



Diagnóstico de hemocromatosis neonatal mediante exploración de fondo de ojo

Diagnosis of neonatal hemochromatosis through fundus examination

Erick Alberto Rivera-Comparán,^{*,||} Itzel Verónica Rodríguez-Páez,^{‡,||}
Leoncio Peregrino-Bejarano,^{*,||} Georgina Siordia-Reyes,^{§,||} Yolanda Vázquez-Lara^{¶,||}

** Clínica de Excelencia en Errores Innatos del Metabolismo; ‡ Residente de Tercer año de Pediatría; § Servicio de Anatomía Patológica; ¶ Servicio de Oftalmología Pediátrica; || UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional SXXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México.*

RESUMEN

Introducción: la hemocromatosis neonatal (HN) es una enfermedad rara caracterizada por daño hepático grave, secundario a enfermedad hepática aloinmune gestacional. El diagnóstico de HN requiere la demostración de hemosiderosis extrahepática, mediante biopsia o estudios de imagen.

Objetivo: presentamos un caso de HN a fin de mejorar la identificación de esta condición, y proponer a la exploración del fondo de ojo como parte del proceso diagnóstico, como una alternativa para detectar depósitos de hierro en la retina.

Descripción del caso: paciente femenina de cuatro meses con hipoglucemia desde el nacimiento, que evolucionó con falla para crecer, hepatomegalia, ascitis, coagulopatía, trombocitopenia e hiperferritinemia. La evaluación de fondo de ojo demostró cambios pigmentarios, localizados en el área macular y en la retina ecuatorial y periférica, de ambos ojos. La paciente falleció por choque séptico. La autopsia reveló cirrosis hepática con proliferación ductal, colestasis y hemosiderosis, así como depósitos de hierro en bazo y páncreas.

Conclusiones: el estudio de fondo de ojo es un método no invasivo que puede contribuir al diagnóstico temprano de HN.

Palabras clave: hemocromatosis, fondo de ojo, cirrosis, depósitos de hierro, lactante, autopsia.

ABSTRACT

Introduction: neonatal hemochromatosis (NH) is a rare disease characterized by severe liver damage secondary to gestational alloimmune liver disease. The diagnosis of NH requires the demonstration of extrahepatic hemosiderosis by biopsy or imaging studies. **Objective:** to present a patient with NH in order to improve the identification of similar cases and to propose fundus examination as part of the diagnostic process, as an alternative for detecting iron deposits in the retina. **Clinical case:** a four-month-old female patient with hypoglycemia since birth, who progressed to failure to thrive, hepatomegaly, ascites, coagulopathy, thrombocytopenia, and hyperferritinemia. Fundus examination revealed pigmentary changes localized in the macular area and in the equatorial and peripheral retina of both eyes. The patient died of septic shock. Autopsy revealed hepatic cirrhosis with ductal proliferation, cholestasis, and hemosiderosis, as well as iron deposits in the spleen and pancreas. **Conclusions:** fundus examination is a non-invasive method that can contribute to the early diagnosis of NH.

Keywords: hemochromatosis, fundus examination, cirrhosis, iron deposits, infant, autopsy.

Correspondencia: Erick Alberto Rivera-Comparán. E-mail: erick_riverac@live.com.mx

Citar como: Rivera-Comparán EA, Rodríguez-Páez IV, Peregrino-Bejarano L, Siordia-Reyes G, Vázquez-Lara Y. Diagnóstico de hemocromatosis neonatal mediante exploración de fondo de ojo. Rev Mex Pediatr. 2026; 93(2): 77-81. <https://dx.doi.org/10.35366/123612>

Abreviaturas:

GALD = *Gestational Alloimmune Liver Disease* (enfermedad hepática aloinmune gestacional)

HN = hemocromatosis neonatal

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática aloinmune gestacional (GALD, por sus siglas en inglés) se define como la insuficiencia hepática que resulta del paso transplacentario de inmunoglobulinas (IgG) maternas, las cuales comienzan a dirigirse contra los receptores hepáticos del feto, a partir de la semana 12 de gestación. Este proceso causa un daño hepático grave, ocasionando depósitos de hierro en el hígado, glándulas salivales, tiroides y otros tejidos. El diagnóstico se establece mediante biopsia o resonancia magnética al comprobar estos depósitos. La GALD es responsable del 90% de los casos de hemocromatosis neonatal (HN).¹⁻³

