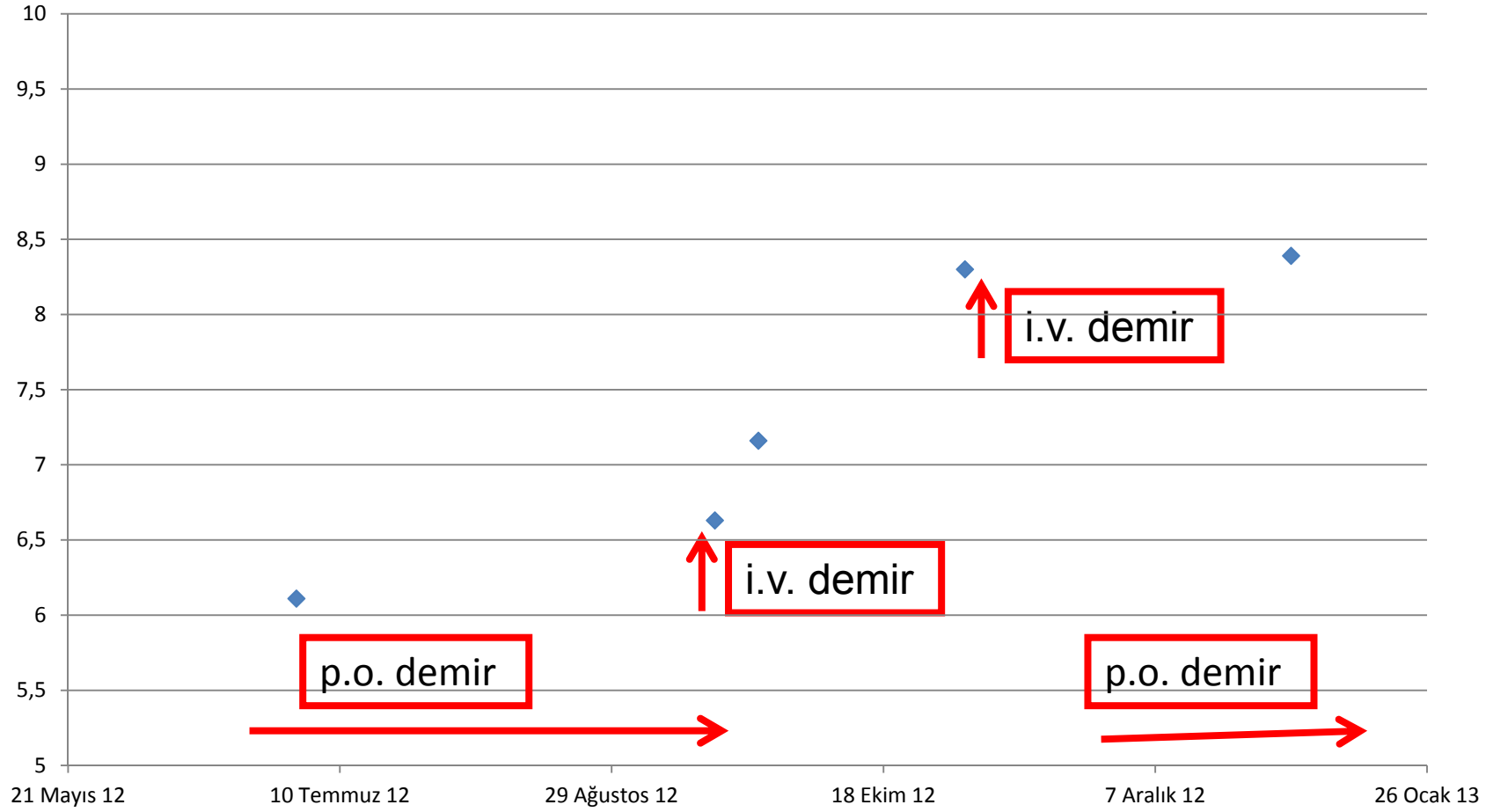
B2 - Tedaviye Yanıt (Hb; g/dl)



