

# Anillos de Kayser-Fleischer y la Enfermedad de Wilson, una revisión de literatura

## *Kayser-Fleischer Rings and Wilson's Disease, A Literature Review*

Rafael Inacio Nogueira Junior<sup>1</sup>  
Geovani Fabian Meireles Duarte<sup>2</sup>

Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Central del Paraguay,  
Pedro Juan Caballero, Amambay, Paraguay

Fecha de recepción: 28 de diciembre de 2022

Fecha de aceptación: 17 de enero de 2023

### Resumen

La enfermedad de Wilson, también llamada degeneración hepatolenticular, es una enfermedad autosómica recesiva que afecta tanto a hombres como a mujeres, actuando como una deficiencia en el metabolismo del cobre. Las personas con esta enfermedad pueden presentar manifestaciones neurológicas, hepáticas, oculares, entre otras. Una de las características presentes en las personas que tienen comprometido el sistema nervioso central son los anillos de Kayser-Fleischer que se manifiestan en los ojos que son anillos de cobre que se acumulan en la membrana de Descemet del globo ocular, formando anillos de color verde parduzco en su costado. La enfermedad de Wilson es el resultado de una alteración genética, lo que lleva a que el cobre no sea metabolizado y, en consecuencia, lo deje suelto en el torrente sanguíneo, acumulándose típicamente en el hígado y los ganglios basales. Esta revisión bibliográfica tiene como objetivo revisar puntos importantes de la enfermedad de Wilson y verificar si los anillos de Kayser-Fleischer son un punto intrínseco en el diagnóstico de esta, facilitando su detección precoz y, consecuentemente el tratamiento. A partir de este análisis se concluye que los anillos de Kayser-Fleischer no son específicos para la enfermedad de Wilson, sin embargo, son diferenciables frente a dicha enfermedad, porque son menos densas y tienen un color más tostado que marrón.

**Palabras clave:** Enfermedad de Wilson, anillos de Kayser Fleischer, Diagnóstico.

### Abstract

Wilson's disease, also called hepatolenticular degeneration, is an autosomal recessive disease that affects both men and women, acting as a deficiency in copper metabolism. People with this disease may present neurological, hepatic, and ocular manifestations, among others. One of the characteristics present in people who have a compromised central nervous system are the Kayser-Fleischer rings, which are copper rings that accumulate in the Descemet's membrane of the eye, forming brownish-green rings on its side. Wilson's disease is the result of a genetic alteration, which leads to copper not being metabolized and consequently leaving it loose in the bloodstream, typically accumulating in the liver and basal ganglia. This bibliographic review aims to review important points of Wilson's disease and verify if Kayser-Fleischer rings are an intrinsic point in the diagnosis of Wilson's disease and thus facilitate early diagnosis and consequently treatment. To carry out the bibliographic review, a systematic investigation was carried out, using the research sources mentioned below. To present novelties in the area of Wilson's disease diagnosis, and consequently advance treatment and early diagnosis for a duly effective treatment, Kayser-Fleischer rings are not

<sup>1</sup> Estudiante participante del Programa de Iniciación Científica "Semilleros del Saber". Correo electrónico: rafaelinacio677@gmail.com

<sup>2</sup> Docente tutor. Biotecnólogo, especialista en microbiología y análisis clínicas, hematología e inmunohematología



specific for Wilson's disease, however they are differentiable against this disease, because they are less dense and have a tanner color than brown.

**Keywords:** Wilson's Disease, Kayser-Fleischer Rings, Diagnosis.

## Introducción

El cobre es un micronutriente esencial que posee varias finalidades en el cuerpo humano, auxilia en la formación del tejido conectivo, participa activamente del metabolismo del hierro, auxilia en la formación de la mielina, participa en la formación del colágeno auxiliando en proceso de cicatrizaciones, por lo general el cobre está presente en órganos con elevada actividad metabólica, como el cerebro, hígado, riñones y corazón, su transporte hasta las células es fundamental para la ejecución de actividades o síntesis de sustancias, defectos en el transporte de este elemento conllevan a un comprometimiento de la homeostasis, como consecuencia se pueden verificar ciertas enfermedades, como la enfermedad de Wilson (EW) y la enfermedad de Menkes.