En México, en un artículo publicado en 1999 se describen tres casos de HN, los cuales se diagnosticaron *post-mortem*, lo que resalta la rareza y la gravedad de esta condición que se presenta desde el nacimiento. En estos tres pacientes, a pesar de los síntomas graves de ictericia y hepatomegalia, el diagnóstico de HN no fue considerado en vida. Un hallazgo significativo que se señala en la publicación es la relación de concentración de hierro en el hígado en comparación con el bazo, lo que podría tener implicaciones para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.⁴

En este artículo presentamos a una paciente con HN, con el propósito de mejorar la identificación de casos similares, pero además proponemos que los hallazgos en exploración del fondo de ojo podrían contribuir a un diagnóstico más temprano.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina, originaria de Acapulco, Guerrero, producto de la primera gesta de madre de 19 años, nació a las 38 semanas de gestación por cesárea debido a una circular de cordón. Al nacer, presentó un Apgar de 7/8, peso de 2.150 kg y talla de 48 cm, siendo alimentada con leche materna. A los cuatro días de vida, se detectó hipoactividad e hipoglucemia, lo que llevó a su hospitalización. Durante su estancia, presentó apneas y requirió asistencia mecánica ventilatoria, con múltiples fallas a la extubación.

Evolucionó con datos de choque séptico y enterocolitis necrosante. Por imágenes en ultrasonido abdominal se documentó líquido libre, lo que llevó a realizar laparoto-

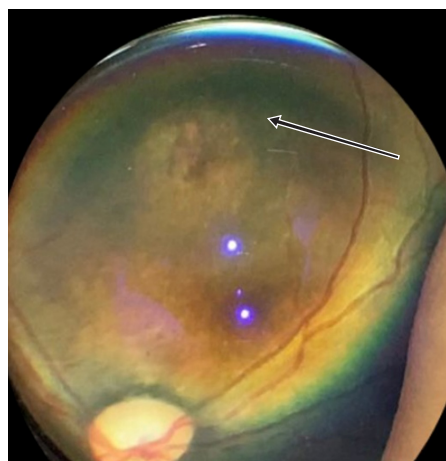


Figura 1:

Fondo de ojo donde se observa área macular con cambios pigmentarios en epitelio de la retina, retina ecuatorial y periférica.

mía exploradora, en la cual no se encontraron datos de perforación, pero se observó que el hígado tenía “aspecto negruzco”. Días después, por la persistencia de hipoglucemia, acidosis metabólica refractaria, anasarca, ascitis, hipoalbuminemia e hiperlipidemia se decidió enviar a la paciente a un hospital de tercer nivel de atención de la Ciudad de México, cuando ya tenía cuatro meses de edad.

A su llegada, la exploración física mostró un peso de 2.310 kg y talla de 50 cm, detectando retraso global del neurodesarrollo, la fontanela anterior era amplia y comunicada con la fontanela posterior; las pupilas puntiformes con pobre respuesta al estímulo luminoso, ictericia generalizada, ascitis y hepatomegalia. Se realizaron diferentes estudios, en búsqueda de la etiología del cuadro clínico, descartándose infección congénita por citomegalovirus, toxoplasma, hepatitis B y C, VIH, herpes simple 1 y 2. Mientras que el resultado de tamiz metabólico ampliado fue normal. Ante esta situación y dado que en los estudios de laboratorio se documentó trombocitopenia, hipoglucemia, hipoalbuminemia, hiperferritinemia (2,074 ng/mL) y baja captación de hierro (> 40 µg/dL), se sospechó de HN. Se procedió a realizar evaluación de fondo de ojo, reportándose cambios en el epitelio pigmentario de la retina, tanto en el área macular como en la retina ecuatorial y periférica bilateral (Figura 1). Además, se efectuó biopsia en la mucosa oral, donde se identificó una glándula salival menor sin depósitos de pigmento férrico.

Durante los 10 días de hospitalización de la paciente, su evolución fue tórpidas, ya que progresivamente se deterioró, a pesar del manejo de soporte llegando a choque séptico y paro cardiorrespiratorio. El diagnóstico de HN se confirmó en el estudio de autopsia, donde se encontraron datos de cirrosis hepática con proliferación ductal, colestasis e intensa hemosidero-

sis (Figuras 2-4), así como depósitos de hierro a nivel esplénico y pancreático.

