

## Transplante hepático após transplante de células progenitoras hematopoiéticas em doença falciforme

Liver transplantation after hematopoietic stem cell transplantation in sickle cell disease

Trasplante de hígado tras el trasplante de células madre hematopoyéticas em anemia de células falciformes

Liliana Sampaio Costa Mendes<sup>1\*</sup>, Julia Aires Thomaz Maya<sup>2</sup>, Margarete Barbosa Daldegan<sup>3</sup>, André Luís Conde Watanabe<sup>4</sup>, Thalita Cristina de Mello Costa<sup>5</sup>, Renato Luiz Guerino Cunha<sup>5</sup>, Belinda Pinto Simões<sup>5</sup>.

---

### RESUMO

**Objetivo:** Esse trabalho descreveu um caso inédito em literatura de descompensação hepática pela doença falciforme em paciente já transplantado de medula óssea que levou a necessidade de transplante hepático

**Detalhamento do caso:** Paciente de 51 anos, transplantado com células tronco progenitoras em razão de doença falciforme aos 38 anos de idade, sabidamente portador de hepatopatia crônica por hemossiderose com altos níveis de ferritina e saturação de transferrina, inicia descompensação do quadro hepático após procedimento dentário com queda do hematócrito em exames sucessivos. Após introdução de terapêutica adequada para prevenção de peritonite bacteriana espontânea apresenta nova descompensação com suspeita de hepatite aguda medicamentosa, necessitando de internação em UTI e transplante de fígado. Após transplante hepático paciente evoluiu com melhora dos níveis de saturação de transferrina e ferritina, sem necessidade de uso de quelantes de ferro. **Considerações finais:** O transplante de células progenitoras para tratamento da DF é uma opção de tratamento curativa disponível, porém não é capaz de prevenir complicações inerentes às comorbidades apresentadas previamente ao procedimento, como a progressão de hepatopatia crônica culminando em falência hepática.

**Palavras-chave:** Anemia falciforme, Sobrecarga de ferro, Hemocromatose, Transplante de Células-Tronco hematopoiética, Transplante hepático.

---

### ABSTRACT

**Objective:** This work describes an unprecedented case in the literature of hepatic decompensation due to sickle cell disease in a patient who had already been transplanted from bone marrow, which led to the need for liver transplantation **Case report:** A 51-year-old patient, transplanted with progenitor stem cells due to sickle cell disease to 38 years old, known to have chronic liver disease due to hemosiderosis with high levels of ferritin and transferrin saturation, starts decompensating his liver after dental procedure with drop in hematocrit in successive exams. After the introduction of appropriate therapy for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis, he presents new decompensation with suspicion of acute drug hepatitis, requiring admission to the ICU and liver transplantation. After liver transplantation, the patient evolved with improved levels of transferrin and ferritin saturation, without the need for the use of iron chelators. **Final considerations:** The transplantation of progenitor cells for the treatment of DF is a curative treatment option available, but it is not able to prevent complications inherent to the comorbidities presented before the procedure, such as the progression of chronic liver disease culminating in liver failure.

**Keywords:** Sickle Cell, Overload, Hemochromatosis, Hematopoietic stem cell transplant, Liver transplantation.

---

<sup>1</sup>Hospital de Base do Distrito Federal, Gastro & ProctoBiocardios e Hospital Sirio Libanes Brasília - DF.

\*E-mail: [mendesliliana2@gmail.com](mailto:mendesliliana2@gmail.com)

<sup>2</sup>Escola Superior de Ciências da Saúde do Distrito Federal, Brasília – DF.

<sup>3</sup>Hospital Regional da Asa Norte de Brasília, Brasília – DF.

<sup>4</sup>Instituto de Cardiologia do Distrito Federal, Brasília – DF.

<sup>5</sup>Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, (FMRP-USP), Ribeirão Preto - SP

SUBMETIDO EM: 10/2020

| ACEITO EM: 11/2020

| PUBLICADO EM: 1/2021

## RESUMEN

**Objetivo:** Este trabajo describe un caso inédito en la literatura de descompensación hepática por anemia falciforme en un paciente que ya había sido trasplantado de médula ósea, lo que motivó la necesidad de un trasplante de hígado. **Details del case:** Paciente de 51 años, trasplantado con células madre progenitoras por drepanocitosis en 38 años, conocido por tener enfermedad hepática crónica debido a hemossiderosis con altos niveles de ferritina y saturación de transferrina, comienza a descompensar su hígado después de un procedimiento dental con caída del hematocrito en exámenes sucesivos. Tras la introducción de la terapia adecuada para la prevención de la peritonitis bacteriana espontánea, presenta una nueva descompensación con sospecha de hepatitis aguda por medicamentos, requiriendo ingreso en UCI y trasplante hepático. Tras el trasplante hepático, el paciente evolucionó con mejores niveles de transferrina y saturación de ferritina, sin necesidad de utilizar quelantes de hierro. **Consideraciones finales:** El trasplante de células progenitoras para el tratamiento de la FD es una opción de tratamiento curativo disponible, pero no es capaz de prevenir complicaciones inherentes a las comorbilidades presentadas antes del procedimiento, como la progresión de la enfermedad hepática crónica que culmina en insuficiencia hepática.

