

Hemocromatose na Insuficiência Cardíaca: Apresentação Clínica, Diagnóstico e Tratamento

Hemochromatosis in Heart Failure: Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment

Rodrigo Mantovani Roehrs Sguario,¹ Bruno Biselli,¹ Luis Fernando Bernal da Costa Seguro¹

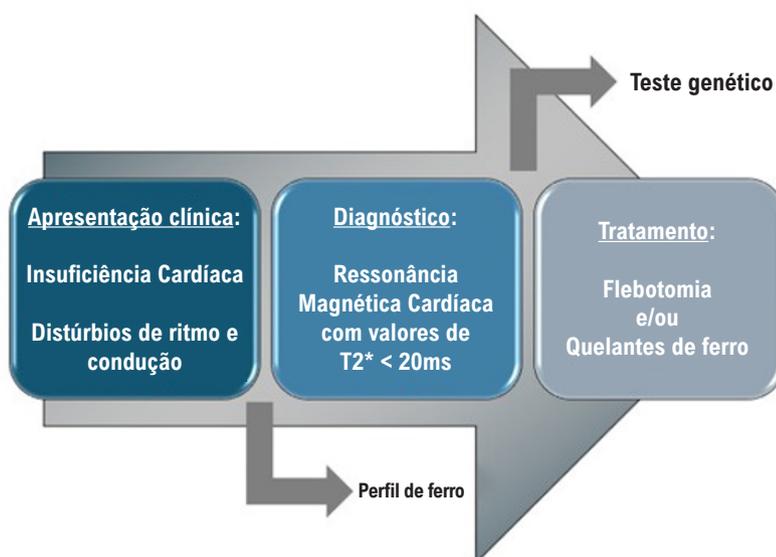
Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Figura Central: Hemocromatose na Insuficiência Cardíaca: Apresentação Clínica, Diagnóstico e Tratamento



ABC Heart Failure & Cardiomyopathy

Hemacromatose: Envolvimento cardiovascular



ABC Heart Fail Cardiomyop. 2024; 4(3):e20240041

Introdução

A hemocromatose é uma doença caracterizada pelo excesso de absorção intestinal de ferro e sua deposição em vários órgãos, incluindo o coração. Existem 2 tipos de hemocromatose: primária e secundária. A hemocromatose primária ou

hemocromatose hereditária (HH) é uma doença genética, enquanto a hemocromatose secundária é uma consequência de doenças sistêmicas como anemia, talassemia, doença hepática; ou do excesso de transfusões de sangue.¹ Foi descrita pela primeira vez no século 19 pelo médico francês Armand Trousseau, que aventou a hipótese de algum elemento em excesso no sangue ser responsável por causar lesão orgânica e pigmentação cutânea. Em 1935, Joseph Sheldon identificou que o acúmulo de ferro nos tecidos era responsável pela toxicidade e foi o primeiro a sugerir que tal defeito metabólico tinha origem genética.² Na década de 1950, um estudo da cinética do ferro correlacionou a absorção intestinal de ferro aumentada em pacientes com hemocromatose e, somente em 1996, o “gene da hemocromatose” HFE (“high Fe”), responsável pela maioria dos casos da doença, foi identificado.³

Na HH, a variante genética C282Y no gene HFE foi identificada como a mais prevalente. Hoje são conhecidas outras mutações em diferentes genes também relacionadas

Palavras-chave

Hemocromatose; Insuficiência Cardíaca; Miocardiopatia.

Correspondência: Luis Fernando Bernal da Costa Seguro •
Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo - Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44.
CEP 05403-900, Cerqueira César, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: luisseguro@yahoo.com.br

Artigo recebido em 11/07/2024, revisado em 03/09/2024,
aceito em 06/09/2024

Editor responsável pela revisão: Luis Beck-da-Silva

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20240041>

à doença, incluindo variantes nos genes que codificam um segundo receptor da transferrina (TFR2), ferroportina (SLC40A1), hepcidina (HAMP) e hemojuvelina (HJV).⁴