La enfermedad de Wilson se considera rara, genética, autosómica recesiva que inicia en la niñez, resultando en el deterioro neurológico, pudiendo conducir a la muerte. Provoca un déficit en el metabolismo del cobre, en consecuencia, esto provoca acumulaciones del metal en el organismo. Su diagnóstico y tratamiento precoz es indispensable, ya que puede prevenir e incluso aliviar los síntomas.

Cabe resaltar que una característica importante de esta enfermedad son los anillos de Kayser Fleischer; se realizaron búsquedas específicas para obtener información que determinen estos anillos como una característica única y que diagnostica la enfermedad de Wilson.

## Fundamentación teórica

### Metabolismo del cobre

El equilibrio único de cobre en el cuerpo está mediado por enzimas: ATP7B y ATP7A. La enzima ATPase ATP7B tiene la función fisiológica esencial de eliminar el exceso de cobre del cuerpo a través del hígado, y la molécula ATP7A media el transporte desde el intestino hasta el torrente sanguíneo. Las ATPasas de cobre son de gran importancia en la producción de péptidos neuroendocrinos y neurotransmisores, además del balance de hierro en el cuerpo, formación de tejido vascular, pigmentación, protección contra radicales durante infecciones y muchos otros procesos.

La chaperona de cobre a SOD (CCS) transporta cobre a SOD1, mientras que ATOX1 transporta cobre a ATPasa 1 (ATP7A) y transportadores ATP7B que transportan cobre. ATP7A y ATP7B transportan cobre a la red trans-Golgi para su posterior incorporación en enzimas dependientes de cobre y en la membrana celular para la excreción excesiva de cobre. Cobre para incorporación en apoceruloplasmina para la síntesis de (holo) ceruloplasmina funcional; y segundo, ATP7B facilita el proceso de excreción biliar de cobre.<sup>1</sup>

La homeostasis del metabolismo del cobre se logra a través de estos transportadores, moléculas de almacenamiento y enzimas dependientes de cobre para llevar a cabo su función. Además, las proteínas que no se unen directamente al cobre también ayudan en la homeostasis de su metabolismo. Dado que el metabolismo del cobre

es específico de cada célula, la distribución de proteínas vinculadas a su homeostasis varía de una célula a otra. Los estudios han demostrado que la recomendación dietética diaria (RDA) para un adulto es de 0,9 mg/día<sup>1</sup>, y el consumo diario promedio de Cu en América del Norte se estima entre 1,0 y 1,6 mg/día, muy por encima de la RDA. <sup>2</sup>

### **Metabolismo del cobre en la enfermedad de Wilson**

Una diferenciación del gen que produce ATP7B puede conducir a una disfunción de la homeostasis del metabolismo del cobre; una disfunción genética de esta enzima conduce a la EW, un trastorno con una gran variabilidad clínica tanto en el hígado como en el SNC que se menciona a continuación.<sup>3</sup>

### **Genética de la Enfermedad de Wilson**

Disfunción del organismo caracterizada por una deficiencia en el transporte del elemento Cu de carácter autosómico recesivo influyendo sobre el metabolismo. Es una enfermedad en la que hay problemas para codificar la enzima ATP7B que transporta al elemento supra citado desde el organismo a la bilis, para ser excretado posteriormente. Enfermedad que se inicia en la infancia por acumulación de Cu en el hígado, y como factor estimulante externo, al introducir cobre en la dieta. En el transcurso de esta acumulación, se puede observar su aumento en otros órganos del cuerpo, como el cerebro, los riñones, las córneas y el corazón. <sup>4</sup>

### **Epidemiología**

Los datos epidemiológicos muestran que la enfermedad de Wilson es prevalente en poblaciones no aisladas con una frecuencia de portadores de alelos de 1/90, estimada en 1:30.000 poblaciones. La prevalencia de WD está presente de manera prominente en los países asiáticos, con un enfoque aún mayor en China, donde el promedio presentado es de 58,7 por 1.000.000.<sup>5</sup>

Las estimaciones de los estudios realizados muestran que la prevalencia de la enfermedad de Wilson es de 1:29.000 y 1:40.000, las poblaciones con mayor incidencia suelen mostrar un mayor nivel de matrimonios entre parientes cercanos y alta mutación poblacional.<sup>6</sup>

### **Manifestaciones clínicas**

La EW es una enfermedad de difícil diagnóstico, y se convierte en un gran desafío para la clínica diagnosticarla. El especialista debe basarse en signos presentados por el paciente, imágenes, exámenes físicos y exámenes de laboratorio. En la EW, la afectación más común es hepática y cerebral, pero también se manifiesta con mayor frecuencia en los riñones y las córneas.