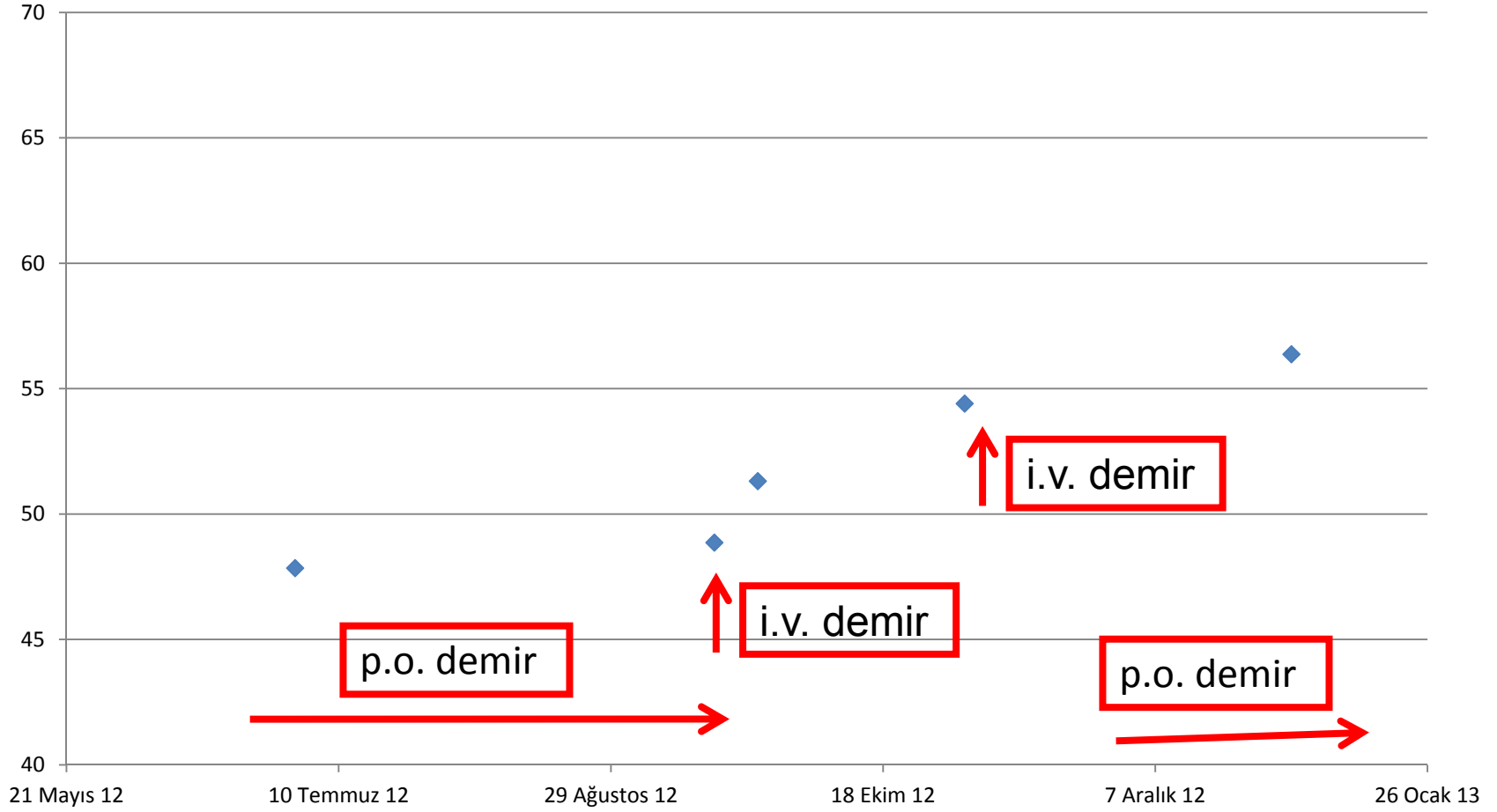
B2 - Tedaviye Yanıt (MCV; fl)



C1 - Tedaviye Yanıt (Hb; g/dl)



C1- Tedaviye Yanıt (MCV; fl)



Türkler'de

p.Lys636Alafs*17 Mutasyonu?

- B. K. , 8 aylık, kız:

p.Lys636Alafs*17 homozigot

- H.K., 11 yaş, erkek:

p. Ile 212>Thr heterozigot

p.Lys636Alafs*17 heterozigot

- A.A., 5 yaş, kız:

p.Lys636Alafs*17 heterozigot

Cys410Ser heterozigot

In the three Turkish patients 1–3, we identified the same homozygous duplication leading to a **frameshift and a premature stop codon** (c.1904_1905dupGC, **p.K636AfsX17**).