Fisiopatologia e classificação

A hepcidina, um pequeno hormônio produzido no fígado, é o maior regulador da homeostase de ferro. Através de sua interação com a ferroportina, inibe a absorção duodenal do ferro ingerido na dieta. Defeitos moleculares que causam deficiência de hepcidina levam a uma absorção intestinal descontrolada, com acúmulo progressivo de ferro em tecidos e órgãos, principalmente em fígado, pâncreas e coração.⁵ Essa é a base fisiopatológica da HH relacionada à mutação do gene HFE, uma vez que nessa condição são encontrados níveis anormalmente baixos de hepcidina.⁵ O ferro depositado nos tecidos promove geração de radicais livres, aumento de estresse oxidativo e lesão celular direta, sendo o fígado e o coração os órgãos mais acometidos na hemocromatose. As principais causas de morte em indivíduos com hemocromatose são cirrose, carcinoma hepatocelular e insuficiência cardíaca.⁶

Alguns autores consideram que o termo “hemocromatose” deveria ser reservado para a entidade clínica causada por alterações genéticas que afetam primariamente o sistema hepcidina-ferroportina.⁵ No entanto, outras condições sistêmicas e excesso de transfusão sanguínea podem levar a sobrecarga de ferro e consequentes manifestações clínicas secundárias à sobrecarga com o mesmo fenótipo da HH.⁴

A classificação proposta para HH ou primária, assim como as principais condições clínicas associadas à hemocromatose secundária são apresentadas nas Tabelas 1 e 2, respectivamente.

Quadro clínico e exames complementares da hemocromatose

Em estágios iniciais da doença os principais sintomas são inespecíficos, como fadiga, artralgia e dor abdominal.

Tabela 1 – Classificação de hemocromatose hereditária

Classificação	Gene envolvido	Herança	Apresentação clínica
Tipo 1	Gene HFE	Autossômica recessiva	Início no adulto, mais grave em homens, predomínio de comprometimento hepático e articular
Tipo 2	HJV (subtipo A) HAMP (subtipo B)	Autossômica recessiva	Início mais precoce, comum comprometimento cardíaco e endócrino
Tipo 3	Gene TFR2	Autossômica recessiva	Rara, semelhante ao tipo 1, mas com início precoce
Tipo 4	Gene SCLC40A1	Autossômica dominante	Rara, semelhante ao tipo 1, mas com início precoce e mais grave

Adaptado de Girelli et al.⁵

Tabela 2 – Causas de hemocromatose secundária

Hemoglobinopatias
• Talassemia
• Anemia falciforme
• Anemia sideroblástica
Anemias adquiridas
• Síndrome mielodisplásica
• Mielofibrose
• Anemia aplásica
• Leucemias
• Doença renal crônica
Outras condições
• Doença hepática crônica
• Ataxia de Friedreich
• Dieta com alta quantidade de ferro

Adaptado de Pereira et al.⁷

Achados como desenvolvimento de diabetes, hipogonadismo, sinais e sintomas de insuficiência cardíaca e alteração de pigmentação cutânea são encontrados em fases mais tardias. Desta forma, é necessária uma alta suspeição clínica para a realização do diagnóstico na fase precoce, o que é essencial para o prognóstico da doença.¹ As principais manifestações clínicas da doença de acordo com sistemas acometidos estão apresentadas na Tabela 3.

Em caso de suspeita clínica, os testes iniciais para rastreio de doença devem incluir dosagem de ferro sérico, saturação de transferrina e ferritina. A identificação de saturação de transferrina maior que 55% com ferritina maior que 200 ng/ml para mulheres pré-menopausa ou maior que 300 ng/ml para homens e mulheres pós-menopausa é indicativo da sobrecarga de ferro.⁸ Contudo, a interpretação dos valores de ferritina deve ser realizada de forma cautelosa, podendo estar acima de valores da referência em processos inflamatórios agudos. Além disso, em situações como infecção, neoplasias, hemólise e doenças hepáticas, seus valores podem estar alterados independentemente da quantidade total de ferro corporal.⁹

O depósito de ferro em tecidos, especialmente no fígado e coração, pode ser detectado através de exames não invasivos, sobretudo pela ressonância magnética. De modo que, atualmente, biópsias hepática e/ou endomiocárdica são raramente indicadas para o diagnóstico de hemocromatose.