DISCUSIÓN

Los síntomas clásicos asociados a la HN fueron inicialmente descritos en el siglo XIX por los médicos franceses Trosseau y Troisier. En 1889, se denominó “hemocromatosis” por el patólogo alemán von Recklinghausen.⁵ La HN se describió por primera vez en 1957 en gemelos, considerándose un trastorno hereditario del metabolismo del hierro.¹ Sin embargo, el patrón de recurrencia desafiaba un modelo de herencia clásico, ya que una mujer podría tener varios bebés no afectados antes de tener uno enfermo. Este patrón de recurrencia llevó a la hipótesis de que la HN era causada por un trastorno aloinmune materno-fetal, posteriormente llamado GALD, que es responsable del 90% de los casos.^{4,6}

Desde el punto de vista fisiopatológico, a partir de la semana 12 de gestación, el paso transplacentario

de inmunoglobulinas maternas IgG dirigidas contra fragmentos de receptores cristalizables neonatales, es el responsable del daño hepático. Estos fragmentos solo se encuentran en el hepatocito fetal. Inicialmente, estos anticuerpos pueden causar daño hepático mediante una respuesta de inmunidad innata que activa la cascada del complemento terminal a través de la vía clásica, resultando en la formación del complejo de ataque de membrana. Secundariamente, causan un defecto en la síntesis de hepcidina –proteína encargada de regular la disminución de la ferroportina–, responsable del flujo materno-fetal de hierro. La ausencia de hepcidina en el periodo fetal provoca un defecto en la inhibición de la ferroportina y una subsecuente acumulación de hierro fetal. Además, disminuye la expresión del gen de transferrina, lo que resulta en una reducción de su capacidad de unión al hierro, generando un exceso de hierro circulante no unido a transferrina que ocasiona acumulación de hierro de manera intra y extrahepática.^{1,2}

A partir de las 18 semanas de gestación, los signos intrauterinos que podrían sugerir HN incluyen restricción del crecimiento fetal, oligohidramnios, *hydrops fetalis*, hepatomegalia, ascitis o muerte fetal al final del segundo y tercer trimestre.¹ En los pacientes que llegan a término del embarazo, se observa que el tejido hepático está gravemente dañado, presentando signos de cirrosis. En los estudios de laboratorio puede evidenciarse hipoalbuminemia, hipoglucemia, coagulopatía, elevación de alfa-fetoproteína, acompañadas de trombocitopenia y anemia.^{1,7,8} El exceso de hierro corporal se documenta con la presencia de hiperferritinemia y un porcentaje de saturación de transferrina mayor del 95%.⁷

El diagnóstico se realiza confirmando los depósitos de hierro a nivel extrahepático. Clásicamente, se ha descrito la confirmación mediante biopsia de glándulas

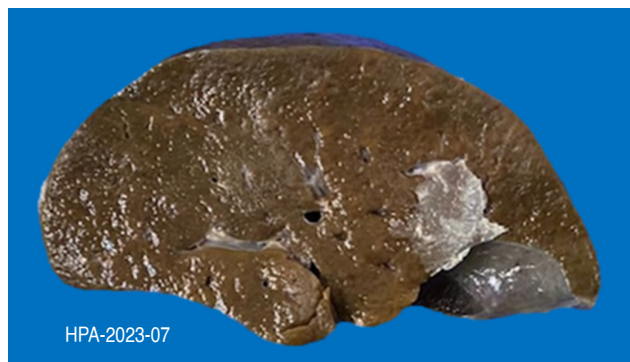


Figura 2: Superficie de corte del hígado en el que se muestra coloración café-verdosa y de apariencia micronodular.