**Palabras clave:** Anemia de células falciformes, Sobrecarga de hierro, Hemocromatosis, Trasplante de células hematopoyéticas, Trasplante de hígado.

---

## INTRODUÇÃO

As doenças falciformes (DF) são desordens genéticas, caracterizadas por mutação no gene beta da cadeia de hemoglobina, capaz de acarretar alterações em diversos órgãos e sistemas incluindo a sobrecarga de ferro (SIMÕES BP, et al., 2010; HOSOYA H, et al., 2018). A anemia falciforme, forma homocigota da DF (HbSS), é a doença hereditária mais comum do Brasil (SIMÕES BP, et al., 2010).

As formas heterocigotas ocorrem por presença da hemoglobina S associadas a outras alterações da hemoglobina, como S $\beta$ -talassemia (HbS $\beta$ -tal), hemoglobinopatia SC (HbSC) entre outras (SCHECHTER AN, 2008). O transplante de células progenitoras hematopoéticas (TCPH) é tratamento curativo para a DF, porém não é capaz de reverter alterações já instaladas por excesso de ferro (GLUCKMAN E, et al., 2017). As comorbidades apresentadas pelos pacientes antes do transplante podem levar a uma maior morbimortalidade pós-TCPH (KOENECKE C, et al., 2010).

Em adultos com DF é possível identificar hepatopatias secundárias: à hemólise crônica e às múltiplas transfusões (GLUCKMAN E, et al., 2017; KOENECKE C, et al., 2010). O acúmulo de ferro hepático leva a hepatopatias secundárias (ADAMS-GRAVES P e BRONTE-JORDAN L, 2016; TRAINA F e SAAD ST, 2007; SIMÕES BP, et al., 2016). É possível prevenir hemossiderose secundária na DF com o uso de quelantes de ferro (QF) e flebotomias, sendo o uso de quelantes uma melhor opção pois a anemia impossibilita as flebotomias (ADAMS-GRAVES P e BRONTE-JORDAN L, 2016; TRAINA F e SAAD ST, 2007; ULVIK RJ, 2015). A flebotomia tem sido recomendada apenas nos submetidos a TCPH com restauração da hematopoese (HOFFBRAND AV, et al., 2012).

O objetivo deste trabalho é descrever um caso inédito em literatura de descompensação hepática pela doença falciforme em paciente já transplantado de medula óssea que levou a necessidade de transplante hepático.

## DETALHAMENTO DO CASO

Paciente masculino, 51 anos, submetido a TCPH para S $\beta$ -Talassemia em 2005, aos 38 anos de idade, devido a crises vaso-oclusivas e priapismos. Biópsia hepática previa ao TCPH, evidenciava hemossiderose grau III em parênquima hepático com leve fibrose portal. Chamava a atenção a grande quantidade de hemossiderina dentro de hepatócitos (zona 1), tratos portais e células de kupffer. Recebeu um TCPH alogênico, aparentado, doador irmão, com traço falciforme, HLA idêntico (6X6), condicionamento de intensidade reduzida com fludarabina, ciclofosfamida e timoglobulina (ATG) devido à hemossiderose hepática. A fonte de células progenitoras hematopoéticas (CPH) foi medula óssea, o número CPH infundidas foi 5x10<sup>8</sup>/kg de células nucleadas, a profilaxia para doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) foi realizada com Metotrexate (MTX) e ciclosporina (CSA), sendo esta última suspensa 18 meses pós-TCPH. O paciente recebeu 5 concentrados de hemácias (CH), nos primeiros 10 dias após TCTH.

A ressonância magnética (RM) de abdome, 10 anos após o TCPH (2015), revelava sinais de cirrose e significativa deposição de ferro hepático (concentração de ferro estimada em 220 +-50 umol/g; normal < 36 umol/g, protocolo de Rennes), autoesplenectomia, com provas de função hepática (PFH) normais. Realizou transfusões de troca com CH irradiadas e fenotipadas, porém apresentava intolerância durante os procedimentos e durante uso de QF oral.

