

Lesões hepáticas associadas à hemocromatose hereditária

Liver lesions associated with hereditary hemochromatosis

Sabrina Fátima Krindges¹, Juliane Lobato Flores², Rodrigo Mayer Lul³

RESUMO

A hemocromatose hereditária (HH) é uma doença genética autossômica recessiva, a mais comum encontrada em caucasianos, causada pelo acúmulo de ferro em diferentes órgãos, predominantemente no fígado, causando sua disfunção. As mutações hereditárias relacionadas ao gene HFE representam quase 90% dos casos de hemocromatose entre as populações de descendência europeia. A absorção excessiva do ferro ocasiona acúmulo em órgãos como coração, pâncreas e fígado ocasionando diversas manifestações clínicas. Além dos sintomas gerais, a progressiva sobrecarga de ferro causa uma das principais complicações, a cirrose hepática. A regressão da fibrose pode ser alcançada após o tratamento, promovendo a remoção do estímulo e restaurando a função do fígado. Caso a HH não seja tratada ou o tratamento não tenha sido efetivo, o paciente pode evoluir para um estado fibrótico de cirrose irreversível, que pode culminar com o carcinoma hepatocelular (CHC), complicação responsável por 45% das mortes em pacientes com HH. Nesse sentido, nota-se a importância de compreender os métodos diagnósticos, rastreamento e tratamento, de maneira a possibilitar manejos precoces e evitar complicações potencialmente fatais. Além disso, o fato da população dos estados do sul do Brasil ser composta em sua maioria por descendentes norte-europeus - os mais acometidos pela HH - justifica a importância de literaturas e estudos clínicos mais recentes e realizados nessa região com o objetivo de compreender a evolução clínica da doença e estabelecer medidas preventivas para a manifestação de lesões hepáticas.

PALAVRAS-CHAVE: Hemocromatose, HFE, diagnóstico, cirrose hepática, carcinoma hepatocelular

ABSTRACT

Hereditary hemochromatosis (HH) is an autosomal recessive genetic disease, the most common found in Caucasians, caused by the accumulation of iron in different organs, predominantly in the liver, causing its dysfunction. Inherited mutations related to the HFE gene represent almost 90% of cases of hemochromatosis among populations of European descent. Excessive iron absorption causes accumulation in organs such as the heart, pancreas and liver, causing several clinical manifestations. In addition to the general symptoms, progressive iron overload causes one of the main complications, liver cirrhosis. Regression of fibrosis can be achieved after treatment, promoting stimulus removal and restoring liver function. If HH is not treated or the treatment has not been effective, the patient may progress to a fibrotic state of irreversible cirrhosis, which can culminate in hepatocellular carcinoma (HCC), a complication responsible for 45% of deaths in patients with HH. In this sense, the importance of understanding diagnostic methods, screening and treatment is noted, in order to enable early management and avoid potentially fatal complications. In addition, the fact that the population of the southern states of Brazil is composed mostly of North European descendants – the most affected by HH – justifies the importance of more recent literature and clinical studies carried out in this region in order to understand the clinical course of the disease and establish preventive measures for the manifestation of liver damage.

KEYWORDS: Hemochromatosis, HFE, diagnosis, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma

¹ Graduanda do curso de Medicina da Universidade Luterana do Brasil (Ulbra) – Campus Canoas (Graduanda do curso de Medicina da Ulbra – Campus Canoas)

² Graduanda do curso de Medicina da Ulbra – Campus Canoas (Graduanda do curso de Medicina da Ulbra – Campus Canoas)

³ Médico Gastroenterologista (Médico Gastroenterologista – Hospital Universitário de Canoas / Hospital Mãe de Deus – Preceptor do Programa de Residência de Medicina Interna – Hospital H.U.)

INTRODUÇÃO

Hemocromatose hereditária (HH) é uma doença causada pela sobrecarga de ferro depositado nos tecidos parenquimatosos, sendo a condição genética mais comumente encontrada em populações de descendência europeia. A etiologia da HH é predominantemente atribuível a uma mutação autossômica recessiva do gene HFE (1). Essa mutação ocasiona uma programação equivocada das células duodenais superficiais, aumentando a captação de ferro, como se houvesse deficiência (2).

