

¹Laura Elena Campos-Campos,
²Vanessa Pérez-Torres,
¹Astrid Villavicencio-Torres,
²Mario González-Vite

Hallazgos oculares en niños con mucopolisacaridosis

¹Servicio de Oftalmología Pediátrica
²Servicio de Medicina Interna Pediátrica

Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Laura Elena Campos-Campos
Correo electrónico: laura.camposc@imss.gob.mx

Resumen

Objetivo: describir los hallazgos oculares en niños con mucopolisacaridosis, en un servicio de oftalmología pediátrica, de marzo de 2009 a marzo de 2010.

Métodos: estudio clínico, descriptivo, retrospectivo, transversal y observacional, de pacientes menores de 16 años de edad con diagnóstico de mucopolisacaridosis, atendidos en un hospital general. Las variables analizadas fueron la edad, el sexo, el ojo afectado, la agudeza visual, los hallazgos oculares y el tipo de mucopolisacaridosis.

Resultados: de 11 pacientes con mucopolisacaridosis, nueve hombres y una mujer (90.9 %) cumplieron con los criterios de inclusión. La edad promedio fue de 5.5 ± 2.8 años. En 60 % de los pacientes se observaron hallazgos oculares en ambos ojos y en 10 %, de forma unilateral; el más frecuente fue la opacidad corneal (70 %), bilateral en 85.7 % y monocular en 14.3 %. La mucopolisacaridosis tipo 1 (Hurler) fue en la que se presentaron hallazgos oculares con mayor frecuencia (40 %).

Conclusiones: los hallazgos oculares asociados con mucopolisacaridosis tienen repercusión visual. Es importante estudiarlos para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave

mucopolisacaridosis
anomalías del ojo
visión ocular

Summary

Objective: to describe the ocular findings in children with mucopolysaccharidosis at the Ophthalmology department.

Methods: clinical, descriptive, retrospective, transversal, and observational study was done. The cohort included patients under 16 years old, treated at the *Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza*, with diagnosis of mucopolysaccharidosis. The variables were age, gender, damaged eye, visual acuity, ocular findings, type of mucopolysaccharidosis.

Results: there were 11 patients with mucopolysaccharidosis, 10 of them (90.9 %) full filled the inclusion criteria; nine were men. Mean age was 5.5 ± 2.8 years. There were ocular findings in both eyes in 60 % of the patients, 10 % of them in just one eye. The most frequent finding was corneal opacity (70 %), bilateral in 85.7 %, and in a single eye in 14.3 %. The ocular findings (40 %) were common in mucopolysaccharidosis type I.

Conclusions: there is visual sequels secondary to mucopolysaccharidosis. It is important to study the ocular disorders in order to treat it timely and give to patients the immediate rehabilitation to improve the quality of life.

Key words

mucopolysaccharidosis
eye abnormalities
vision, ocular

Las mucopolisacaridosis son enfermedades que pertenecen al grupo de trastornos por depósito lisosomal, entidades genéticas hereditarias en las que existe una deficiencia de alguna enzima lisosomal o de ciertas proteínas transportadoras de la membrana del lisosoma que están encargadas de la degradación de lípidos u otras moléculas. Como consecuencia de esta deficiencia, se genera un depósito intralisosomal de moléculas complejas que desencadena graves y progresivas alteraciones orgánicas y funcionales en todos los ór-

ganos afectados. En total, constituyen una familia de 40 enfermedades genéticas; cada una afecta a menos de 10 000 personas mundialmente.¹ Cuatro de las enfermedades lisosomales más frecuentes y para las cuales actualmente se dispone de tratamiento son las enfermedades de Fabry, de Gaucher, de Pompe y la mucopolisacaridosis.¹⁻⁹

La mucopolisacaridosis constituyen un grupo de enfermedades causadas por deficiencia de las enzimas lisosomales que se encargan del catabolismo de los mucopolisacáridos,

también llamados glucosaminoglicanos. Los mucopolisacáridos de importancia clínica y fisiológica para el ser humano son el ácido hialurónico, el dermatán sulfato, el condroitín sulfato, la heparina, el heparán sulfato y el queratán sulfato. Entre las funciones principales que estos mucopolisacáridos cumplen en el ojo se encuentran mantener la transparencia corneal y formar parte estructural de la esclera y el humor vítreo.¹⁰