A partir de 2015, as provas de hemólise ficaram alteradas, HbS ao redor de 45%, com quimerismo misto em exame qualitativo de VNTR (repetições numéricas em tandem variáveis), sem evidências clínicas da DF. Iniciou em outubro de 2017 o deferasirox, 6 meses antes do TH; havia enzimas hepáticas elevadas e hemossiderose hepática, elevação de ferritina e saturação de transferrina (ST) de 80%. RM hepática (LIC - T2\*) em setembro de 2017, revelou concentração de ferro de 6.95 mg/g (valor normal < 2,2mg/g) (**Figura 1**).

**Figura 1** - Imagem de RM T2\* antes do transplante hepático demonstrando sobrecarga de ferro em fígado cirrótico (concentração de ferro de 6.95 mg/g).



**Fonte:** Mendes LSC, et al., 2020.

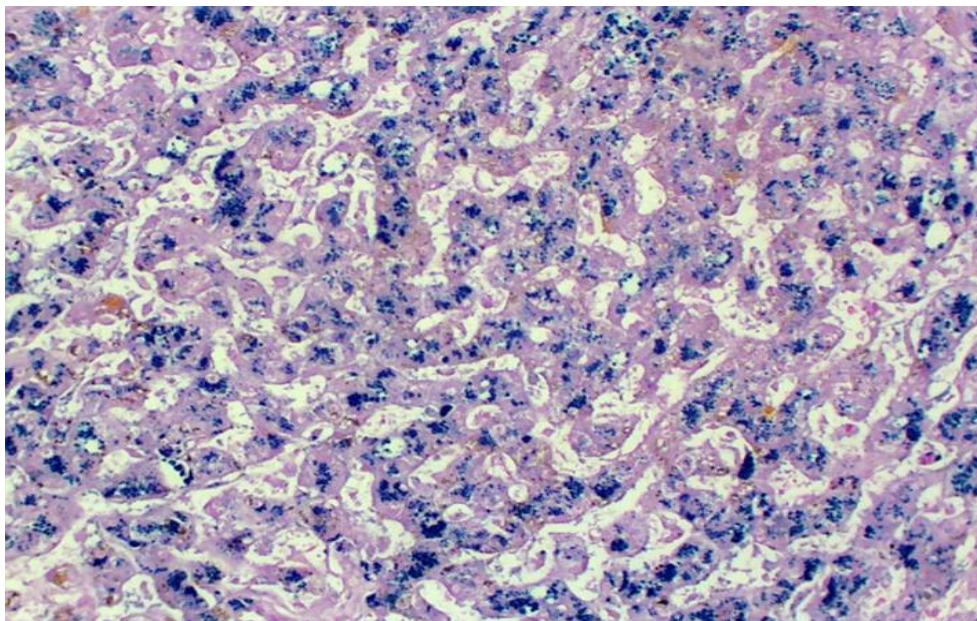
Em janeiro de 2018, iniciou tosse produtiva, recebeu claritromicina. No dia seguinte, referiu dispneia, melena e colúria. Foi suspenso o deferasirox. Exames demonstraram piora da anemia (Hb: 10 g/dL - 7,9 g/dL), aumento de hemoglobina S (HbS 44,6%), leucocitose (16300/mm<sup>3</sup> sem desvios) com proteína reativa C (PCR) elevada e piora das PFH (bilirrubina total (BT) 10,7 mg/dL; bilirrubina direta (BD) 7,1 mg/dL; Albumina 3,3 g/dL; INR 23,10).

Endoscopia digestiva revelou varizes de esôfago de grosso calibre e gastropatia congestiva. Tomografia computadorizada (TC) de abdome demonstrou ascite e hepatopatia crônica. À TC de tórax, broncopatia inflamatória. Realizou transfusão de 1 CH e medicado com tazobactam e piperacilina. Evoluiu com estabilidade e antibiótico foi desescalado para moxifloxacina, recebendo alta com uso de 50 mg de espirolactona e 20 mg de furosemida. Após 7 dias, notou piora da icterícia e prurido. Foi suspensa a moxifloxacina e identificada hiperbilirrubinemia (BD 14,75 mg/dL; BI 9,87 mg/dL). Foi classificado como MELD 23 e Child-Pugh C. Após 3 dias, apresentou dispneia e fraqueza; foi reinternado por hepatite aguda medicamentosa.