Embora o ferro seja essencial para a vida, o excesso de ferro intracelular é um poderoso contribuinte para o dano oxidativo, um processo característico do envelhecimento (3). O ferro também tem sido associado à resposta inflamatória e à disfunção mitocondrial, acumulando-se durante a senescência celular (processo metabólico ativo associado ao processo de envelhecimento) (4).

A apresentação clínica da HH classicamente inclui cirrose hepática, diabetes e alterações na cor da pele, mas o diagnóstico é comumente desencadeado por fadiga crônica ou artropatia (5).

As lesões hepáticas associadas à HH têm grande potencial para o desenvolvimento de fibrose progressiva e, consequentemente, carcinoma hepatocelular (CHC) (6). Dessa maneira, aliado ao difícil diagnóstico precoce da hemocromatose, mostra-se importante compreender os métodos diagnósticos, rastreamento e tratamento, de modo a possibilitar manejos precoces e evitar complicações potencialmente fatais.

Ademais, nota-se a importância de literaturas e estudos clínicos mais recentes e realizados na população dos estados do sul do Brasil – considerando a alta prevalência de HH em descendentes norte-europeus –, com o objetivo de compreender a evolução clínica da HH e estabelecer medidas preventivas para a manifestação de lesões hepáticas.

MÉTODOS

A fundamentação teórica foi embasada em artigos relacionados à hemocromatose hereditária e às lesões hepáticas associadas à doença. A pesquisa virtual dos artigos referidos foi executada através da base de dados PubMed. Os termos utilizados foram *hereditary hemochromatosis*, com um total de 10.117 artigos. Porém, ao associar o descritor *liver injury*, foram encontrados 239 artigos. Todos os artigos que abrangeram o tema foram avaliados pelo seu resumo, e aqueles considerados adequados foram explorados na íntegra, resultando em um total de 32 artigos utilizados. As demais publicações encontradas não preencheram critérios de significância para utilização e, portanto, foram excluídas.

REVISÃO DE LITERATURA

A hemocromatose teve sua primeira referência no ano de 1865, na França, por Trousseau. Mas foi em 1889 que

von Recklinghausen utilizou pela primeira vez o termo hemocromatose, referindo-se a um distúrbio hematológico que resultava em pigmentação cutânea. Entretanto, foi apenas no ano de 1935 que Sheldon afirmou que a hemocromatose decorria de uma alteração do metabolismo do ferro e que todas as repercussões clínicas eram oriundas de seu depósito em determinados órgãos (7). Atualmente, a hemocromatose hereditária (HH) é descrita como uma das principais síndromes de sobrecarga de ferro atribuídas a variações genéticas relacionados ao metabolismo do ferro (8).

Fisiopatologia

A HH é uma doença autossômica normalmente recessiva e bastante comum, na qual a absorção intestinal de ferro excede as necessidades basais (2). Essa deposição excessiva do metal ocasiona acúmulo em órgãos, como coração, pâncreas e fígado, e estimula a peroxidação lipídica e produção de radicais livres, lesando-os e provocando fibrose progressiva, inativação enzimática e carcinogenicidade (9). A fibrose causa o desenvolvimento de complicações como cirrose, carcinoma hepatocelular (CHC), diabetes e doença cardíaca (10).

EPIDEMIOLOGIA

A HH, embora presente na população mundial, representa a doença genética mais comum identificada em caucasianos, principalmente em populações de origem norte-europeia (5). A sua prevalência chega a taxas de 10 e 15% entre as populações de descendência do norte da Europa, especialmente a nórdica e celta (1). A hemocromatose ocorre de 2 a 10 vezes mais em homens adultos do que em mulheres (11). As mulheres desenvolvem a clínica mais precocemente pelo retardo do acúmulo de ferro, devido à sua perda fisiológica durante os ciclos menstruais e a gestação (1). Pelos níveis de ferro encontram-se baixos, a HH dificilmente é diagnosticada antes dos 20 anos, causando sintomas principalmente em pacientes entre os 40 e 50 anos de idade (12).

Etiologia

Existem várias etiologias para a hemocromatose, as quais podem ser classificadas em dois grupos: formas familiares ou hereditárias de hemocromatose – HH relacionada ao gene HFE (homozigose e heterozigose C282Y); HH não relacionada ao HFE; hemocromatose juvenil, sobrecarga neonatal de ferro e hemocromatose autossômica dominante – e formas adquiridas de sobrecarga de ferro – anemias com acúmulos de ferro, acúmulo dietético de ferro e doenças hepáticas crônicas (5). As mutações hereditárias relacionadas ao gene HFE são responsáveis por quase 90% dos casos de hemocromatose entre as populações do norte da Europa (13).