La mucopolisacaridosis tipo 1 (MPS-I) es un trastorno sistémico de depósito lisosomal causado por la deficiencia de la enzima α -L-iduronidasa, la cual ocasiona la acumulación de sustratos complejos de glucosaminoglicanos en una amplia variedad de tejidos. Existen tres formas de presentación de este trastorno: síndrome de Hurler (severo), Hurler-Scheie (intermedio) y Scheie (leve).^{1,11-13} Las manifestaciones clínicas características de la enfermedad son facies tosca, hirsutismo, labios gruesos, macrocefalia, nariz ancha con puente deprimido, anteversión de narinas y diferentes grados de distosis múltiple. Dependiendo de la variedad, también provocan trastornos del comportamiento y diferente grado de afectación en corazón, huesos, articulaciones, crecimiento visceral, principalmente hígado y bazo, así como en el sistema nervioso central, vías respiratorias y ojos. Las principales manifestaciones oftalmológicas, además de opacidad corneal y pérdida profunda de la visión secundaria, son ceguera nocturna y pérdida de la visión periférica, como resultado de la degeneración retiniana.¹⁴ En el síndrome de Scheie, es raro que se presente papiledema y atrofia óptica, pero se ha descrito edema macular.¹⁵ En un estudio realizado en 29 pacientes con MPS-I, en la unidad de genética del *Royal Manchester Children's Hospital*, 28 % de los pacientes presentó opacidad corneal como primer síntoma, seguida de pérdida visual. En más de la mitad de los pacientes, el inicio de los síntomas ocurrió en los primeros dos años de vida.¹⁶

Actualmente, la terapia de reemplazo enzimático con α -L-iduronidasa recombinante humana es una alternativa viable para el manejo de la MPS-I.

En un estudio que tuvo un seguimiento de seis años en 10 pacientes con MPS-I tratados con terapia de reemplazo con laronidasa, realizado en el *Medical Center Harbor-UCLA*, Torrance, CA, en Estados Unidos, cuatro pacientes no tuvieron deterioro visual significativo; un paciente presentó incremento de cataratas en ambos ojos y su agudeza visual se agravó de 20/60 en la línea basal a 20/100 en el sexto año en el ojo derecho y de 20/80 a 20/200 en el ojo izquierdo. El resto de los pacientes no mostró cambios significativos en la agudeza visual. Ninguno de los pacientes tuvo presión intraocular por encima de 20 mm Hg en la línea basal. En los cuatro pacientes a los que se midió la presión intraocular, las lecturas fueron iguales o inferiores a la línea basal. La opacidad corneal, presente en cinco pacientes, osciló desde trazas o mínima hasta leve o moderada en la línea basal. Aunque no se habría podido determinar la evolución natural de este grupo de pacientes si no hubieran

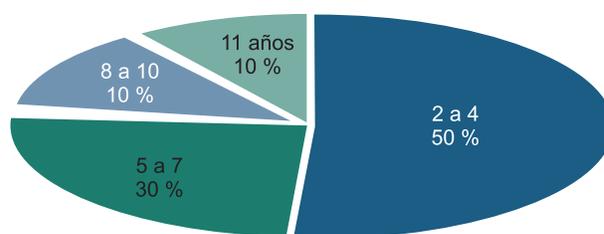


Figura 1 | Distribución por edad en 10 pacientes pediátricos con mucopolisacaridosis

recibido tratamiento, los autores supusieron que las opacidades de la córnea se hubieran agravado a lo largo de un periodo prolongado de aproximadamente seis años.¹³ En otro estudio realizado en 10 pacientes con MPS-I, sometidos a tratamiento con L-iduronidasa por 52 semanas, ocho pacientes con opacidad corneal no presentaron cambio al final del estudio y tuvieron disminución de la fotofobia e irritación conjuntival; un paciente presentó mejoría en su visión de 20/1000 a 20/200.¹²

La mucopolisacaridosis se divide en:

