

<https://doi.org/10.18233/apm.v47i2.3380>

# Autopsia de un caso de hemocromatosis neonatal/enfermedad aloinmune gestacional (GALD-NH): reafirmando su importancia

## An autopsy case of neonatal haemochromatosis/gestational alloimmune liver disease: acknowledging its importance.

Celso Tomás Corcuera Delgado,<sup>1</sup> Emmanuel Alejandro Ulibarri Hernández,<sup>1</sup> Pablo Javier Pedroza Díaz,<sup>1</sup> María José Lizardo Thiebaud,<sup>1</sup> Miguel Ángel Rodríguez Weber,<sup>2</sup> Flora Zarate Mondragón,<sup>3</sup> Isabel Mora Mendoza<sup>4</sup>

### Resumen

**INTRODUCCIÓN:** La hemocromatosis neonatal (NH por sus siglas en inglés) es un trastorno hepático neonatal acompañado de siderosis extrahepática, cuya principal causa es la enfermedad hepática aloinmune gestacional (GALD por sus siglas en inglés). En la GALD, la madre se expone a un antígeno fetal que no reconoce como propio y, posteriormente, comienza a producir anticuerpos IgG dirigidos contra los hepatocitos fetales.

**PRESENTACIÓN DE CASO:** Lactante femenino con antecedentes de restricción del crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer. Desde su ingreso en nuestro Instituto presentó síndrome doloroso abdominal e insuficiencia respiratoria. Al realizar la autopsia, el hígado presentó disminución del peso. Los cortes histológicos de hígado y páncreas presentaron depósito de hierro que se resaltan con la tinción de Perls.

**CONCLUSIONES:** Al compararse con casos propios del Instituto, se observó la presencia de dificultad respiratoria con mayor frecuencia que la insuficiencia hepática. El desenlace fue letal en todos los casos. La NH, generalmente asociada a GALD, es una entidad poco frecuente, pero de gran impacto clínico.

**PALABRAS CLAVE:** hemocromatosis neonatal, siderosis, enfermedad hepática aloinmune gestacional, autopsia.

### Abstract

**INTRODUCTION:** Neonatal haemochromatosis is a hepatic disease in neonates that presents extrahepatic siderosis. Gestational alloimmune liver disease (GALD) is the most common cause of neonatal haemochromatosis. In GALD, the mother is exposed to a fetal antigen that is not recognized as a self-antigen; eventually, the mother produces antibodies directed against the fetal hepatocytes.

**CASE PRESENTATION:** we hereby present the case of a female infant with past medical history of intrauterine growth restriction and low birth weight. The patient presented abdominal pain and respiratory distress. During the autopsy, the liver was smaller than expected. Upon microscopic examination, the liver and pancreas presented iron deposition highlighted Perls stain.

**CONCLUSIONS:** When compared to other cases studied at the Institute, respiratory distress appeared to be more frequent than liver insufficiency. The outcome was lethal in all cases. NH is generally associated to GALD, an infrequent disease that has a big clinical impact.

**KEYWORDS:** neonatal haemochromatosis, siderosis, gestational alloimmune liver disease, autopsy.

<sup>1</sup> Departamento de Patología, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México.

<sup>2</sup> Departamento de Neonatología, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México.

<sup>3</sup> Departamento de Gastroenterología y Nutrición, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México.

<sup>4</sup> Departamento de Patología, Hospital Central Militar, Ciudad de México, México.

**Recibido:** 17 de febrero 2026

**Aceptado:** 29 de abril de 2026

### Correspondencia

Celso Tomás Corcuera Delgado  
ctcorcuera@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Corcuera-Delgado CT, Ulibarri-Hernández EA, Pedroza-Díaz PJ, Lizardo-Thiebaud MJ, Rodríguez-Weber MA, Zarate-Mondragón F, Mora-Mendoza I. Autopsia de un caso de hemocromatosis neonatal/enfermedad aloinmune gestacional (GALD-NH): reafirmando su importancia. Acta Pediatr Méx 2026; 47: e3380.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática aloimmune gestacional (GALD) es un trastorno materno-fetal con afectación hepática que puede condicionar insuficiencia hepática neonatal<sup>1</sup>. La incidencia en los Estados Unidos es de 4 casos por cada 10,000 recién nacidos vivos<sup>2</sup>. El daño hepático se inicia en la etapa prenatal, cuando el feto recibe inmunoglobulina G materna entre las semanas 17 y 22 de gestación, periodo que se ha propuesto como el inicio de la lesión.