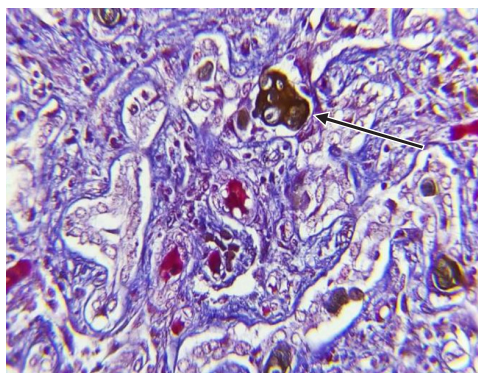
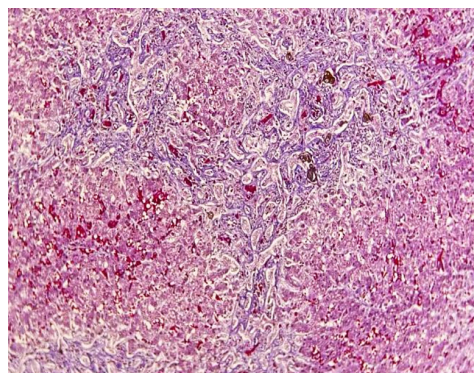


Figura 3:

Micrografías de panorámica de hígado en las que se observa patrón nodular con ensanchamientos de los espacios porta. La imagen del lado derecho corresponde a acercamiento de espacio porta con intensa proliferación de conductos con múltiples tapones biliares indicados con la flecha.

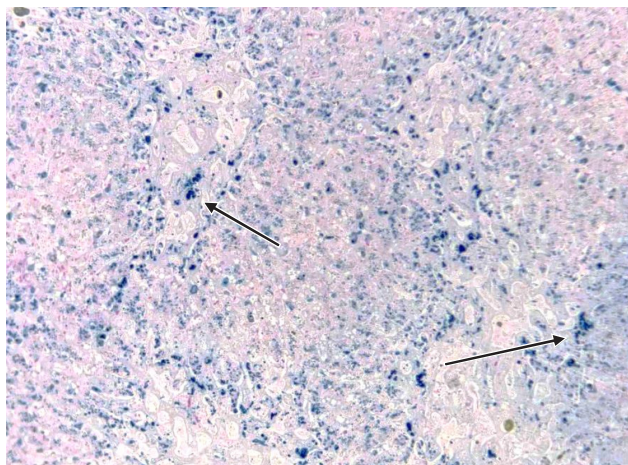


Figura 4: Micrografía de tejido hepático. Las flechas muestran extensos depósitos de hierro (10x, Perl's).

salivales, aunque ésta solo resulta positiva en el 20% de los casos. Otros sitios donde se pueden demostrar depósitos de hierro mediante resonancia magnética en fase T2 incluyen la tiroides, glándula suprarrenal, páncreas, glándula pituitaria, corazón, túbulos renales, glándulas gástricas y timo.^{1,9}

Un aspecto a destacar en el presente caso fue que la evaluación del fondo de ojo -método no invasivo y de bajo costo- mostró cambios en el epitelio pigmentario de la retina. Esto ya había sido reportado de manera similar en otras publicaciones en las que se señala una maculopatía central en forma de ojo de buey, con hiperpigmentación moteada en la periferia.^{10,11} Sin embargo, en la actualidad estos hallazgos no se consideran como un criterio diagnóstico de HN. Al respecto, el examen del fondo de ojo ha demostrado ser de ayuda en diversas enfermedades metabólicas congénitas, permitiendo identificar diversas afecciones, como cataratas en galactosemia, opacidades corneales en mucopolisacaridosis tipo 1, y manchas rojo cereza en enfermedades como Niemann-Pick y Farber.¹²

Por lo anterior, proponemos que, el fondo de ojo sea un elemento básico para sugerir la presencia de depósitos de hierro, lo cual podría incrementar la sospecha de HN, dado que estos pacientes pueden presentar inestabilidad hemodinámica, lo que complica la realización de procedimientos invasivos como la toma de biopsias o realización de resonancia magnética para detectar dichos depósitos.

Es conveniente señalar que la HN se puede evitar si la madre es tratada con inmunoglobulina durante el embarazo. El tratamiento profiláctico debe iniciarse

a partir de las 18 semanas de gestación, momento en el que comienza el transporte de inmunoglobulinas a través de la placenta. Se ha descrito que el mecanismo de acción de las inmunoglobulinas es por el bloqueo de la respuesta inmune materna a los antígenos fetales, produciendo saturación del mecanismo de transporte placentario de la IgG y con anticuerpos inespecíficos, lo que impide la unión de los anticuerpos aloinmunes reactivos.^{1,2,13}

Mientras que el tratamiento de pacientes con diagnóstico confirmado de HN debe ser con exanguinotransfusión de doble volumen, con el propósito de remover de manera agresiva los anticuerpos y bloquear su acción, junto con la administración temprana de gammaglobulina. Si el tratamiento médico no funciona, se debe considerar el trasplante hepático. Este régimen puede aumentar la supervivencia hasta un 80%; el 20% de pacientes que fracasan se asocia a procesos infecciosos graves.^{11,14,15} En el caso que reportamos, cuando llegó a nuestro hospital ya presentaba daño hepático importante, desarrolló sepsis por *Klebsiella pneumoniae*, pero sin respuesta al manejo antimicrobiano, lo que resultó en un desenlace fatal.