A alteração genética relacionada à HH é o defeito do gene HFE, descrita pela primeira vez em 1996. Esse defeito ocorre devido a uma mutação, responsável por substituir a tirosina por cisteína na posição 282 do aminoácido, resultando na proteína não funcional C282Y, a mais frequente associada ao gene HFE (14). Essa mutação, consequentemente, ocasiona uma programação equivocada de células duodenais superficiais, aumentando a captação de ferro como se houvesse deficiência do metal (14). Os pacientes homozigotos C282Y respondem por 80%-85% dos pacientes com HH. Um estudo realizado na Europa demonstrou que 21,7% dos pacientes homozigotos para C282Y desenvolveram hemocromatose hereditária. Desses pacientes homozigotos para C282Y, 9,8% eram homens, e a maioria estava entre a faixa etária de 40 a 70 anos (16).

Nos últimos 10 anos, mutações de outros genes que codificam proteínas reguladoras de ferro foram relacionadas com o aumento da captação de ferro hereditária, como, por exemplo, hepcidina, hemojuvelina, receptor de transferrina 2 e ferroportina. Entretanto, acredita-se que esses dados sejam responsáveis pela maioria das HH não HFE (17).

Sinais e sintomas

A hemocromatose torna-se cada vez mais reconhecida pelos clínicos. No entanto, ainda é subdiagnosticada, principalmente por se tratar de um distúrbio com baixa incidência e por seus achados clínicos se tratarem de doenças estabelecidas (5). O início da doença é insidioso, com sinais e sintomas inespecíficos, como letargia, fadiga, dor abdominal e perda de peso. Outras manifestações da doença incluem artropatia (rigidez e dor articular) nas articulações metacarpofalangeanas, aumento da pigmentação da pele (resultado da deposição da melanina e ferro), *diabetes mellitus* pelo depósito de ferro no pâncreas e cardiomiopatias resultantes do acúmulo de ferro no miocárdio (18).

Além desses sintomas gerais, alguns homens, especialmente aqueles com severa sobrecarga de ferro, apresentam disfunção erétil, hipotestosteronemia, perda de massa muscular e osteoporose devido ao hipogonadismo hipogonadotrófico. Nas mulheres, hipogonadismo leva à diminuição da libido, amenorreia e infertilidade em alguns casos (17). A hepatomegalia pode ou não ser encontrada no início da HH; entretanto, os dados afirmam estar presentes em cerca de 95% dos pacientes sintomáticos (11).

Lesões hepáticas

Com a progressiva sobrecarga de ferro, uma das principais complicações é a cirrose hepática. Enquanto os níveis de ferro hepático normalmente variam de 300mg a 1g, nos pacientes com hemocromatose os valores chegam até 30g, aumentando claramente o risco de fibrose (19). Esse excesso de ferro no organismo alimenta a reação de Fenton, que gera espécies nocivas de oxigênio reativo (radicais livres) e danifica as células hepáticas levando à fibrose (20).

A lesão hepática, que ocorre de maneira prolongada e contínua causada por inflamação crônica, infecção ou estresse oxidativo, ocasiona constante estimulação do mecanismo de cicatrização de feridas, mediado pelas células esteladas hepáticas, as quais ficam constantemente ativadas. Esse processo, aliado à degradação insuficiente da matriz extracelular e à ativação dos miofibroblastos, distorce gradualmente a arquitetura do fígado, causando um estado fibrótico patológico crônico (21).

A regressão da fibrose pode ser alcançada após o tratamento através da remoção do estímulo, principalmente pela inativação dos miofibroblastos, restaurando a função do fígado (22). Contudo, caso a HH não seja tratada ou caso o tratamento não seja efetivo, o paciente pode evoluir para um estado fibrótico de cirrose irreversível, que pode culminar com a falência hepática ou CHC. Nesses casos, a opção de tratamento curativo baseia-se na ressecção ou no transplante hepático (20).

Estudo realizado na Alemanha em 1996 acompanhou 215 pacientes com diagnóstico de HH, não cirróticos prévios, por cerca de 14 anos. O estudo demonstrou que a remoção de ferro por flebotomia melhorou significativamente a sobrevida e reduziu o grau de fibrose hepática nos pacientes acometidos. Além disso, no período, ocorreram 21 casos de câncer hepático desenvolvidos em fígados cirróticos. Nesses pacientes, observou-se que o desenvolvimento do CHC dependia da quantidade e da duração da exposição à sobrecarga de ferro (23).