Sempre que disponível, o teste genético deve ser realizado, especialmente para pesquisa de mutação C282Y e H63D no gene HFE (responsável pela maior parte dos casos de hemocromatose primária) (Figura Central). Se houver suspeita, recomenda-se considerar a realização de eletroforese de hemoglobinas para pesquisa de hemoglobinopatias congênicas, como as talassemias.⁷

Hemocromatose: envolvimento cardiovascular

A fisiopatologia da miocardiopatia associada à sobrecarga de ferro é multifatorial. Envolve a combinação de estresse

Tabela 3 – Manifestações clínicas da hemocromatose

Sistema acometido	Sinais e sintomas
Cutâneo	Pigmentação de pele
Hepático	Aumento persistente de transaminases, hepatomegalia, cirrose, carcinoma hepatocelular
Osteoarticular	Artralgia, artrite, condrocalcinose, redução de densidade mineral óssea
Endócrino	Diabetes mellitus, hipopituitarismo, hipoparatiroidismo, hipogonadismo hipogonadotrópico
Cardiovascular	Miocardiopatia, insuficiência cardíaca, arritmias

Adaptado de Girelli et al.⁵

oxidativo, toxicidade mediada pelo ferro, inflamação e fibrose.¹ É uma doença de depósito que acomete o tecido cardíaco de maneira progressiva, iniciando na região epicárdica até atingir camada endomiocárdica.¹⁰

O aumento de ferro livre na circulação gera maior influxo e deposição de ferro nos cardiomiócitos, o que leva a maior susceptibilidade ao estresse oxidativo, inibição do funcionamento da bomba Ca^{2+} -ATPase no retículo endoplasmático e disfunção do cotransportador sódio-cálcio. Como consequência, ocorre o aumento da concentração de cálcio intracelular com prejuízo na força contrátil e relaxamento cardíaco.¹

Nos estágios iniciais, os sintomas decorrem de disfunção diastólica, com características de miocardiopatia restritiva. Na ausência de tratamento, pode progredir para fenótipo de miocardiopatia dilatada com disfunção sistólica e possível acometimento biventricular.³

A manifestação clínica é de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, como dispneia ao esforço, ortopneia, edema periférico e dispneia paroxística noturna. É de caráter progressivo, geralmente com início de sintomas durante a segunda e terceira década de vida.⁷

Os distúrbios de ritmo são outras manifestações cardiovasculares presentes na hemocromatose. O depósito de ferro no sistema de condução cardíaco causa lesão direta das células por toxicidade ao ferro e aumento de estresse oxidativo. Além disso, a substituição de miocárdio por tecido fibrótico leva a anormalidades na geração e propagação do estímulo elétrico, o que, por fim, promove um substrato arritmogênico. Arritmias supraventriculares são frequentes, sendo a fibrilação atrial a mais comumente associada à doença, conferindo um maior risco tromboembólico por formação de trombos em átrio esquerdo.¹ O acometimento do sistema de condução predispõe ao desenvolvimento de doença do nó e bloqueios atrioventriculares avançados com necessidade de implante de marca-passo.¹¹ Por fim, as arritmias ventriculares são menos frequentes, tendo maior incidência em estágios mais tardios da doença, associadas à presença de maior carga fibrótica e fenótipo de miocardiopatia dilatada.¹²

Outros mecanismos podem contribuir para o aumento do risco de evento cardiovascular na hemocromatose. O estresse oxidativo aumenta a oxidação de lipoproteínas de baixa densidade e estimula a formação de placas ateroscleróticas.