- **MPS-I.** Comprende dos entidades clínicas reconocidas, que se diferencian por la intensidad de los síntomas que afectan al paciente.^{1,17}
- **MPS-III.** Se caracteriza por hiperactividad, comportamiento agresivo, retardo en el desarrollo, cabello grueso, hirsutismo, desórdenes del sueño, hepatomegalia en pacientes jóvenes, pérdida severa de la capacidad auditiva¹⁰ y retinopatía de moderada a severa con degeneración pigmentaria retiniana.¹⁵
- **MPS-IV.** Se presenta en dos formas: una causada por deficiencia de la enzima N-acetilgalactosamina 6 sulfatasa (MPS-IVA) y otra por la deficiencia de la enzima B galactosidasa (MPS-IVB).^{10,18}
- **MPS-VI.** En los pacientes con este tipo de mucopolisacaridosis, el crecimiento puede ser normal hasta los seis años de edad, pero después se detiene progresivamente alcanzando una estatura máxima de 110 a 140 cm, en pacientes severamente afectados. Asimismo, los afectados con esta enfermedad mueren comúnmente durante la adultez temprana.^{10,19} En 50 % de los pacientes se halló hipertensión ocular y glaucoma.²⁰
- **MPS-VII.** La variante severa se caracteriza por *hidrops fetal*, disostosis múltiple, dismorfias, retardo motor y del desarrollo, opacidad corneal y hallazgos clínicos y patológicos de una enfermedad lisosomal.¹⁰
- **MPS-IX.** Es producida por deficiencia de la enzima hialuronidasa, encargada del catabolismo lisosomal del ácido hialurónico. Se cree que los problemas óseos manifestados por los pacientes con esta enfermedad son ocasionados

Cuadro I | Hallazgos oculares en 10 pacientes con mucopolisacaridosis

Hallazgos oculares	Ambos ojos		Ojo derecho		Ojo izquierdo		Total
	n	%	n	%	n	%	
Proptosis	2	20	0	0	1	10	3
Estrabismo	1	10	0	0	0	0	1
Opacidad corneal	6	60	0	0	1	10	7
Adelgazamiento corneal	0	0	1	10	0	0	1
Opacidad del cristalino	0	0	0	0	0	0	0
Aumento presión intraocular	1	10	0	0	0	0	1
Degeneración retiniana	0	0	0	0	0	0	0
Úlcera corneal	1	10	0	0	0	0	1
<i>Nistagmus</i>	1	10	0	0	0	0	1
Papila pálida	1	10	0	0	0	0	1

nados por la incapacidad de degradar normalmente el ácido hialurónico, que se encuentra en altas concentraciones en el cartilago y en el líquido sinovial.¹⁰

Métodos

Las mucopolisacaridosis pueden ser consideradas patologías emergentes, ya que la identificación de sus rasgos clínicos es reciente y todavía se encuentran en investigación muchos aspectos de la enfermedad, incluyendo la afección oftalmológica. Actualmente, se cuenta con tratamiento de reemplazo enzimático y, aunque su efecto a largo plazo aún no se conoce, se espera que limite el daño y, en consecuencia, mejore la esperanza y calidad de vida de los pacientes afectados.

En el Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza, se inició la detección y atención de pacientes con mucopolisacaridosis, quienes, como parte integral de su atención, son valorados oftalmológicamente. Describir las alteraciones oculares y la repercusión visual es importante

para conocer las necesidades de atención y rehabilitación visual de estos pacientes.

El objetivo general de esta investigación fue describir los hallazgos oculares en niños de 0 a 16 años, de uno u otro sexo, con diagnóstico de mucopolisacaridosis, atendidos entre marzo de 2009 y marzo de 2010 en el hospital referido. Como objetivos específicos se tuvieron los siguientes:

- Describir en qué tipo de mucopolisacaridosis se identifican cambios oculares más frecuentemente.
- Identificar el grupo etario y el sexo más afectados.
- Conocer si las alteraciones oculares se presentan con la misma gravedad en ambos ojos.
- Relacionar los hallazgos oculares presentes en mucopolisacaridosis con el grado de afectación visual.

Los pacientes fueron referidos a revisión al servicio de oftalmología pediátrica. El único criterio de exclusión fue que el expediente no fuera localizado, estuviera incompleto o ilegible.