Un estudio reciente de 142 personas, todas diagnosticadas fenotípica y genéticamente con EW, encontró que el 50 % de las personas fueron diagnosticadas con síntomas neurológicos, el 29% con síntomas hepáticos, el 3% demostraron síntomas hepáticos y neurológicos, y el 18 % estaban asintomáticos en el momento del diagnóstico.<sup>7</sup>

## Manifestaciones Hepáticas

Cualquier tipo de manifestación hepática puede encontrarse en pacientes con enfermedad de Wilson. Desde algunos errores del metabolismo hepático hasta la cirrosis hepática con todas sus manifestaciones clínicas. La siguiente tabla, destaca las manifestaciones hepáticas.

Para diagnosticar un caso de enfermedad de Wilson, el valor de corte de cobre acumulado en el hígado debe ser de 250 µg/g de tejido hepático seco, >4 µmol/g según estudios realizados por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado en 2012.<sup>8</sup>

Varios pacientes tienen signos de enfermedad hepática y signos de cirrosis, ya sea compensada o descompensada. La presentación puede ser indistinguible de otros problemas hepáticos, como ictericia, malestar general y molestias abdominales. El cobre hepático sigue siendo uno de los principales factores que influyen en el diagnóstico de EW.<sup>9</sup>

Author, Country, [Ref.]	Walshe, UK, [157]	Stremmel <i>et al.</i> , Germany, [39]	Schilsky <i>et al.</i> , USA, [142]	Scott <i>et al.</i> , UK, [158]	Ferenci, Austria, [44]
N with liver disease (out of)	87 (>250)	n.a. (51)	20* (320)	17* (45)	30 (64)
Presenting symptom					
Jaundice, anorexia, vomiting (%)	44	14	15	41	37
Ascites/edema (%)	26	14	50	24	23
Variceal hemorrhage (%)	6		10	6	3
Hemorrhagic diathesis (%)	8				3
Hemolysis (%)	20	10	5		10
Hepatomegaly/splenomegaly (%)	16	49	15	29	17
Acute liver failure (%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	17
Asymptomatic <sup>5</sup> (%)		18	5		23

Tabla 1- Síntomas causados por la enfermedad de Wilson (Asociación europea de estudios del hígado) Disponible en: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(11\)00812-9/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(11)00812-9/fulltext) e 1 2011.

## Anillos de Kayser Fleischer

Los anillos de Kayser Fleischer (anillos de KF) (Fig. 1) son síntomas que se encuentran comúnmente en pacientes con la enfermedad de Wilson. La formación de anillos ocurre por la deposición de cobre sobre la membrana de descenso en la córnea.<sup>10</sup>

Los anillos KF generalmente se usan para identificar si existe un deterioro neurológico evidente por la manifestación de la EW, el examen para la identificación de los anillos KF generalmente se realiza con una lámpara de hendidura y es necesario identificar las primeras etapas de la enfermedad cuando todavía hay poca acumulación de CU en la córnea, con el tratamiento adecuado, se puede notar la desaparición de los anillos KF. Los anillos KF no solo son característicos de la enfermedad de Wilson, sino que también se observan en otros trastornos, como la colestasis neonatal. Si se acompaña de manifestaciones hepáticas y neurológicas, entre otros signos de manifestación de la EW, es casi un aval para el diagnóstico de dicha enfermedad.<sup>13</sup>

Los anillos de Kayser-Fleischer (fig. 1) son síntomas comúnmente encontrados en pacientes con enfermedad de Wilson, los cuales pueden o no mostrar una reducción en su manifestación a medida que avanza el tratamiento.<sup>11</sup> La formación de anillos ocurre por depósito de cobre en la membrana descendente de la córnea.<sup>10</sup>

Una variante diferente de acumulación de cobre en la membrana de Descemet del ojo se llama catarata de girasol, una característica que se encuentra con menos frecuencia

en pacientes con enfermedad de Wilson y que no se considera un hallazgo patognomónico de la enfermedad.<sup>14</sup>