Adicionalmente, o processo inflamatório leva a um estado pró-trombótico e disfunção endotelial, contribuindo para o aumento de risco.¹

Existe ainda a possibilidade de comprometimento valvar pela doença, com espessamento dos folhetos e fibrose de tecido valvar prejudicando sua função, manifestando-se principalmente como regurgitação valvar.¹

Exames complementares para avaliação do comprometimento cardíaco (Figura 1)

O ecocardiograma é a ferramenta inicial para identificação de alterações estruturais e funcionais no coração.¹³ A fração de ejeção do ventrículo esquerdo normalmente encontra-se preservada e com espessura de parede ventricular normal, nos estágios iniciais da miocardiopatia por sobrecarga de ferro.⁷ Nesta fase, a alteração funcional comumente presente é a disfunção diastólica, variando entre grau 1 até padrão de fisiologia restritiva com elevação das pressões de enchimento no ventrículo esquerdo, com identificação precoce da redução na velocidade diastólica lateral e medial do ânulo da mitral através de imagem de doppler tecidual.¹⁴ Na ausência de tratamento adequado, pode haver dilatação de câmaras associada à disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, ou até mesmo acometimento biventricular.^{7,15}

O único exame capaz de identificar e quantificar, de forma não invasiva, a deposição de ferro nos cardiomiócitos é a ressonância magnética cardíaca, sendo hoje o padrão-ouro para o diagnóstico da miocardiopatia secundária à hemocromatose.¹⁶ Os valores encontrados nas imagens obtidas através da quantificação em mapa T1, T2 e T2* correlacionam-se de maneira inversa à quantidade de ferro no tecido, ou seja, quanto maior a concentração de ferro, menor será a intensidade do sinal da imagem. A análise da sequência em mapa T2* tem a maior sensibilidade para a detecção do ferro no tecido cardíaco e é considerada a melhor sequência para o diagnóstico. Preferencialmente deve ser realizada análise do segmento médio do septo intraventricular, o qual tem uma alta representatividade da distribuição global de ferro no miocárdio.¹⁷

O diagnóstico de sobrecarga de ferro é feito com valores de T2* < 20 ms. Valores < 10 ms são indicativos de sobrecarga severa, com melhor capacidade de prever o risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca e arritmias, com sensibilidade de 97,5% e especificidade de 83%.^{7,15} Estudo prospectivo em pacientes com miocardiopatia por sobrecarga de ferro secundária à talassemia demonstrou que 98% dos pacientes que desenvolveram insuficiência cardíaca dentro do primeiro ano de seguimento tinham T2* < 10 ms.¹⁸

Outro achado que pode estar presente, especialmente nos pacientes em fases mais avançadas da doença, é a presença