Desde el punto de vista clínico, las manifestaciones pueden observarse a partir de la semana 18 de gestación y hasta los tres meses posteriores al nacimiento. La mayoría de los recién nacidos presentan insuficiencia hepática en las primeras horas de vida, caracterizada por hipoglucemia, coagulopatía, hipoalbuminemia, ictericia y edema. Puede coexistir compromiso renal con oliguria, y con frecuencia se documentan antecedentes de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), oligohidramnios y prematuridad. En un número menor de casos, la enfermedad hepática se manifiesta de manera diferida, días o incluso semanas después del nacimiento. El espectro clínico abarca desde insuficiencia hepática aguda hasta neonatos sin enfermedad clínica<sup>1</sup>.

Una característica fenotípica distintiva de GALD es el depósito extrahepático de hierro, conocido como hemocromatosis neonatal (NH), consecuencia de la desregulación hepática del metabolismo férrico<sup>3</sup>. La NH puede identificarse mediante resonancia magnética o biopsia de mucosa oral; cada técnica, por separado, presenta sensibilidad aproximada del 60%, que se incrementa hasta el 80% cuando se emplean de manera complementaria<sup>1</sup>.

La inmunotinción citoplasmática para C5b-9 en hepatocitos ha demostrado ser útil para sugerir la naturaleza aloimmune de la GALD y se ha empleado como herramienta auxiliar en el

diagnóstico clínico. No obstante, esta prueba carece de sensibilidad y especificidad. La ausencia de hierro hepático tampoco excluye por completo la enfermedad, ya que puede deberse a la escasa viabilidad de hepatocitos residuales, mientras que la positividad puede observarse también en casos de necrosis hepática aguda y en determinadas etiologías colestásicas como insuficiencia hepática aguda neonatal (sin fibrosis ni cirrosis)<sup>4</sup>. Asimismo, aunque la siderosis hepática constituye un hallazgo frecuente en la hemocromatosis neonatal asociada a GALD, no es específica, dado que puede presentarse en diversas hepatopatías neonatales, así como en la siderosis fisiológica propia de esta etapa. Sin embargo, su distribución es distinta; mientras que en la NH el hierro se deposita en gránulos gruesos, en sujetos sanos u otras patologías la distribución es más fina y difusa.

El rasgo más característico de la enfermedad es el depósito extrahepático de hierro, que afecta principalmente al páncreas, glándulas salivales, tiroides y otros órganos; asimismo, el depósito de hemosiderina en los acinos pancreáticos suele ser masiva, aunque la fibrosis es leve y los islotes pancreáticos se conservan, al menos en etapas iniciales<sup>1</sup>. En este contexto, el papel del patólogo resulta fundamental para integrar la constelación de hallazgos histológicos, en estrecha correlación con los datos clínicos, lo que permite establecer un diagnóstico certero de GALD.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Lactante femenino de un mes y medio de edad que acudió al Instituto por sospecha de apendicitis. Inició la sintomatología a los 35 días de edad, con tos productiva, no disneizante ni cianozante, así como febrícula. Fue valorada en un hospital externo donde se dejó manejo para la tos.

Cuatro días después, presentó hipotonía con pérdida del estado de alerta, así como dolor

abdominal. Fue enviada con sospecha de apendicitis. A la exploración física, se identificó taquicárdica y polipnéica, con hepatomegalia y hernia umbilical. En Urgencias, presentó crisis convulsiva con supravversión de la mirada; posteriormente apnea de dos minutos. La gasometría mostró pH 7.12, PCO<sub>2</sub> 55.8, PO<sub>2</sub> 49.5, HCO<sub>3</sub> 15.1, lactato 7.7, Na 132, K 5.2, Cl 105, Ca 5.3, por lo que fue intubada y hospitalizada en terapia intensiva (UTI). Fue abordada por el servicio de Infectología quienes integraron choque séptico secundario a neumonía bacteriana. Permaneció en UTI con diagnóstico de choque séptico de foco pulmonar, continuando inestable desde el punto de vista hemodinámico a pesar de tratamiento intensivo con antivirales y antibióticos. Falleció después de siete días de hospitalización.

### HALLAZGOS POST MORTEM

Se realizó autopsia completa una hora después del fallecimiento. No se observó ictericia. En la cavidad abdominal se identificó ascitis de aproximadamente 20 ml, mientras que en la cavidad torácica se documentó derrame pleural bilateral de 10 ml en total. El hígado y el páncreas se encontraban discretamente disminuidos de tamaño, de consistencia aumentada y tonalidad ocre por depósito de hemosiderina, corroborado mediante tinción de Perls en el citoplasma de los hepatocitos periportales (**Figura 1 y 2**).