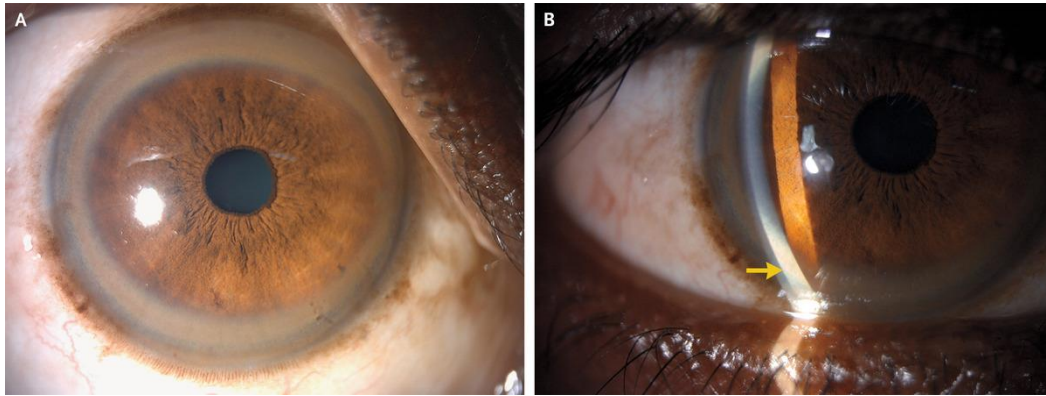


Imagen 01 – Ojos con Anillos de Kayser-Fleischer, cortesía Atanu Chandra y Moni S., disponible en <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMicm2103029>

### Manifestaciones Neurológicas

Las manifestaciones neurológicas son variadas y normalmente no presentan un patrón diagnóstico, pueden ser cualquier tipo de manifestación neurológica. Una amplia gama de inicios de síntomas neurológicos varía, pero en promedio comienzan a manifestarse alrededor de los 15 a 21 años. Las manifestaciones clínicas neurológicas de la enfermedad de Wilson pueden presentar: temblor, disartria, distonía, pseudoesclerótica o Parkinson. (Enfermedad de Wilson neurológica). Hay afectación de ganglios, base, tálamo, tronco encefálico basal y la imagen de cara de panda suele encontrarse en las resonancias magnéticas realizadas en pacientes con enfermedad de Wilson.<sup>15</sup>

Los anillos de Kayser-Fleischer no siempre son un signo de la manifestación neurológica de la EW. En un estudio realizado en 2012, el resultado fue que la ausencia de los anillos de Kayser Fleischer puede considerarse una manifestación neurológica sin acumulación brusca de cobre.<sup>16</sup>

### Diagnóstico

La enfermedad de Wilson puede manifestarse a cualquier edad, sin embargo, suele aparecer entre los 5 y 35 años. La manifestación más evidente de la enfermedad de Wilson es la cirrosis hepática, con afectación neurológica y acompañada de anillos de Kayser Fleischer que están presentes en casi todos los casos de la enfermedad.

Los síntomas neurológicos no son específicos, el individuo puede presentar temblor, ataxia, distonía, entre otros. Los síntomas hepáticos suelen preceder a una manifestación neurológica y pueden ser un signo de enfermedad.

La enfermedad de Wilson no es una enfermedad de fácil diagnóstico, requiere un conjunto de varias características patognomónicas para llegar a un resultado concluyente. La mayoría de las veces, la enfermedad hepatolenticular se camufla en relación con síntomas similares a otras enfermedades, pero algunos aspectos específicos no escapan a la diferenciación del metabolismo anormal del cobre o los síntomas oculares de la enfermedad. El nivel sérico de ceruloplasmina, como un valor inferior a 20 mg/dl, puede ser un gran indicador de la enfermedad de Wilson, ya que la proteína plasmática de unión al cobre con más del 90% del cobre unido a la enfermedad.<sup>10</sup>

Un diagnóstico positivo para la enfermedad de Wilson generalmente se da mediante el siguiente conjunto de pruebas: un nivel bajo de ceruloplasmina sérica, presencia de los anillos de Kayser Fleischer que se identifican mejor mediante una prueba con lámpara de hendidura, un dispositivo portátil y un análisis de orina de 24 horas para determinar si se



obtienen los niveles de cobre excretados, en casos dudosos se puede ordenar una biopsia hepática.<sup>27</sup>