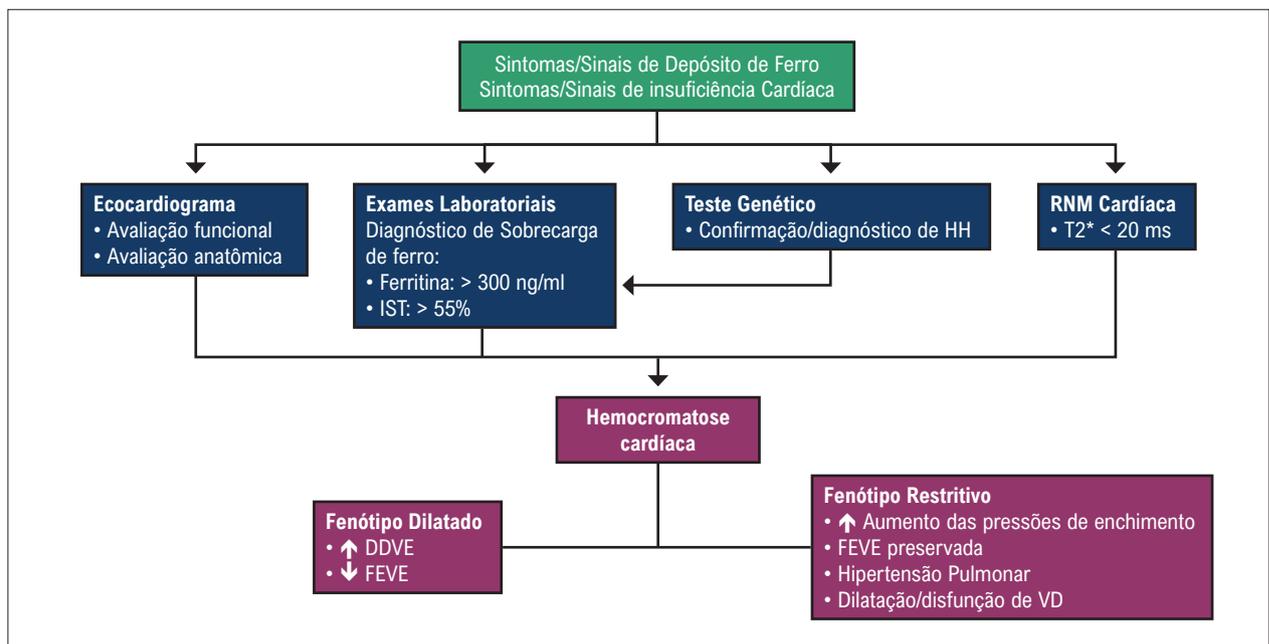


Figura 1 – Diagnóstico de hemocromatose cardíaca. Adaptado de Kremastinos et al.¹⁵ DDVE: diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo; HH: hemocromatose hereditária; IST: índice de saturação de transferrina; RNM: ressonância nuclear magnética; VD: ventrículo direito.

de realce tardio após infusão de gadolínio, identificando áreas de fibrose miocárdica.

Por fim, a ressonância magnética também é utilizada para avaliação de resposta ao tratamento, que, se iniciado em estágios precoces, espera-se uma redução do ferro depositado no tecido, com melhora de função cardíaca e redução do risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca.¹⁹

Tratamento

Após o diagnóstico da hemocromatose, primária ou secundária, o tratamento deve ser proposto de maneira precoce, uma vez que, em fases iniciais da doença é possível prevenir o desenvolvimento de disfunções orgânicas secundárias ao excesso de ferro nos tecidos, especialmente insuficiência hepática e insuficiência cardíaca.¹¹ De maneira geral, a terapia adequada está relacionada a maior sobrevivência.²⁰ Até o momento, a flebotomia e os quelantes de ferro são as duas principais terapias associadas a melhores desfechos.¹⁵ A Figura 2 descreve uma estratégia aceita no manejo de flebotomia e quelantes de ferro.

Do ponto de vista cardiovascular, o tratamento da sobrecarga de ferro é capaz de promover melhora da função cardíaca, com aumento de fração de ejeção, redução de diâmetros sistólicos e diastólicos do ventrículo esquerdo, redução de diâmetro do átrio esquerdo e redução da massa do ventrículo esquerdo, assim como redução de mortalidade a longo prazo.²¹

A flebotomia ainda é uma das principais e mais efetivas opções terapêuticas para remoção do excesso de ferro depositado nos tecidos na hemocromatose. Tem o

objetivo de promover a depleção deste íon, o que leva à utilização do ferro depositado em tecidos.¹ Inicialmente, o procedimento consiste na retirada de 400 a 500 ml de sangue a cada sessão de flebotomia, promovendo a remoção de 200 a 250 mg de ferro. Deve manter periodicidade semanal até que sejam alcançados valores de ferritina < 50 mg/ml e saturação de transferrina < 30%. Após essa fase inicial, deverão ser realizadas flebotomias de manutenção, com a frequência necessária para manter os níveis de ferritina < 100 mg/ml e saturação de transferrina < 50%, contudo, mantendo valores de hemoglobina maiores que 11 g/dl (Figura 2).^{9,15}

Algumas situações clínicas são impeditivas para realização de flebotomia. Na hemocromatose secundária à anemia hemolítica ou hemoglobinopatias, com sobrecarga de ferro decorrente de transfusões sanguíneas de repetição, os quelantes de ferro são alternativas seguras e eficazes para o tratamento. Atualmente as opções disponíveis são deferasirox e deferiprona, por via oral, e mesitato de desferroxamina por via parenteral (Tabela 4). Essas drogas possuem alta afinidade pelo ferro, ligando-se ao íon livre na corrente sanguínea e nos tecidos, promovendo sua excreção através da urina ou bile.¹¹ Da mesma forma que a flebotomia, a terapia com quelante mostrou benefício em prognóstico e aumento de sobrevivência, com potencial de prevenir o desenvolvimento de insuficiência cardíaca ou outras complicações cardiovasculares.²² Estudos prévios, através de imagens seriadas de ressonância cardíaca, mostraram a eficácia desses medicamentos na redução do ferro depositado no tecido cardíaco, além de evidenciar uma capacidade de melhorar a função diastólica e sistólica e prevenir arritmias.²³