El páncreas mostró la mayor sobrecarga férrica, con depósitos predominantes en las células acinares y, en menor medida, en las células de los islotes y en el estroma. Además, presentó fibrosis perilobulillar y lobulillar con atrofia del parénquima, asociada a concreciones intraluminales de material amorfo (tapones proteicos) tinción de PAS positivos (**Figura 2**).

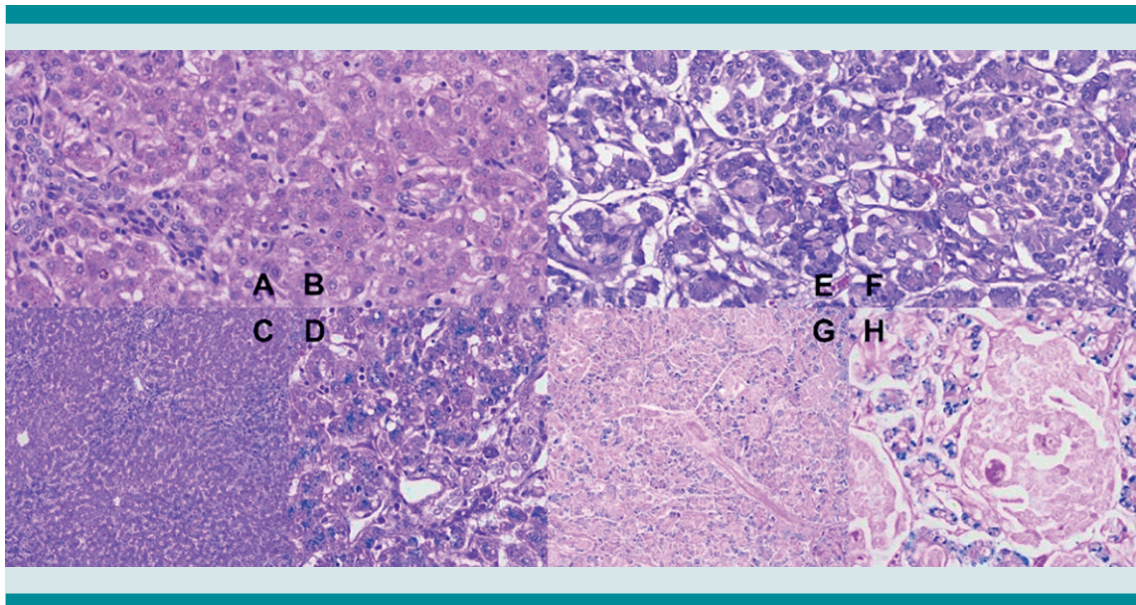
Los riñones estaban hiperlobulados, de aspecto inmaduro. Los cortes histológicos mostraron glomeruloesclerosis focal y segmentaria perihiliar



**Figura 1.** Bloque hepatopancreatoesplénico. Las imágenes macroscópicas al corte muestran un color ocre en hígado y páncreas.

adaptativa. En los pulmones se observó enfisema buloso subpleural cerca de los vértices; el estudio histológico mostró hallazgos de displasia broncopulmonar (DBP): se identificaron lesiones compatibles con enfermedad de membranas hialinas (su fase aguda), bronquiolitis aguda e hiperplasia de neumocitos; con tricrómico de Masson se evidenció transición hacia enfermedad crónica, caracterizada por bronquiolitis necrosante, fibroplasia de tabiques alveolares y peribronquiales, ocasional hipertrofia del músculo liso peribronquiolar y alternancia de alvéolos hiperexpandidos con áreas de atelectasia. Se observó además enfisema intersticial con dilatación de vasos linfáticos intersticiales y perivasculares. La microcirculación pulmonar mostró trombos recientes de fibrina y trombos organizados, así como tromboémbolos sépticos (cocos grampositivos) con neumonía aguda asociada. El cultivo *post mortem* aisló *Enterococcus faecalis* en sangre, hígado, pulmón y bazo.