### **Tratamiento**

Para un buen tratamiento de la EW es importante el inicio temprano, no ingerir alimentos ricos en cobre es una de las partes importantes del tratamiento adecuado, generalmente acompañado de tratamientos con fármacos como el zinc que reduce la absorción de sodio y está indicado para individuos en etapa temprana. Estadios asintomáticos de la enfermedad de Wilson, y otros quelantes como D-penicilamina, trientina, tetratiomolibdato y dimecrapol.<sup>11 12</sup>

Desde el momento en que se obtiene un diagnóstico positivo para la enfermedad de Wilson, es importante mantener un acompañamiento con el paciente por un mínimo de seis meses, o hasta menos para obtener informaciones sobre la evolución del tratamiento, aún se puede administrar la prueba de orina con más frecuencia si existen preocupaciones sobre el nivel de ceruloplasmina sérica del paciente.<sup>13</sup>

### **Materiales y métodos**

Para una revisión sistémica de la literatura han sido utilizados como método de investigación las siguientes fuentes de información: Clinicaltrial.gov, biblioteca Cochrane, BVS (Biblioteca Virtual de Salud), Pubmed. Se utilizaron criterios de búsqueda para encontrar investigaciones más recientes sobre este tema. En resumen, un total de siete estudios resultaron relevantes para citación y contribución al desarrollo de la investigación.

La búsqueda sistémica ha sido encontrar las investigaciones más relevantes para la síntesis de la revisión bibliográfica. El requisito previo para la definición fue la manifestación de los anillos de Kayser Fleischer en pacientes con enfermedad de Wilson, con foco en estudios recientes.

### **Resultados y Discusión**

En el 100% de los 7 estudios analizados para llegar a un patrón aproximado, el resultado fue que los anillos de Kayser Fleischer no son exclusivos de la enfermedad de Wilson, sino que se manifiestan con frecuencia en la mayoría de los casos de la enfermedad. Es importante que el profesional del área tenga un análisis más específico y rápido del paciente, también es sumamente importante un tratamiento para contener la enfermedad. Los anillos de Kayser Fleischer son importantes para orientar al especialista en el área, pero es relevante recordar que no debe basarse solo en esta característica para delimitar un diagnóstico concluyente.

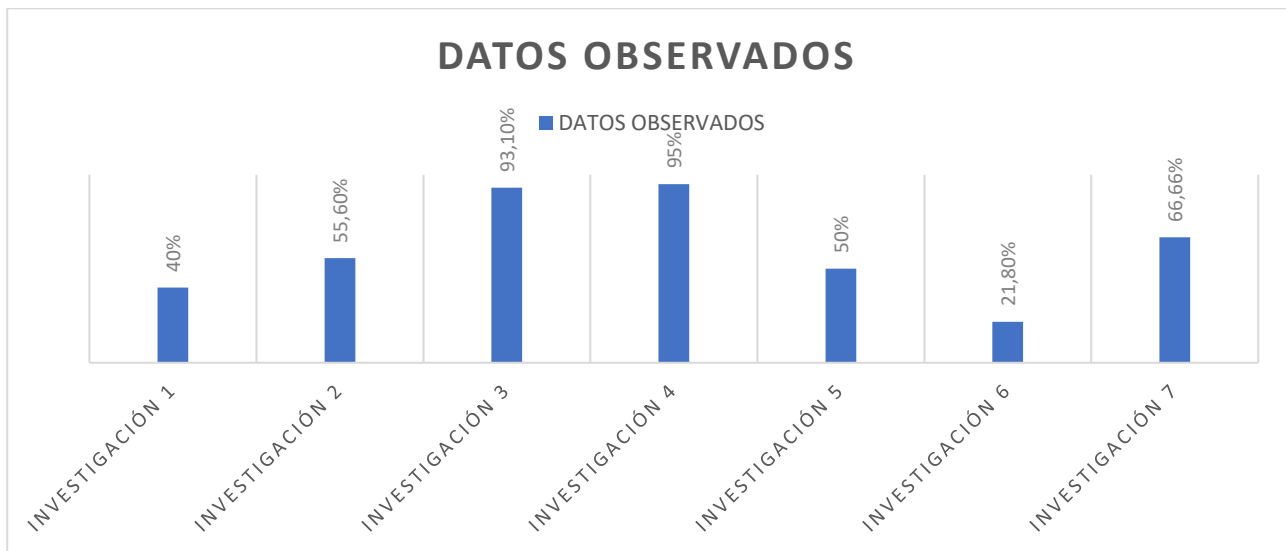


Tabla 1 : Datos observados en la investigación y presencia de los anillos de KF. Producción propia