Os exames demonstraram: hemoglobina: 8,9 mg/dL, hematócrito: 23,4%; leucócitos: 14200/mm<sup>3</sup>; plaquetas: 175000/mm<sup>3</sup>, INR: 1,92; ureia: 48mg/dL; creatinina: 2,3mg/dL; Ferro: 189 unidades; ST: 78%; Ferritina: 4855 µg/L; BT: 43,8 mg/dL; BD: 34,0 mg/dL; TGO: 86 U/L; TGP: 57 U/L; PCR: 1,92 mg/dL. Foi feito o diagnóstico de síndrome hepatorenal e sepse, e recebeu terlipressina, albumina e ceftriaxona. No 3º dia de internação, o MELD era 31, sendo então avaliado pela equipe de TH. Durante a internação as escórias nitrogenadas e bilirrubinas mantiveram-se estáveis. Recebeu 2 CH e foi submetido a um TH, proveniente de doador cadáver, no 7º dia de internação na UTI, em 04/02/2018.

Usou tacrolimus (FK) 5mg e metilprednisolona 100mg/dia. A histopatologia do explante revelou cirrose hepática com leve atividade necroinflamatória associada a siderose intensa (4+/4+) em hepatócitos, macrófagos portais e células de Kupffer (**Figura 2**).

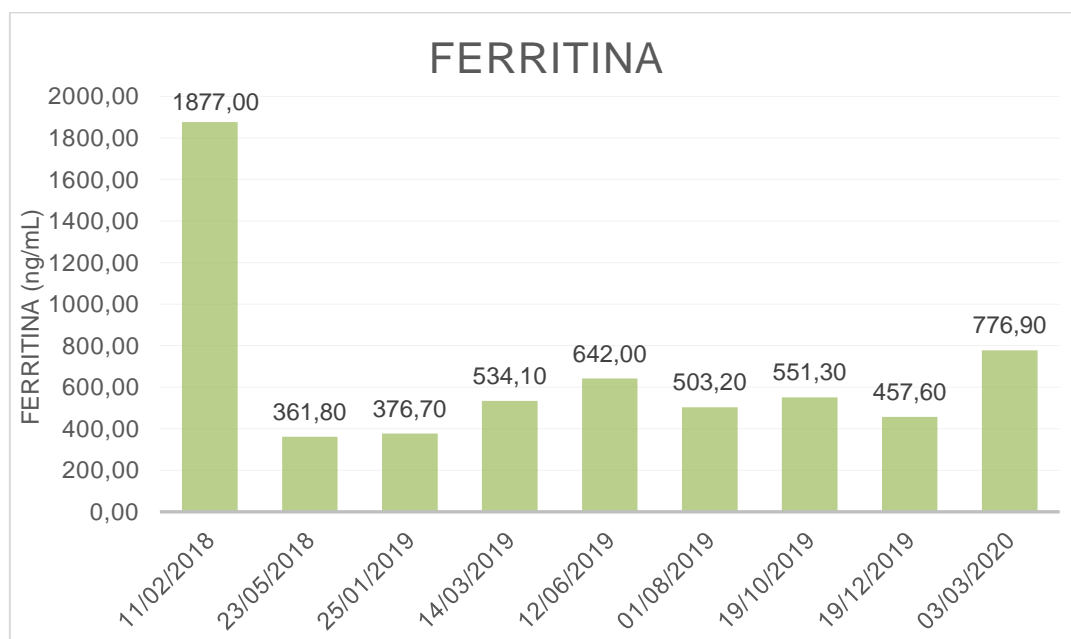
**Figura 2** - Lâmina do explante hepático com coloração de PERLS demonstrando ferro aumentado em hepatócitos. O ferro depositado aparece em azul escuro, por formação do ferrocianeto férrico ou azul da Prússia.



Fonte: Mendes LSC, et al., 2020.

A corticoterapia e micofenolato de sódio foram suspensos após seis meses e um ano do TH, respectivamente. A imunossupressão foi mantida apenas com FK. Após 29 meses do TH, mantém o uso de FK na dose de 5 mg ao dia. Após o TH houve queda significativa dos níveis de ferritina e ST (**Figuras 3 e 4**).