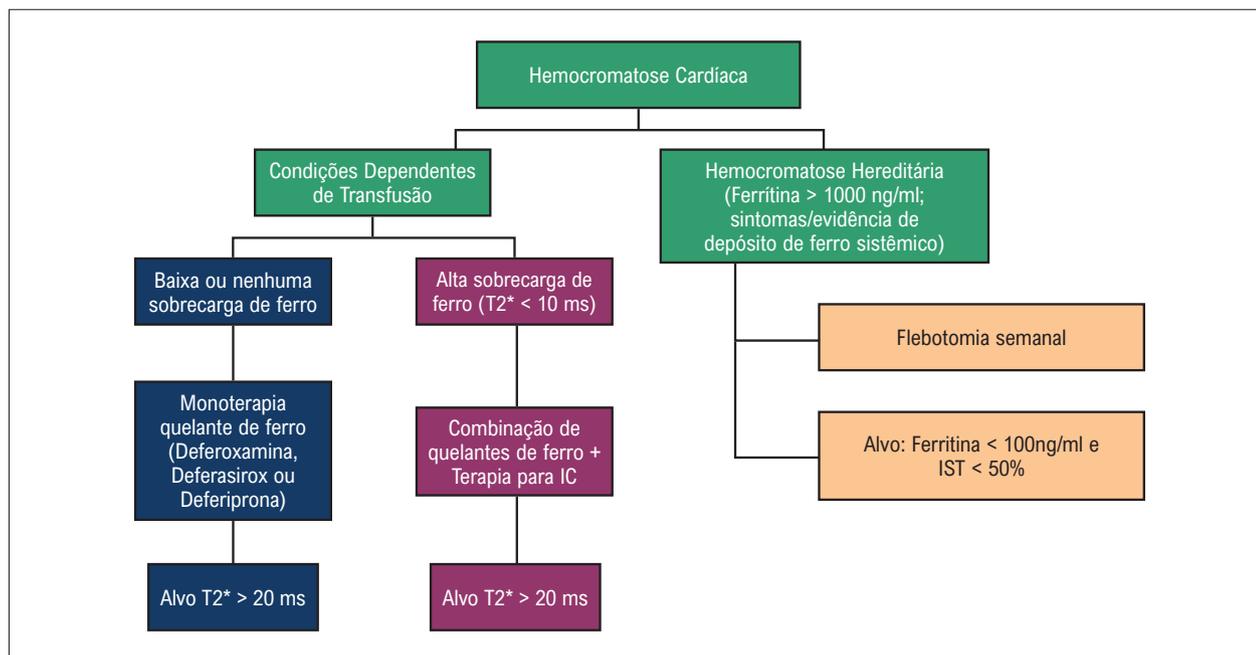


Figura 2 – Manejo de quelação de ferro na hemocromatose cardíaca Adaptado de Kremastinos et al.15 IC: insuficiência cardíaca; IST: índice de saturação de transferrina.

Tabela 4 – Opções de quelantes de ferro

	Mesilato de desferroxamina	Deferiprona	Deferasirox
Dose habitual	20 a 60 mg/kg/dia	75 mg/kg/dia	20 a 30 mg/kg/dia
Via de administração	Intravenosa (em 4 a 6 horas), subcutânea (em 8 a 12 horas) ou intramuscular	Oral	Oral
Frequência	1 vez ao dia 5 a 7 dias na semana	3 vezes ao dia	1 vez ao dia
Ajuste para insuficiência renal (CICr)	10 a 50 ml/min/1,73: 20% a 25% da dose < 10 ml/min/1,73: evitar uso	Sem recomendações específicas	< 40 ml/kg/1,73: contraindicado