## Conclusión

Con el objetivo de presentar avances en el área del diagnóstico de la enfermedad de Wilson, y consecuentemente avanzar en el diagnóstico precoz para una terapéutica efectiva, se concluye que los anillos de Kayser Fleischer no son un síntoma específico de la enfermedad de Wilson y, además no se manifiestan en todos los casos de la enfermedad, pero son un signo oftalmológico importante para el prediagnóstico de la enfermedad por lo que no se puede rechazar la posibilidad del paciente estar padeciendo de la enfermedad de Wilson en situaciones donde se observan los anillos de Kayser Fleischer (KF).

El diagnóstico por anillos de KF es fundamental para el diagnóstico de la Enfermedad de Wilson, antes de iniciar el trabajo se suponía que los anillos de KF estarían presentes en situaciones claras de pacientes con dicha enfermedad, luego de revisar la literatura se obtiene un resultado levemente contrario, los anillos si pueden estar presentes en los afectados por la mencionada enfermedad, sin embargo, no es una característica presente en todos, es importante recalcar que el profesional de la salud especialista que realiza el seguimiento del individuo con enfermedad de Wilson no debe basarse únicamente en el diagnóstico ocular. Los anillos de Kayser Fleischer deben acompañarse de los síntomas típicos de la enfermedad y, otras pruebas invasivas, o no, deben realizarse para un diagnóstico y tratamiento más precisos, evaluación del cobre en el organismo, así como exámenes genéticos que identifiquen los genes, son medios auxiliares esenciales.

Existía un patrón general en el que los anillos no son característicos solo de la enfermedad de Wilson, pero basarnos solo en estudios realizados no nos da una visión concluyente del tema, se debe realizar investigación de campo en conjunto con estudios ya realizados para tener más informaciones sobre este tema tan amplio.

**Referencias**

- (1)- (Wilson disease) Anna Członkowska<sup>1,2\*</sup>, Tomasz Litwin<sup>1</sup>, Petr Dusek<sup>3</sup>, Peter Ferenci<sup>4</sup>, Svetlana Lutsenko<sup>5</sup>, Valentina Medici<sup>6</sup>, Janusz K. Rybakowski<sup>7</sup>, Karl Heinz Weiss<sup>8</sup> and Michael L. Schilsky
- (2)-Pierson, H., Yang, H., & Lutsenko, S. (2019). Transporte de cobre e doenças: o que podemos aprender com os organoides?. *Revisão anual de nutrição*, 39, 75-94. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-082018-124242>
- (3)- Jayakanthan S, Braiterman LT, Hasan NM, Unger VM, Lutsenko S. Human copper transporter ATP7B (Wilson disease protein) forms stable dimers in vitro and in cells. *J Biol Chem*. 2017 Nov 17;292(46):18760-18774. doi: 10.1074/jbc.M117.807263. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28842499; PMCID: PMC5704462.
- (4)-Socha P, Janczyk W, Dhawan A, Baumann U, D'Antiga L, Tanner S, Iorio R, Vajro P, Houwen R, Fischler B, Dezsofi A, Hadzic N, Hierro L, Jahnel J, McLin V, Nobili V, Smets F, Verkade HJ, Debray D. Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Feb;66(2):334-344. doi: 10.1097/MPG.0000000000001787. PMID: 29341979.
- (5)-Trumbo P, Yates AA, Schlicker S, Poos M. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *J Am Diet Assoc*. 2001 Mar;101(3):294-301.
- (6)- Członkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, Rybakowski JK, Weiss KH, Schilsky ML. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Sep 6;4(1):21. doi: 10.1038/s41572-018-0018-3. PMID: 30190489; PMCID: PMC6416051.
- (7)-Sandahl TD, Laursen TL, Munk DE, Vilstrup H, Weiss KH, Ott P. The Prevalence of Wilson's Disease: An Update. *Hepatology*. 2020 Feb;71(2):722-732. doi: 10.1002/hep.30911. Epub 2020 Jan 31. PMID: 31449670.
- (8)- Gromadzka G, Schmidt HH, Genschel J, Bochow B, Rodo M, Tarnacka B, Litwin T, Chabik G, Członkowska A. Frameshift and nonsense mutations in the gene for ATPase7B are associated with severe impairment of copper metabolism and with an early clinical manifestation of Wilson's disease. *Clin Genet*. 2005 Dec;68(6):524-32. doi: 10.1111/j.1399-0004.2005.00528.x. PMID: 16283883.
- (9)- Ferenci, P., Członkowska, A., Stremmel, W., Houwen, R., Rosenberg, W., Schilsky, M., Jansen, P., Moradpour, D., & Gitlin, J. (2012). EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *Journal of Hepatology*, 56(3), 671–685. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.11.007>
- (10)- Schroeder SM, Matsukuma KE, Medici V. Wilson disease and the differential diagnosis of its hepatic manifestations: a narrative review of clinical, laboratory, and liver histological features. *Ann Transl Med*. 2021 Sep;9(17):1394. doi: 10.21037/atm-21-2264. PMID: 34733946; PMCID: PMC8506558.
- (11)-Hedera P. Wilson's disease: A master of disguise. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Feb;59:140-145. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.02.016. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30797706.
- (12)- Wiggelinkhuizen M, Tilanus ME, Bollen CW, Houwen RH. Systematic review: clinical efficacy of chelator agents and zinc in the initial treatment of Wilson disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 May 1;29(9):947-58. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.03959.x. PMID: 19210288.
- (13)- Liu J, Luan J, Zhou X, Cui Y, Han J. Epidemiology, diagnosis, and treatment of Wilson's disease. *Intractable Rare Dis Res*. 2017 Nov;6(4):249-255. doi: 10.5582/irdr.2017.01057. PMID: 29259852; PMCID: PMC5735277.
- (14)-Cleymaet S, Nagayoshi K, Gettings E, Faden J. A review and update on the diagnosis and treatment of neuropsychiatric Wilson disease. *Expert Rev Neurother*. 2019