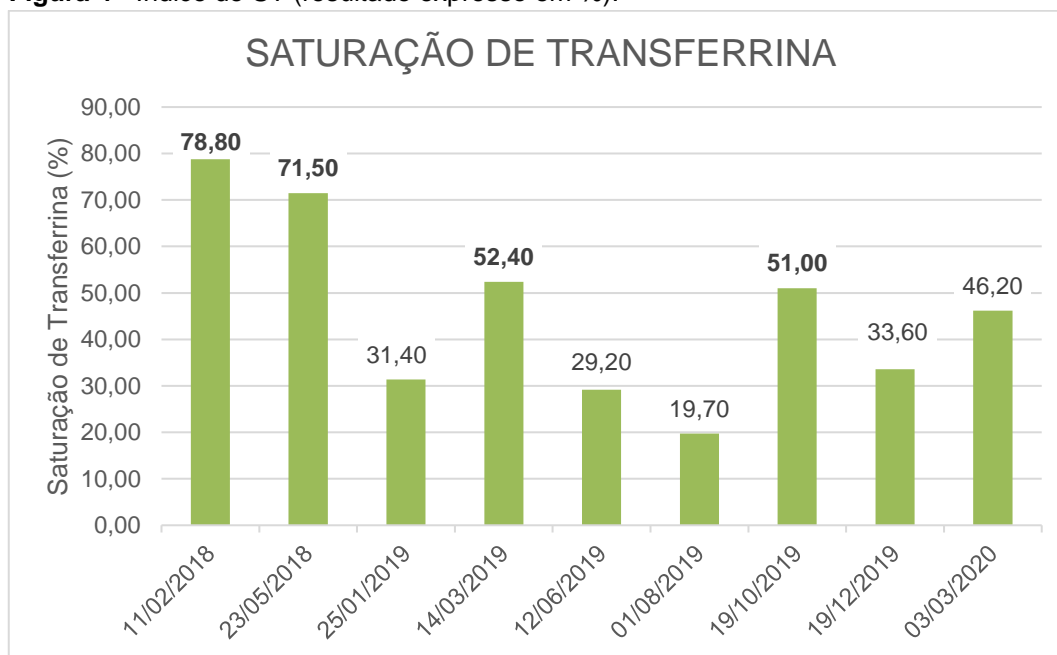
**Figura 3** - Ferritina (resultados expressos em ng/mL).



Fonte: Mendes LSC, et al., 2020.



**Figura 4 - Índice de ST (resultado expresso em %).**

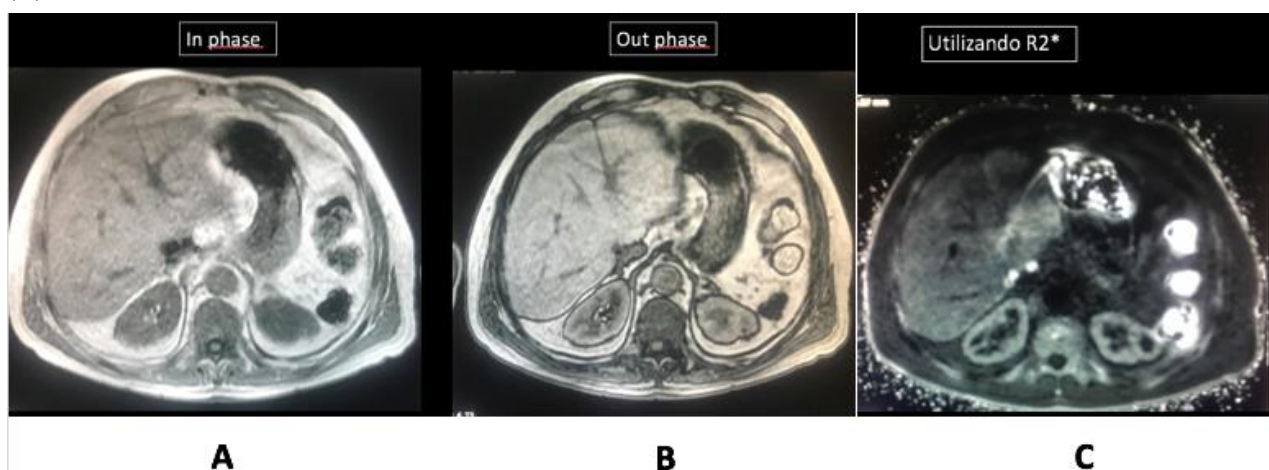


**Fonte:** Mendes LSC, et al., 2020.

Após dois anos e cinco meses do TH, os níveis de ferritina mantiveram-se elevados, acima de 300 ng/mL, associados à ST acima de 45%, em três ocasiões. Em julho de 2019 o paciente teve pneumonia e elevação de ferritina com ST normal, em março de 2020 teve sinusite e concomitantes elevações de ferritina e ST. Não foi submetido à QF nem a flebotomias durante estes 29 meses após TH. Mantem quimera mista, estável até janeiro de 2020 (25% de quimera do doador, avaliada pelo VNTR quantitativo).