Adaptado de Cançado.²⁴

O transplante cardíaco é uma opção para pacientes que evoluem com miocardiopatia com critérios de insuficiência cardíaca avançada, refratárias ao tratamento otimizado, independente do fenótipo apresentado. Contudo, pacientes com fenótipo de miocardiopatia restritiva, independente da etiologia, apresentam maior mortalidade enquanto aguardam o transplante quando comparado aos outros fenótipos.²⁵

Os dados de pacientes com hemocromatose submetidos a transplante cardíaco, embora limitados, sugerem que após a realização do transplante os desfechos são similares aos pacientes transplantados por outras etiologias.²⁶ Por fim, esses pacientes, após o transplante, devem manter flebotomias e/ou terapias com quelante de ferro a fim de prevenir o desenvolvimento de miocardiopatia secundária à sobrecarga de ferro no enxerto cardíaco.²⁷

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica

do manuscrito quanto ao conteúdo: Sguario RMR, Biselli Seguro LFBC B, Seguro LFBC

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Ahmed S, Peterson SJ, Parikh MA, Frishman WH. Cardiovascular Manifestations of Hemochromatosis: A Review of Pathophysiology, Mechanisms, and Treatment Options. *Cardiol Rev*. 2023. doi: 10.1097/CRD.0000000000000622.
2. Pietrangelo A. Hereditary Hemochromatosis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterology*. 2010;139(2):393-408. doi: 10.1053/j.gastro.2010.06.013.
3. Joshi PK, Patel SC, Shreya D, Zamora DI, Patel GS, Grossmann I, et al. Hereditary Hemochromatosis: A Cardiac Perspective. *Cureus*. 2021;13(11):e20009. doi: 10.7759/cureus.20009.
4. Hollerer I, Bachmann A, Muckenthaler MU. Pathophysiological Consequences and Benefits of HFE Mutations: 20 Years of Research. *Haematologica*. 2017;102(5):809-17. doi: 10.3324/haematol.2016.160432.
5. Girelli D, Busti F, Brissot P, Cabantchik I, Muckenthaler MU, Porto G. Hemochromatosis Classification: Update and Recommendations by the BIOIRON Society. *Blood*. 2022;139(20):3018-29. doi: 10.1182/blood.2021011338.
6. Strohmeyer G, Niederau C, Stremmel W. Survival and Causes of Death in Hemochromatosis. Observations in 163 Patients. *Ann NY Acad Sci*. 1988;526:245-57. doi: 10.1111/j.1749-6632.1988.tb55510.x.
7. Pereira NL, Grogan M, Dec GW. Spectrum of Restrictive and Infiltrative Cardiomyopathies: Part 2 of a 2-Part Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(10):1149-66. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.017
8. Qaseem A, Aronson M, Fitterman N, Snow V, Weiss KB, Owens DK, et al. Screening for Hereditary Hemochromatosis: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2005;143(7):517-21. doi: 10.7326/0003-4819-143-7-200510040-00010.
9. Gulati V, Harikrishnan P, Palaniswamy C, Aronow WS, Jain D, Frishman WH. Cardiac Involvement in Hemochromatosis. *Cardiol Rev*. 2014;22(2):56-68. doi: 10.1097/CRD.0b013e3182a67805.
10. Daniłowicz-Szymanowicz L, Świątczak M, Sikorska K, Starzyński RR, Raczak A, Lipiński P. Pathogenesis, Diagnosis, and Clinical Implications of Hereditary Hemochromatosis-The Cardiological Point of View. *Diagnostics*. 2021;11(7):1279. doi: 10.3390/diagnostics11071279.
11. Gujja P, Rosing DR, Tripodi DJ, Shizukuda Y. Iron Overload Cardiomyopathy: Better Understanding of an Increasing Disorder. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(13):1001-12. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.083.
12. Hahalis G, Alexopoulos D, Kremastinos DT, Zoumbos NC. Heart Failure in Beta-Thalassemia Syndromes: A Decade of Progress. *Am J Med*. 2005;118(9):957-67. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.02.021.