- Nov;19(11):1117-1126. doi: 10.1080/14737175.2019.1645009. Epub 2019 Jul 25. PMID: 31314605.
- (15)-Sarapura-Castro E, Ramírez-Quiñones J, Cornejo-Olivas M. Panda with "bright eyes": a rare sign in Wilson disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2020 Jun 29;78(8):525. doi: 10.1590/0004-282X20200036. PMID: 32627810.)
- (16)-Youn J, Kim JS, Kim HT, Lee JY, Lee PH, Ki CS, Cho JW. Characteristics of neurological Wilson's disease without Kayser-Fleischer ring. *J Neurol Sci.* 2012 Dec 15;323(1-2):183-6. doi: 10.1016/j.jns.2012.09.013. Epub 2012 Oct 5. PMID: 23043908.
- (17)-. Dzieżyc-Jaworska, K., Litwin, T., & Członkowska, A. (2019). Clinical manifestations of Wilson disease in organs other than the liver and brain. *Annals of Translational Medicine*, 7(S2), S62–S62. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.03.30>
- (18)- Pandey N, John S. Kayser-Fleischer Ring. 2022 Jan 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 29083643.
- (19)-Esmaeli B, Burnstine MA, Martonyi CL, Sugar A, Johnson V, Brewer GJ. Regressão dos anéis de Kayser-Fleischer durante a terapia oral com zinco: correlação com manifestações sistêmicas da doença de Wilson. *Córnea* 1996; 15(6): 582-588.
- (20)-Rathi A, Takkar B, Gaur N, Maharana PK. Optical coherence tomography of the Kayser-Fleischer ring: an ancillary diagnostic tool for Wilson's disease in children. *BMJ Case Rep.* 2017 May 5;2017:bcr2017220007. doi: 10.1136/bcr-2017-220007. PMID: 28476917; PMCID: PMC5614143.
- (21)-Youn J, Kim JS, Kim HT, Lee JY, Lee PH, Ki CS, Cho JW. Characteristics of neurological Wilson's disease without Kayser-Fleischer ring. *J Neurol Sci.* 2012 Dec 15;323(1-2):183-6. doi: 10.1016/j.jns.2012.09.013. Epub 2012 Oct 5. PMID: 23043908.
- (22)-Choudhury N, Quraishi SB, Atiqullah A, Khan MSI, Al Mahtab M, Akbar SM. High Prevalence of Wilson's Diseases with Low Prevalence of Kayser-Fleischer Rings among Patients with Cryptogenic Chronic Liver Diseases in Bangladesh. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2019 Jul-Dec;9(2):67-70. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1299. PMID: 32117693; PMCID: PMC7047311.
- (23)-Fleming CR, Dickson ER, Wahner HW, Hollenhorst RW, McCall JT. Anéis corneanos pigmentados na doença hepática não-Wilsoniana. *Anais de medicina interna* 1977; 86(3): 285-288.
- (24)-Stremmel, W., Meyerrose, K.-W., Niederau, C., Hefter, H., Kreuzpaintner, G., & Strohmeyer, G. (1991). *Wilson Disease: Clinical Presentation, Treatment, and Survival*. <http://annals.org/pdfaccess.ashx?url=/data/journals/aim/19737/>
- (25)-Kleine, R. T., Mendes, R., Pugliese, R., Miura, I., Danesi, V., & Porta, G. (2012). Wilson's disease: An analysis of 28 Brazilian children. *Clinics*, 67(3), 231–235. [https://doi.org/10.6061/clinics/2012\(03\)05](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(03)05)
- (26)- Andrade Sócio, S., Ferreira, A. R., Druve, E., Fagundes, T., Leitão, M., Roquete, V., Rocha Pimenta, J., De, L., Campos, F., & Penna, F. J. (n.d.). *Wilson's disease in children and adolescents: diagnosis and treatment Doença de Wilson em crianças e adolescentes: diagnóstico e tratamento*.
- (27) Bem, R. S., Muzzillo, D. A., Deguti, M. M., Barbosa, E. R., Werneck, L. C., & Teive, H. A. G. (2011). Wilson's disease in southern Brazil: A 40-year follow-up study. *Clinics*, 66(3), 411–416. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322011000300008>
- (28)-Paola, Y., Herrera, E., Manuel Muñoz Ruiz, L., Carlos, J., & Gutiérrez, R. (n.d.). *Enfermedad de Wilson: revisión del tema (13) Godoi GCS. A cobertura sobre saúde relativa à infância e à adolescência: uma análise comparativa do material veiculado por 50 jornais brasileiros.* In: Santos, A. Caderno mídia e saúde pública. Belo Horizonte: Escola de Saúde Pública/FUNED; 2006.