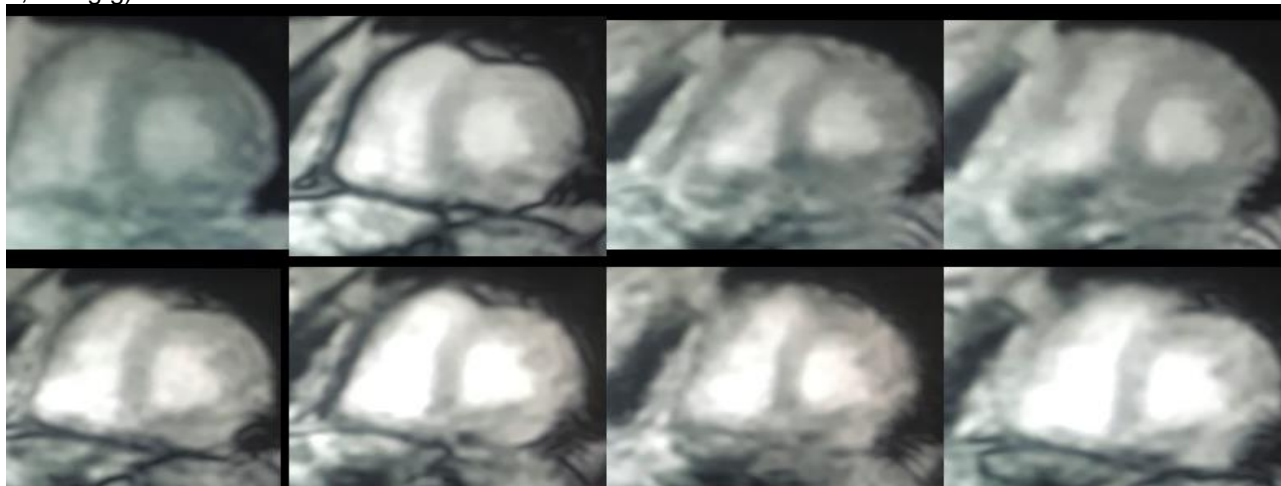
Após o TH manteve enzimas e PFH normais. A RM de fígado e coração, realizadas 2 anos e cinco meses após TH, revelaram índices de ferro hepático e cardíaco normais (**Figuras 5 e 6**). Adicionalmente, a RM demonstrou fígado transplantado com morfologia preservada e sem hipertensão portal; a RM cardíaca contrastada demonstrava leve dilatação de átrio esquerdo, fração de ejeção de 66% e ausência de fibrose miocárdica ou derrame pericárdico.

**Figura 5 - Exame de seguimento tardio de ferro tecidual através de RM de abdome controle após TH. Em análises qualitativas não houve significativo aumento de sinal do (A) para o (B), não representando aumento na concentração hepática de ferro. Utilizando R2\* podemos determinar o índice de ferro hepático de 1,9 mg/g (C).**



**Fonte:** Mendes LSC, et al., 2020.

**Figura 6** - Exame de seguimento tardio de ferro tecidual através de RM cardíaca em T2\* demonstrando ausência de variação significativa de sinal após transplante hepático (concentração de ferro miocárdico de 0,58 mg/g).



**Fonte:** Mendes LSC, et al., 2020.

Foi firmado termo de consentimento livre e esclarecido para publicar os dados clínicos apresentados nesse relato (CAAE: 99971118.1.0000.0023).

## DISCUSSÃO

A DF é uma desordem hereditária na qual pode haver a necessidade de se realizar múltiplas transfusões, com o objetivo de reduzir a quantidade de Hemoglobina S, evitando assim suas complicações (ULVIK RJ, 2015). Conseqüentemente podem levar ao acúmulo de ferro no organismo, uma vez que não existem formas de eliminação ativa do ferro no organismo humano. Quando a capacidade de armazenamento de ferro é ultrapassada, o ferro pode se depositar e promover danos teciduais por reações oxidativas (LIVERTOX, 2017).

As transfusões de CH representam a maior causa de hiperferritinemia promovendo excesso de ferro com sintomas clínicos após cerca de 10-20 unidades de hemácias transfundidas. Com o decorrer do tempo, a sobrecarga de ferro pode desencadear fibrose portal, cirrose hepática, insuficiência hepática, cirrose cardíaca, diabetes mellitus e hipotireoidismo (LIVERTOX, 2017).

Esse paciente demonstrou sinais e sintomas hepáticos apenas na fase de doença avançada, com piora após a lesão hepática medicamentosa em um fígado com hepatopatia crônica secundária à hemocromatose. Antes da descompensação hepática, decorrente do uso de antibioticoterapia, o paciente apresentava hipoalbuminemia e, como esta proteína tem meia vida de 20 dias, sugere-se que a descompensação aguda ocorreu em um fígado com reserva hepática limítrofe por acúmulo excessivo de ferro. Desde 2015 já apresentava indícios de hepatopatia crônica apesar da função hepática preservada à época.