13. Perry R, Selvanayagam JB. Echocardiography in Infiltrative Cardiomyopathy. *Heart Lung Circ*. 2019;28(9):1365-75. doi: 10.1016/j.hlc.2019.04.017.
14. Sascău R, Anghel L, Clement A, Bostan M, Radu R, Stătescu C. The Importance of Multimodality Imaging in the Diagnosis and Management of Patients with Infiltrative Cardiomyopathies: An Update. *Diagnostics*. 2021;11(2):256. doi: 10.3390/diagnostics11020256.
15. Kremastinos DT, Farmakis D. Iron Overload Cardiomyopathy in Clinical Practice. *Circulation*. 2011;124(20):2253-63. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.050773.
16. Echeverría JMA, Portillo MCB, Iñiguez AG, Muñoz AU. Diagnosis and Quantification of the Iron Overload Through Magnetic Resonance. *Radiologia*. 2017;59(6):487-95. doi: 10.1016/j.rx.2017.07.003.
17. Almeida PC, Lopes V, Ferreira LA, Moreira N, Marto CM, Gonçalves L, et al. Role of Cardiac Magnetic Resonance in the Diagnosis of Infiltrative, Hypertrophic, and Arrhythmogenic Cardiomyopathies. *Front Biosci*. 2022;14(1):7. doi: 10.31083/j.fbs1401007.
18. Kirk P, Roughton M, Porter JB, Walker JM, Tanner MA, Patel J, et al. Cardiac T2* Magnetic Resonance for Prediction of Cardiac Complications in Thalassemia Major. *Circulation*. 2009;120(20):1961-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.874487.
19. Kottam A, Hanneman K, Schenone A, Daubert MA, Sidhu GD, Gropler RJ, et al. State-of-the-Art Imaging of Infiltrative Cardiomyopathies: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2023;16(11):e000081. doi: 10.1161/HCI.0000000000000081.
20. Adams P, Altes A, Brissot P, Butzck B, Cabantchik I, Cançado R, et al. Therapeutic Recommendations in HFE Hemochromatosis for p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y) Homozygous Genotype. *Hepato Int*. 2018;12(2):83-86. doi: 10.1007/s12072-018-9855-0.
21. Candell-Riera J, Lu L, Serés L, González JB, Batlle J, Permanyer-Miralda G, et al. Cardiac Hemochromatosis: Beneficial Effects of Iron Removal Therapy. An Echocardiographic Study. *Am J Cardiol*. 1983;52(7):824-9. doi: 10.1016/0002-9149(83)90422-8.
22. Modell B, Khan M, Darlison M, Westwood MA, Ingram D, Pennell DJ. Improved Survival of Thalassemia Major in the UK and Relation to T2* Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008;10(1):42. doi: 10.1186/1532-429X-10-42.
23. Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, El-Beshlawy A, Chan LL, Aydinok Y, et al. Efficacy of Deferasirox in Reducing and Preventing Cardiac Iron Overload in Beta-Thalassemia. *Blood*. 2010;115(12):2364-71. doi: 10.1182/blood-2009-04-217455.
24. Cançado RD. Sobrecarga e Quelação de Ferro na Anemia Falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter*.;29(3):316-26. doi:10.1590/S1516-84842007000300025
25. Hsich EM, Rogers JG, McNamara DM, Taylor DO, Starling RC, Blackstone EH, et al. Does Survival on the Heart Transplant Waiting List Depend on the Underlying Heart Disease? *JACC Heart Fail*. 2016;4(9):689-97. doi: 10.1016/j.jchf.2016.03.010.
26. Robinson MR, Al-Kindi SG, Oliveira GH. Heart and Heart-Liver Transplantation in Patients with Hemochromatosis. *Int J Cardiol*. 2017;244:226-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.06.075.
27. Caines AE, Kpodonu J, Massad MG, Chaer R, Evans A, Lee JC, et al. Cardiac Transplantation in Patients with Iron Overload Cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(4):486-8. doi: 10.1016/j.healun.2004.02.009.