Um estudo de coorte realizado na Europa, em 2019, analisou 2890 pacientes homozigotos para C282Y. Desses, 21,7% foram diagnosticados com HH, sendo a maioria do sexo masculino. Além disso, os pacientes diagnosticados com idade entre 40 e 70 anos tiveram uma maior incidência de doença hepática e câncer de fígado, comparado ao grupo controle (16).

Outros estudos ainda demonstram que as terapias de remoção de ferro podem diminuir a incidência de HCC, ou, em alguns casos, melhorar a sobrevida (23). Indivíduos com HH diagnosticados e tratados antes do desenvolvimento de cirrose apresentam uma expectativa de vida normal, diferentemente dos pacientes diagnosticados após o desenvolvimento de cirrose, que apresentam uma redução na expectativa de vida (24).

Diagnóstico

A saturação de transferrina é um exame calculado a partir da razão entre o ferro sérico e a capacidade total de ligação do ferro e, de acordo com estudos, deve ser coletado em jejum (25). O valor de corte escolhido para a transferrina é um aumento da saturação em 45%, por ter uma alta sensibilidade a partir desse valor. Já a ferritina sérica elevada (> 300 µg/L em mulheres pós-menopausa e em homens e > 200 µg/L em mulheres pré-menopausa) representa um teste com maior número de falsos positivos por estar elevada em outras situações relacionadas à inflamação (26).

A dosagem da ferritina sérica é o indicador prognóstico mais útil de gravidade da doença. O aumento da saturação de transferrina no plasma também é fundamental, pois é descrito como a anormalidade bioquímica mais precoce da HH. Caso um desses exames apresente resultado anormal, preconiza-se a análise da mutação HFE para a confirmação do diagnóstico da doença (6).

Rastreamento familiar

Existem grupos de pacientes, considerados de alto risco, que devem ser submetidos a avaliações médicas e a exames laboratoriais. Esse grupo envolve aqueles indivíduos com histórico familiar de HH, com suspeita de acometimento de órgãos, como fígado e pâncreas – sugestivos de etiologia de sobrecarga de ferro – e pacientes com função hepática anormal (27).

A partir do momento em que um paciente com HH tenha sido diagnosticado, o rastreamento familiar para parentes de primeiro grau é orientado. Na consulta, devem ser solicitados aos familiares os exames para avaliar o genótipo, através da análise da mutação do gene HFE, e o fenótipo, realizando exames laboratoriais de ferritina sérica e saturação de transferrina. Caso ocorram homozigose para C282Y e níveis de ferritina ou transferrina elevados, há indicação de tratamento. Casos os exames venham com resultado normal, preconiza-se acompanhamento anual com realização de exames para dosagem de ferro (28).

Tratamento e prognóstico

Mesmo na ausência de ensaios clínicos avaliando a eficiência da flebotomia no tratamento de HH, está comprovado que o início da flebotomia antes do desenvolvimento de cirrose reduz significativamente a morbimortalidade, ressaltando a importância do tratamento precoce (25). Muitas manifestações clínicas são minimizadas pelo tratamento, entre elas fadiga, pigmentação da pele, mal-estar e dor abdominal. Entretanto, mesmo indivíduos assintomáticos com HH se beneficiam com o tratamento, inclusive para reduzir a progressão da doença em órgãos-alvo (29).

Os pacientes devem ser submetidos à flebotomia terapêutica semanalmente, com retirada de 500 mL de sangue (correspondente a 250 mg de ferro), com o objetivo de alcançar níveis-alvo de ferritina de 50 - 100 µg/L. Durante o tratamento para HH, os ajustes na dieta são desnecessários. Apenas suplementos de vitamina C e suplementos de ferro devem ser evitados. Além disso, os pacientes com hemocromatose e sobrecarga de ferro devem ser monitorados quanto ao novo acúmulo de ferro e submetidos à flebotomia de manutenção (30).

As complicações da cirrose estabelecida, particularmente o CHC, continuam sendo uma ameaça à sobrevivência, mesmo após tratamento com flebotomia adequado. Portanto, os pacientes com cirrose devem continuar com o rastreamento para CHC após flebotomia. Nos casos em

que a cirrose progride, a despeito da terapia de remoção de ferro e que ocorre o desenvolvimento de doença hepática descompensada, está indicado o transplante hepático (31).