Há necessidade de se realizar uma monitorização dos estoques de ferro em pacientes com múltiplas transfusões. Cada unidade de sangue transfundida carrega 200-250 mg de ferro. Um indivíduo em terapia transfusional chega a adquirir 8-16 g de ferro/dia. O excesso de ferro é inicialmente armazenado intracelularmente na forma de ferritina em macrófagos e, persistindo a sobrecarga, em células do parênquima hepático, do miocárdio e de órgãos endócrinos (CANÇADO RD, 2010).

A monitorização pode ser realizada pela mensuração das taxas de ferritina sérica e ST de forma regular. Entretanto deve-se atentar para possíveis variações séricas na ferritina em decorrência de crises falcêmicas ou processos inflamatórios (ULVIK RJ, 2015). Se ferritina elevada e ST acima de 45%, a próxima etapa é buscar o ferro tecidual, avaliado através de biópsia hepática, muitas vezes de alto risco nestes pacientes, ou por RM, de preferência por T2\*, que tem boa acurácia e não é um método invasivo (ULVIK RJ, 2015). O paciente teve sobrecarga hepática de ferro evidenciada através de duas RM hepáticas em 2015 e 2017.

Flebotomia pode ser um tratamento aplicado para hemocromatose secundária. Durante o tratamento os níveis plasmáticos de ferritina e de hemoglobina devem ser mensurados para avaliação da eficácia e segurança a cada uma a duas sessões de flebotomia (CANÇADO RD, 2010). Entretanto, portadores de anemia não toleram as flebotomias, sendo preferidos os QF orais ou parenterais. Este paciente apresentava hepatopatia crônica, anemia e sobrecarga de ferro; além do mesmo não ter tolerado as flebotomias e quelantes de ferro, existem comprovadas limitações ao uso dos QF devido aos riscos de hepatotoxicidade relacionados aos mesmos. Atualmente, existem três QF disponíveis no Sistema Único de Saúde no Brasil: deferoxamina, deferasirox e deferiprona (JÚNIOR HNN, 2018).

A deferoxamina pode causar hepatite, mas não foi relacionada a insuficiência hepática aguda ou ductopenia e nem a reações de hepatotoxicidade cruzada relacionada ao deferasirox ou deferiprone (LIVERTO, 2017). A deferoxamina pode ser aplicada por via subcutânea, ou intravenosa em veia profunda (20-60 mg/kg/dia), durante 8- 24 horas, por pelo menos 5 dias na semana (CANÇADO RD, 2010). A adesão a este medicamento é limitada devido às dificuldades em adquirir a bomba para a infusão subcutânea, o que faz com que seja muitas vezes necessário acesso central para uso parenteral em 8 horas diárias durante uma semana por ciclo. O deferasirox é um QF oral associado a baixos níveis de elevação de transaminases (em 6% dos casos) e raramente pode ocasionar injúria hepática clinicamente significativa que pode ser fatal. A lesão hepática tem mecanismo desconhecido, é tipicamente hepatocelular e alguns casos evoluem para progressão de lesão a despeito da suspensão da droga (LIVERTO, 2017).

A deferiprona é um QF sintético de via oral. A elevação de transaminases ocorreu em 7,5 % e levou à descontinuação da droga em menos de 1%. Não são claros os mecanismos de injúria hepática. São controversos em estudos os benefícios dessa droga em impedir a evolução de fibrose dentre os pacientes tratados e é considerada uma droga suspeita de causar injúria hepática clinicamente aparente (LIVERTO, 2017). A eficácia terapêutica dos QF deve ser monitorada mensalmente para adequações nas doses com base nos níveis de ferritina séricos.

A terapia combinada de deferiprona e desferoxamina tem sido investigada em pacientes com acúmulo de ferro intenso ou em pacientes que não atingem a redução adequada dos estoques de ferro estando associada a bons resultados (INATI A, et al., 2010 ;BRISSOT P, 2008; BACON BR, et al., 2011 ; FABRON AJR, et al., 2003; COHEN AR e MARTIN MB, 2001). No caso relatado, foi tentado uso de deferasirox por 6 meses antes do TH mas com a doença em avançado estado não surtiu efeito em redução de sobrecarga férrica ou em redução de danos estabelecidos.

Desse modo, o uso de QF em pacientes hepatopatas deve ser feito somente se os benefícios potenciais superarem os riscos com adequada monitorização da função renal e hepática. A terapia QF mostrou ser capaz de aumentar a sobrevida na sobrecarga de ferro transfusional da talassemia maior (OLIVIERI N, et al., 1994). Tal achado não está bem estabelecido para a DF (VICHINSKY E, et al., 2005). A descompensação da hepatopatia no caso foi atribuída à hepatite transmissível, hemorragia digestiva e potencializada por colestase causada por uso de antibióticos. Preenchia critérios de descompensação aguda de doença crônica hepática pre-existente. No explante hepático foi possível evidenciar a presença de ferro intra-hepatocitário.