Received: 30 July 2012 / Accepted: 28 October 2012 / Published online: 20 November 2012
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

Abstract Mutations in transmembrane protease, serine 6 (*TMPRSS6*) cause iron refractory iron deficiency anemia (IRIDA). Parenteral iron administration may slightly improve hemoglobin level but is troublesome for patients.

Optimal treatment has yet to be determined. We identified five patients from four independent families displaying the IRIDA picture with truncating biallelic mutations in *TMPRSS6*, one of which is novel. Liver iron determined by superconducting quantum interference device biosusceptometry ranged from 390 to 720 µg Fe/g wet weight (normal range 100–500; n=3). Intestinal iron absorption (12 and 32 %, normal range 10–50; n=2) and ⁵⁹Fe erythrocyte incorporation after ingestion of ⁵⁹Fe (57 and 38 %, normal

Kai Lehmborg and Regine Grosse equally contributed to this work.

K. Lehmborg (✉) · R. Grosse · P. Nielsen · F. Oyen ·



NIH Public Access

Author Manuscript

Nat Genet. Author manuscript; available in PMC 2011 May 30.

Published in final edited form as:

Country	Consanguinity	Sex	Age at evaluation	RBC × 10 ¹² /l	Hb (g/dl)	MCV (fl)	Retics (%)	Transferrin saturation (%)	Mutation 1		Mutation 2	
									Nucleotide/amino acid change	Domain	Nucleotide/amino acid change	Domain
Turkish	Yes	M	6 y	5.0	8.8	58	n.d.	2	1906_1907insGC (K636fs) ^{a,b}	Protease	1906_1907insGC (K636fs) ^{a,b}	Protease
European	No	F	13 mo.	n.d.	9.2	65	1.0	10	1813delG (A605fs) ^a	Protease	IVS13+1G>A ^a	LDLRA
American	No	M	17 mo.	4.2	7.0	49	n.d.	5	IVS16+1G>C ^{a,b}	Protease	Not identified	n.a.
European	No	F	11 y	4.9	8.2	56	1.6	3	1324G>A (G442R) ^a	CUB	1561G>A (D521N) ^a	LDLRA
American	No	M	7 y	5.1	7.5	49	0.6	4	2320C>T (R774C) ^b	Protease	Not identified	n.a.
American	No	F	3 y	5.0	9.7	61	0.5	4	IVS15-1G>C ^{a,b}	Protease	IVS15-1G>C ^{a,b}	Protease
American	No	M	15 mo.	5.0	7.9	53	0.8	2	1065C>A ^b (Y355X)	CUB	1383delA ^b (E461fs)	LDLRA

additional affected siblings who harbors the identical mutation(s) as the index case. Each mutation was present in heterozygous form in affected individuals, with the exception of the mutation in kindred A, which was present in homozygous form. Hematological parameters from kindreds B^{2,6}, D⁵ and E⁴ have been reported. Transferrin saturation (%) was calculated by dividing the serum iron level by the total iron binding capacity and multiplying by 100. RBC, red blood cell count; Hb, hemoglobin; MCV, mean corpuscular volume; Retics, reticulocytes; CUB, complement factor C1r/C1s, urchin embryonic growth factor, and bone morphogenetic protein; LDLRA, LDL-receptor class A; n.d., not determined; fs, frameshift; del, deletion; ins, insertion; C>A, C to A transition; G>A, G to A transition; G>C, G to C transition; T>C, T to C transition; delA, deletion of A; fs, frameshift.

^aChromosomes from individuals of self-reported Caucasian ancestry.

^bChromosomes from individuals of African-American ancestry.

⁵Department of Pediatric Hematology, Ege University Faculty of Medicine, 35100 Bornova, Izmir, Turkey.

⁶Department of Pediatrics, Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut 06520, USA.

⁷Department of Pediatrics, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland 20814, USA.

⁸Department of Pathology, Saint Louis University School of Medicine, St. Louis, Missouri 63104, USA.

Türkler'de

p.Lys636Alafs*17 Mutasyonu?

- B. K. , 8 aylık, kız:

p.Lys636Alafs*17 homozigot

- H.K., 11 yaş, erkek:

p. Ile 212>Thr heterozigot

p.Lys636Alafs*17 heterozigot

- A.A., 5 yaş, kız:

p.Lys636Alafs*17 heterozigot

Cys410Ser heterozigot