O CHC é responsável por aproximadamente 30% das mortes relacionadas à HH. O risco para o desenvolvimento de neoplasia primária do fígado em pacientes com HH e cirrose é 200 vezes superior ao da população em geral (6). Apesar disso, os mecanismos para diagnóstico precoce e tratamento eficaz permitem que as pessoas com hemocromatose hereditária tenham uma vida normal, em que a progressão para a doença clínica é altamente evitável e a expectativa de vida é comparável à de uma população controle (32).

CONCLUSÃO

Considerando as diversas potenciais complicações da HH, o diagnóstico precoce da patologia torna-se fundamental para evitar a progressão da doença. O diagnóstico baseia-se na documentação do aumento dos estoques de ferro, aliado a sintomas clínicos e descobertas genéticas. Preconiza-se que, em pacientes com sintomas sugestivos, achados clínicos ou histórico familiar de HH, deve ser solicitada uma combinação de marcadores sorológicos de ferro, como saturação de transferrina e ferritina, em vez de solicitar um único exame.

Compreender as medidas preventivas para combater a progressão da doença que pode culminar com CHC é de extrema importância em regiões de prevalência de fenótipos clássicos capazes de desenvolver HH, como a região sul do Brasil. Dessa maneira, estudos epidemiológicos seriam a base para entender a prevalência em nosso estado, bem como diagnosticar pacientes em fases iniciais da doença, onde o sucesso terapêutico é maior.

REFERÊNCIAS

- 1 Radford-Smith DE, Powell EE, Powell LW. Haemochromatosis: a clinical update for the practising physician. *Intern Med J*. 2018 May;48(5):509-16.
- 2 Bhavnani M, Lloyd D, Bhattacharyya A, Marples J, Elton P, Woodward M. Screening for genetic haemochromatosis in blood samples with raised alanine aminotransferase. *Gut* 2000; 46:707-10.
- 3 Kowdley KV, Brown KE, Ahn J, Sundaram V. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. *Am J Gastroenterol*. 2019 Aug;114(8):1202-18.
- 4 Grosse SD, Gurrin LC, Bertalli NA, Allen KJ. Clinical penetrance in hereditary hemochromatosis: estimates of the cumulative incidence of severe liver disease among HFE C282Y homozygotes. *Genet Med*. 2018 Apr;20(4):383-9.
- 5 Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS, American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011 Jul;54(1):328-43.
- 6 Voloshina NB, Osipenko MF, Litvinova NV, Voloshin AN. Hemochromatosis - modern condition of the problem. *Ter Arkh*. 2018 Apr 19;90(3):107-12.
- 7 Souza AFM de, Carvalho-Filho RJ, Chebli JF. Hemocromatose hereditária: relato de caso e revisão da literatura. *Arq Gastroenterol*. 2001 Sep;38(3):194-202.
- 8 Yen AW, Fancher TL, Bowls CL. Revisiting hereditary hemo-