Após o TH houve queda significativa nos níveis da ferritina sérica e da ST, sem comprovação de sobrecarga de ferro hepática ou cardíaca apesar de apresentar ferritina sérica constantemente elevada, com flutuações episódicas de aumento da ST. É conhecido que o acúmulo de ferro cardíaco nos portadores de doenças falciformes, não se dá de forma semelhante ao portador de talassemia, fato interessante verificado nesse caso com sobrecarga hepática importante sem alteração cardíaca (VICHINSKY E, et al., 2005).

Esse é o primeiro caso descrito na literatura de um TH decorrente de progressão de hepatopatia crônica causada por hemocromatose secundária, em um paciente submetido previamente a um TCPH para tratamento de DF. A evolução a longo prazo do estoque de ferro no fígado transplantado é uma questão obscura dado à escassez de dados em literatura. Após 29 meses de TH não houve comprovação de depósito de ferro nos órgãos estudados, fígado e coração, o paciente apresenta enxerto de medula óssea funcionante, com quimera mista estável, demonstrando 25% de CPHs produzidas pelo doador. Não está bem estabelecido na literatura o manejo da hiperferritinemia em outros órgãos, além do fígado, com QF orais ou parenterais após o TH, se estes são seguros, já que não foram estudados nesse subgrupo de pacientes.

O TCPH é uma opção de tratamento curativa da DF, porém não é capaz de prevenir complicações de comorbidades prévias ao procedimento, como a progressão de hepatopatia crônica culminando em falência hepática, como demonstrada neste relato de caso. O TH após o TCPH é um grande desafio, porém é possível de se realizar. A abordagem da sobrecarga de ferro permanece um desafio em pacientes transplantados de fígado e medula óssea onde são escassos dados sobre segurança e eficácia dos QF.

---

## REFERÊNCIAS

1. ADAMS-GRAVES P, BRONTE-JORDAN L. Recent treatment guidelines for managing adult patients with sickle cell disease: challenges in access to care, social issues, and adherence. *Expert review of hematology*, 2016; 9(6): 541-552.
2. BACON BR, et al. Diagnosis and management of hemochromatosis: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011; 54(1): 328-43.
3. BRISSOT P, et al. Current approach to hemochromatosis. 2008;195-210.
4. Cançado RD. Sobrecarga e quelação de ferro na anemia falciforme. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2007; 29(3): 316-26.
5. COHEN AR, MARTIN MB. Iron chelation therapy in sickle cell disease. *Semin Hematology*. 2001;38(1):69-72.
6. FABRON A, TRICTA F. Terapia quelante oral com deferiprona em pacientes com sobrecarga de ferro. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 2003; 25(3): 177-88.
7. GLUCKMAN E, et al. Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2017; 129(11): 1548-1556.
8. HOFFBRAND A, et al. How I treat transfusional iron overload. *Blood*, 2012; 120(18): 3657-3669.
9. INATI A, et al. Iron chelation therapy for patients with sickle cell disease and iron overload. *American journal of hematology*, 2010; 85(10): 782-786.
10. JÚNIOR HMM. Protocolo Clínico E Diretrizes Terapêuticas-Sobrecarga De Ferro. 2018.
11. KOENECKE C, et al. Solid organ transplantation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective, multicenter study of the EBMT. *Am J Transplant*. 2010; 10(8): 1897-906.
12. LIVERTO: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Deferasirox. [Updated 2017 Dec 26]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548039/>
13. LIVERTO: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Deferiprone. [Updated 2017 Dec 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548086/>
14. LIVERTO: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Deferoxamine. [Updated 2017 Dec 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547998/>
15. SCHECHTER AN. Hemoglobin research and the origins of molecular medicine. *Blood*, 2008; 112(10): 3927-3938.
16. SIMÕES BP, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in sickle-cell diseases. *Rev Assoc Med Bras* 2016; 62 Suppl 1: 16-22.
17. SIMÕES BP, et al. Consenso brasileiro em transplante de células-tronco hematopoéticas: comitê de hemoglobinopatias. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2010; 32(Supl 1): 46-53.
18. TRAINA F, SAAD ST. Complicações hepáticas na doença falciforme. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2007.
19. ULVIK RJ. The liver in haemochromatosis. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2015; 31: 219-224.
20. VICHINSKY E, et al. Comparison of organ dysfunction in transfused patients with SCD or beta thalassemia. *Am J Hematol*. 2005; 80(1): 70-74.
21. OLIVIERI NF, et al. Survival in medically treated patients with homozygous  $\beta$ -thalassemia. *New England Journal of Medicine*, 1994; 331(9): 574-578.