(29)-Nagral A, Sarma MS, Matthai J, Kukkle PL, Devarbhavi H, Sinha S, Alam S, Bavdekar A, Dhiman RK, Eapen CE, Goyal V, Mohan N, Kandadai RM, Sathiyasekaran M, Poddar U, Sibal A, Sankaranarayanan S, Srivastava A, Thapa BR, Wadia PM, Yachha SK, Dhawan A. Wilson's Disease: Clinical Practice Guidelines of the Indian National Association for Study of the Liver, the Indian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, and the Movement Disorders Society of India. *J Clin Exp Hepatol*. 2019 Jan-Feb;9(1):74-98. doi: 10.1016/j.jceh.2018.08.009. Epub 2018 Sep 3. Erratum in: *J Clin Exp Hepatol*. 2020 Jan-Feb;10(1):99. PMID: 30765941; PMCID: PMC6363961.

(30)-Langwińska-Wośko E, Litwin T, Dzieżyc K, Członkowska A. The sunflower cataract in Wilson's disease: pathognomonic sign or rare finding? *Acta Neurol Belg*. 2016 Sep;116(3):325-8. doi: 10.1007/s13760-015-0566-1. Epub 2015 Nov 17. PMID: 26577266; PMCID: PMC4989003.

(31)- Nguyen Thi Mai Huong, Nguyen Pham Anh Hoa, Ngo Diem Ngoc, Nguyen Thi Phuong Mai, Pham Hai Yen, Hoàng Thị Vân Anh, Giang Hoa, Tran Minh Dien. (2022) Mutation spectrum of ATP7B gene in pediatric patients with Wilson disease in Vietnam. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 31, 100861.

(32)- Feoktistova Victorava Liudmila, Clark Feoktistova Yulia. El metabolismo del cobre. Sus consecuencias para la salud humana. *Medisur* [Internet]. 2018 ; 16( 4 ): 579-587. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-897X2018000400013&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2018000400013&lng=es).

- ⊙ El trabajo no recibió financiamiento.
- ⊙ Los autores declaran no tener conflictos de interés.
- ⊙ Correspondencias pueden encaminarse al correo electrónico del autor o del equipo editorial