- chromatosis: current concepts and progress. *Am J Med.* 2006 May;119(5):391-9.
- 9 Damjanov, I. (2009). *Pathophysiology*. Greek Edition (1st ed.). Athens: Parisianos Scientific Editions.
- 10 O'Neil J, Powell L. Clinical aspects of hemochromatosis. *Semin Liver Dis.* 2005 Nov;25(4):381-91.
- 11 Aymone WC, Valiati V, Resem MGFS, Peres W. Hemocromatose hereditária. *JBM*, v. 101, n. 6, 2013.
- 12 Hahn J-U, Steiner M, Bochnig S, Schmidt H, Schuff-Werner P, Kerner W. Evaluation of a diagnostic algorithm for hereditary hemochromatosis in 3,500 patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2006 Feb;29(2):464-6.
- 13 Adams P, Barton JC, McLaren GD, Acton RT, Speechley M, McLaren CE, et al. Screening for iron overload: lessons from the hemochromatosis and iron overload screening (HEIRS) study. *Can J Gastroenterol.* 2009 Nov;23(11):769-72.
- 14 Powell LW, Subramaniam N, Yapp TR. Haemochromatosis in the new millennium. *J Hepatol* 1999;32(suppl.1):48-62.
- 15 Pietrangelo A, Montosi G, Totaro A, Garuti C, Conte D, Cassanelli S, et al. Hereditary hemochromatosis in adults without pathogenic mutations in the hemochromatosis gene. *N Eng J Med* 2009; 341:755-7.
- 16 Pilling LC, Tamosauskaite J, Jones G, Wood AR, Jones L, Kuo C-L, et al. Common conditions associated with hereditary haemochromatosis genetic variants: cohort study in UK Biobank. *BMJ.* 2019 Jan 16;364: k5222.
- 17 Katsarou M-S, Papasavva M, Latsi R, Drakoulis N. Hemochromatosis: Hereditary hemochromatosis and HFE gene [Internet]. *Vitamins and Hormones*. 2019. p. 201-22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.vh.2019.01.010>.
- 18 Edwards CQ, Barton JC. Hemochromatosis. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2018.
- 19 Pietrangelo A. Iron and the liver. *Liver Int.* 2016 Jan;36 Suppl 1:116-23.
- 20 Mehta KJ, Farnaud SJ, Sharp PA. Iron and liver fibrosis: Mechanistic and clinical aspects. *World J Gastroenterol.* 2019 Feb 7;25(5):521-38.
- 21 Wells RG. Cellular sources of extracellular matrix in hepatic fibrosis. *Clin Liver Dis.* 2008 Nov;12(4):759-68, viii.
- 22 Kisseleva T, Cong M, Paik Y, Scholten D, Jiang C, Benner C, et al. Myofibroblasts revert to an inactive phenotype during regression of liver fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 Jun 12;109(24):9448-53.
- 23 Niederau C, Fischer R, Purschel A, Stremmel W, Haussinger D, Strohmeyer G. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology.* 1996;110(4):1107-1119.
- 24 Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, McLaren CE, Eckfeldt JH, McLaren GD, et al. Hemochromatosis and Iron-Overload Screening in a Racially Diverse Population [Internet]. Vol. 352, *New England Journal of Medicine*. 2005. p. 1769-78.
- 25 Andersen RV, Tybjaerg-Hansen A, Appleyard M, Birgens H, Nordestgaard BG. Hemochromatosis mutations in the general population: iron overload progression rate. *Blood.* 2004 Apr 15;103(8):2914-9.
- 26 Liu J, Sun B, Yin H, Liu S. Hpcidin: A Promising Therapeutic Target for Iron Disorders: A Systematic Review. *Medicine.* 2016 Apr;95(14): e3150.
- 27 Campos WN, Massaro JD, Cançado ELR, Wiesel CEV, Simões AL, Teixeira AC, et al. Comprehensive analysis of gene in hereditary hemochromatosis and in diseases associated with acquired iron overload. *World J Hepatol.* 2019 Feb 27;11(2):186-98.
- 28 Tarao K, Nozaki A, Ikeda T, Sato A, Komatsu H, Komatsu T, et al. Real impact of liver cirrhosis on the development of hepatocellular carcinoma in various liver diseases-meta-analytic assessment. *Cancer Med.* 2019 Mar;8(3):1054-65.
- 29 Tamosauskaite J, Atkins JL, Pilling LC, Kuo C-L, Kuchel GA, Ferrucci L, et al. Hereditary Hemochromatosis Associations with Frailty, Sarcopenia and Chronic Pain: Evidence from 200,975 Older UK Biobank Participants. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2019 Feb 15;74(3):337-42.
- 30 Falize L, Guillygomarc'h A, Perrin M, Laine F, Guyader D, Brissot P, et al. Reversibility of hepatic fibrosis in treated genetic hemochromatosis: a study of 36 cases. *Hepatology* 2006; 44:472-477.
- 31 Hansen N, Weadock W, Morani A, Carlos R. Liver lesions discovered incidentally on ultrasound: evaluation of reader ability to characterize lesions on MRI without intravenous contrast. *Acad Radiol.* 2012 Sep;19(9):1087-93.
- 32 Crownover, B. K., & Covey, C. J. (2013). Hereditary hemochromatosis. *American Family Physician*, 87(3), 183-190. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23418762>.

✉ Endereço para correspondência

Sabrina Fátima Krindges

Rua Bolívia, 1122

92.420-170 – Canoas/RS – Brasil

☎ (54) 9947-8836

✉ sabrinakrindges@yahoo.com.br

Recebido: 4/12/2019 – Aprovado: 16/12/2019