En el encéfalo se identificó hemorragia subaracnoidea reciente en mesencéfalo, puente y bulbo raquídeo, sin evidencia de trombos ni aneurismas. No se observaron alteraciones in-



**Figura 2.** Fotomicrografías de hígado y páncreas. Los cortes histológicos de hígado muestran gránulos citoplásmicos color café oscuro en hepatocitos periportales (H&E) (A-B), los cuales se tiñen de azul con la tinción de Perls (C-D). Los cortes histológicos de páncreas muestran gránulos citoplásmicos color café oscuro en células acinares (H&E) (E-F), los cuales se tiñen de azul con la tinción de Perls (G-H).

traparenquimatosas ni hemorragia ventricular. Histológicamente, el parénquima sólo mostró encefalopatía hipóxica y edema cerebral. Encontramos miopatía hipóxico-isquémica multivisceral con cinco perforaciones del íleon y dilatación del colon transverso.

La causa de muerte se relacionó principalmente con las secuelas de la muerte súbita inesperada; además, la hemorragia subaracnoidea aguda en el tronco encefálico contribuyó a la muerte.

## DISCUSIÓN

En la experiencia del Departamento de Patología del Instituto Nacional de Pediatría se documentaron cinco casos de hemocromatosis neonatal: cuatro correspondientes al propio Instituto y uno proveniente del Hospital Militar, todos con desenlace letal (**cuadro 1**). La edad al fallecimiento osciló entre uno y seis meses, con ligero predominio en sexo femenino. La mayoría

padeció insuficiencia hepática, hecho relevante dado que en el caso actual no se identificaron signos clínicos de dicha insuficiencia, lo que probablemente se explique por encontrarse en una etapa temprana de la enfermedad. A pesar de la presencia de tromboembolia pulmonar, clínicamente no se consideró coagulopatía. Cabe señalar que solo en una paciente se sospechó clínicamente la enfermedad en vida.

En relación con los antecedentes obstétricos, la información sobre abortos previos fue incompleta, ya que en tres expedientes no se consignó. La RCIU o el bajo peso al nacer, considerados datos de alto valor diagnóstico, solo se registraron en el caso aquí discutido. De manera similar, el antecedente de nacimiento prematuro se documentó únicamente en el caso proveniente del Hospital Militar. El dolor abdominal, se negó en uno y no se describió en los restantes. En contraste, la dificultad respiratoria estuvo presente en todos los pacientes. Con respecto a la siderosis, el hí-

**Cuadro 1.** Casos de autopsias con diagnóstico de Hemocromatosis neonatal en el Departamento de Patología en el Instituto Nacional de Pediatría

Casos	Edad	Sexo	Insuficiencia hepática	Coagulopatía	Sospecha clínica	Tratamiento	Abortos previos	RCIU o bajo peso al nacer	Nacimiento prematuro	Dolor abdominal	Dificultad respiratoria	Siderosis
1	1m 9d	Masculino	Si	ND	No	No	Si (2)	No	No	ND	Si	Hígado Páncreas Tiroides Miocardio
2	6m 3d	Femenino	Si	Si	No	No	ND	No	Si	ND	Si	Hígado Páncreas
3	5m 5d	Masculino	Si	Si	No	No	ND	No	No	No	Si	Hígado Páncreas
4	2m 11d	Femenino	Si	Si	Si	ND	ND	No	No	ND	Si	Hígado Glándula salival de mucosa labial
5	1m 25d	Femenino	No	ND	No	No	Si (1)	Si	No	Si	Si	Hígado Páncreas

gado estuvo afectado en la totalidad de los casos, mientras que el órgano con mayor compromiso extrahepático fue el páncreas.

La GALD constituye la principal causa de NH, entidad caracterizada por lesión hepática grave y siderosis extrahepática<sup>5</sup>. El hierro actúa como una hepatotoxina directa y, a diferencia de otras hepatopatías neonatales, la inflamación es mínima o ausente. La demostración de siderosis extrahepática mediante resonancia magnética o tinción histoquímica en el fragmento de tejido obtenido por biopsia constituye un criterio diagnóstico mayor, con sensibilidades del 60% cuando se utilizan de forma aislada y hasta del 80% cuando se combinan<sup>6,7</sup>. No obstante, es importante señalar que la siderosis define el fenotipo de NH y no la etiología aloinmune en sí misma, por lo que su ausencia no excluye el diagnóstico de GALD<sup>6,7</sup>. En tales circunstancias, la inmunotinción para C5b-9 en biopsia hepática ofrece un recurso diagnóstico definitivo<sup>1</sup>.