REFERENCIAS

1. Sandoval-Garín N, Zarate-Mondragón FE. Actualización en la hemocromatosis neonatal. *Acta Pediatr Mex*. 2021; 42(6): 294-304.
2. Ayala SK, Ríos DM, Mondragón FZ, Montijo-Barrios E, Cervantes-Bustamante R, Alfonso J et al. Hepatitis fulminante secundaria a hemocromatosis neonatal, diagnósticos diferenciales: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Latin Infect Pediatr*. 2017; 30(1): 32-36. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=72412>
3. Grabhorn E, Richter A, Burdelski M, Rogiers X, Ganschow R. Neonatal hemochromatosis: long-term experience with favorable outcome. *Pediatrics*. 2006; 118(5): 2060-2065.
4. Rodríguez A, Ramón G, Tejeda S, Siordia GA, Ferman F, Cantú M. Hemocromatosis neonatal. Informe de tres casos de autopsia. *Rev Invest Clin*. 1999; 51(2): 81-87.
5. Arias-Agudelo LM, Mesa-Arango JA, Franco-Alzate C, Santiago-Pacheco V. Hemocromatosis: actualización clínica y diagnóstica. *Med Lab*. 2023; 27(3): 229-244.
6. Casas-Alba D, Clotet J, Inarejos EJ, Jou C, Fons C, Molera C. Broadening the spectrum of neonatal hemochromatosis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020; 33(6): 1024-1026.
7. Staicu A, Popa-Stanila R, Albu C, Chira A, Constantin R, Boitor-Borza D et al. Neonatal hemochromatosis: systematic review of prenatal ultrasound findings—Is there a place for MRI in the diagnostic process? *J Clin Med*. 2023; 12(7): 2679.
8. Molera-Busoms C, Quintero-Bernabeu J, Martín-de Carpi J. Neonatal hemochromatosis: another entity that is no longer orphan. Advances in the diagnosis and management of the main cause of neonatal acute liver failure. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2015; 83(3): 218.e1-218.e3. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2341287915001465>

9. Bastos KL de M, Quaio CR, Lima FR, Araújo IM, Araújo CAT, Piazzon FB, et al. Biochemical profile in an infant with neonatal hemochromatosis shows evidence of impairment of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation. *Clin Mol Hepatol*. 2019; 25(1): 86-91.
10. Bellsmith KN, Dunaief JL, Yang P, Pennesi ME, Davis E, Hofkamp H et al. Bull's eye maculopathy associated with hereditary hemochromatosis. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020; 18: 100674.
11. Cruceyra M, Martínez N, de la Calle M, González M, Viejo A, Frauca E et al. Nueva terapia con inmunoglobulinas en un caso de hemocromatosis neonatal. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2010; 75(3): 204-206.
12. Guevara Y, Vela M, Juárez J, Ordaz J, Belmont L. Manifestaciones oftalmológicas de los errores innatos del metabolismo. *Acta Pediatr Mex*. 2013; 34(4): 212-224.
13. Mugarab-Samedi V, Ryan MD, Awad EH Al, Elsharkawy A. The effect of prenatal and postnatal treatment with intravenous immunoglobulin on severity of neonatal hemochromatosis: the tale of two brothers (case report). *AJP Rep*. 2021; 11(2): e102-e104.
14. Zhang H, Li Q, Zhao C, Yang Z. A rare case of neonatal hemochromatosis. *Asian J Surg*. 2023; 46(8): 3142-3143. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S101595842300266X?via%3Dihub>
15. Feldman AG, Whittington PF. Neonatal hemochromatosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2013; 3(4): 313-320.

Aspectos éticos: se obtuvo consentimiento informado de ambos padres para la publicación del caso.