Desde el punto de vista clínico, la mayoría de los pacientes presenta insuficiencia hepática temprana con hipoglucemia, coagulopatía, hipalbuminemia, hiperbilirrubinemia y edema, así como niveles de alfa-fetoproteína extraordinariamente elevados (100,000–600,000 ng/ml), ferritina elevada en niveles de 800-10 000 ng/ml (valor normal 40-775 ng/ml), saturación de transferrina elevada > 95%-100%, lo que refleja la transición incompleta del metabolismo fetal al neonatal. En las pruebas de función hepática se asocia a elevación de la bilirrubina total y la directa, las transaminasas característicamente no están tan elevadas pudiendo estar normales o discretamente elevadas<sup>6,8</sup>. Sin embargo, pueden presentarse también en los primeros meses de vida de una manera menos aparatosa como sucedió en este caso.

En nuestros hallazgos *post mortem*, además del compromiso hepático y pancreático característicos, documentamos alteraciones adaptativas

renales derivadas de la reducción del número de nefronas, enfermedad pulmonar crónica en el contexto de DBP, hemorragia subaracnoidea probablemente secundaria a hipoxia global, y múltiples perforaciones intestinales que, aunque no forman parte del fenotipo clásico, han sido reportadas en casos aislados, los cuales se han asociado al uso de la ventilación mecánica en modalidad CPAP <sup>9</sup>.

La administración de inmunoglobulina intravenosa (IgIV) durante el embarazo representa la estrategia de prevención más efectiva, con mecanismos que incluyen neutralización de aloanticuerpos, inhibición de la activación del complemento y reducción de la respuesta inmune materna<sup>1,7</sup>. Esta intervención ha mejorado de manera significativa las tasas de supervivencia y reducido la recurrencia en embarazos subsecuentes <sup>5,10,11</sup>.

## CONCLUSIÓN

La NH, generalmente asociada a GALD, es una entidad poco frecuente, pero de gran impacto clínico. La sospecha clínica es crucial y se debe solicitar el perfil de hierro para orientar el diagnóstico. Su diagnóstico y tratamiento oportuno puede modificar la evolución natural de la enfermedad y se podría ofrecer a la madre en los subsecuentes embarazos profilaxis con inmunoglobulina IV, el cual es clave para modificar el pronóstico.

## REFERENCIAS

1. Feldman AG, Whittington PF. Neonatal Hemochromatosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2013;3(4):313-20.
2. Zermano S, Novak A, Vogrig E, Parisi N, Driul L. GALD: new diagnostic tip for early diagnosis - a case report and literature review. *Front Reprod Health*. 2023; 5:1077304. doi: 10.3389/frph.2023.1077304.
3. Conover KR, Saul S, Chapin CA, Alonso EM, Gupta A, Bodmer JL, et al. Defining a Histologic Scoring System for Gestational Alloimmune Liver Disease. *Am J Surg Pathol*. 2025;49(10):1326-33.
4. Dubruc E, Nadaud B, Ruchelli E, Heissat S, Baruteau J, Broué P, et al. Relevance of C5b9 immunostaining in the diagnosis of neonatal hemochromatosis. *Pediatr Res*. 2017;81(5):712-21.
5. Taylor SA, Kelly S, Alonso EM, Whittington PF. The Effects of Gestational Alloimmune Liver Disease on Fetal and Infant Morbidity and Mortality. *J Pediatr*. 2018; 196:123-8.e1.
6. Larson-Nath C, Vitola BE. Neonatal Acute Liver Failure. *Clin Perinatol*. 2020;47(1):25-39.
7. Whittington PF. Gestational Alloimmune Liver Disease and Neonatal Hemochromatosis. *Semin Liver Dis*. 2013;32(4):325-32.
8. Sandoval-Garín N, Zárate-Mondragón FE. Actualización en la hemocromatosis neonatal. *Acta Pediatr Mex*. 2021;42(6):294-304.
9. McAdams RM. Ileal atresia and multiple jejunal perforations in a premature neonate with gestational alloimmune liver disease. *J Pediatr Surg Case Rep*. 2017; 19:48-51.
10. Yeh PJ, Huang SF, Chiang MC, Wang CJ, Lai MW. Efficacy of Intravenous Immunoglobulin/Exchange Transfusion Therapy on Gestational Alloimmune Liver Disease. *Front Pediatr*. 2021; 9:680730. doi: 10.3389/frped.2021.680730.
11. Lin ES, Afridi F, Mysore SS, Presenza T, Kushnir A, Ahmed R. The Effect of Prolonged Antenatal Intravenous Immunoglobulin Treatment in Preventing Gestational Alloimmune Liver Disease—A Case Series with Literature Review. *Am J Perinatol Rep*. 2025;15(1): e1-5.