Cuadro II | Hallazgos oculares en cada tipo de mucopolisacaridosis

	I Hurler (n = 4)	II Hunter (n = 1)	VI Maroteaux-Lamy (n = 1)	No específica (n = 1)
Opacidad corneal	4	1	1	1
Proptosis	2	1		
Adelgazamiento corneal	1			
Estrabismo	1			
Aumento presión intraocular		1		
Úlcera corneal	1			
<i>Nistagmus</i>	1			
Papila pálida		1		

Cuadro III | Afección visual relacionada con anomalía ocular en 10 pacientes con mucopolisacaridosis

Trastorno ocular	Percibe luz		Sigue objetos		Agudeza visual									
					20/470		20/200		20/89		20/70		20/40	
	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI
Opacidad corneal	1	2	2	2	1		1		1		1		1	1
Proptosis	1	2	1	1	1									
Adelgazamiento corneal			1											
Estrabismo							1				1			
Aumento presión intraocular	1				1									
Úlcera corneal			1	1										
<i>Nistagmus</i>	1	1												
Papila pálida	1				1									

OD = ojo derecho, OI = ojo izquierdo

Las variables del estudio fueron:

- *Edad*: en años y meses.
- *Sexo*: masculino y femenino.
- *Ojo afectado*: ojo derecho, ojo izquierdo, ambos ojos o ningún ojo. La escala fue nominal.
- *Agudeza visual*: registrada en el expediente, con corrección óptica para cada ojo. Las categorías fueron 20/20, 20/25, 20/30, 20/40, 20/60, 20/80, 20/100, 20/200, 20/400, cuenta dedos, percibe luz, no percibe luz, y sin registro.
- *Método de toma de agudeza visual*: cartilla de Snellen, cartilla HOTV, cartillas de Teller, otros métodos y sin registro.
- *Hallazgos oculares*: anormalidades en el ojo relacionadas con mucopolisacaridosis como ptosis, estrabismo, opacidad corneal, adelgazamiento corneal, opacidad del cristalino, aumento de la presión intraocular, degeneración retiniana y otros.
- *Tipo de mucopolisacaridosis*: tipo 1 (síndrome de Hurler), tipo 2 (síndrome de Hunter), tipo 3 (Sanfilippo), tipo 4 (síndrome de Morquio), tipo 6 (síndrome de Maroteaux-Lamy), tipo 7 (síndrome de Sly) y tipo 9.

Resultados

Se encontraron 11 pacientes con diagnóstico confirmado por el servicio de genética, 10 (90.9 %) de los cuales cumplieron con los criterios de inclusión y uno (9.1 %) no contaba con valoración oftalmológica, debido a la inasistencia a sus citas. De los 10 pacientes incluidos en el estudio, nueve (90 %) fueron hombres y una (10 %) mujer, con una relación de 9:1 hombre: mujer.

La edad promedio fue de 5.5 años, con una desviación estándar de 2.8, rango de 2 a 11 años, moda de 3, 4 y 7 años, con una mediana de 4.5 años. El único paciente del sexo feme-

nino tenía cinco años al momento del estudio. La edad promedio de los pacientes masculinos fue de 5.6 años, con una desviación estándar de 2.8. La distribución por grupo etario se observa en la figura 1.

Por otra parte, 60 % de los pacientes presentó hallazgos oculares en ambos ojos (cinco hombres y una mujer), 10 % de forma unilateral (un hombre) y 30 % no presentó hallazgos oculares (tres hombres).

La edad promedio de los tres pacientes sin afección ocular fue de 3.6 años, todos eran hombres. A los tres se les midió agudeza visual mediante las cartillas de Teller, con un resultado en ambos ojos de 20/63, 20/89 y 20/2700, respectivamente. Dos de ellos presentaron agudeza visual normal para la edad; dos tuvieron mucopolisacaridosis tipo 2 y el tercero, tipo 3B.

El hallazgo más frecuente fue la opacidad corneal, la cual se presentó en los siete pacientes con alteración ocular (100 %). De estos, la presentación fue bilateral en seis (85.7 %) y monocular en uno (14.3 %). La proptosis siguió en frecuencia y se presentó en tres pacientes (30 %): en dos de forma bilateral (66 %) y en uno (33 %) de forma monocular. El resto de los hallazgos oculares se muestran en el cuadro I.

El tipo de mucopolisacaridosis con mayor frecuencia de hallazgos oculares fue el tipo 1 (Hurler), con 40 %; seguido por el tipo 2 (Hunter) y el tipo 6 (Maroteaux-Lamy), ambos con 10 %. En el cuadro II se muestran los hallazgos oculares encontrados en cada tipo de mucopolisacaridosis.

El grupo etario más afectado en el ámbito ocular fue el de cinco a siete años. Asimismo, 60 % de los pacientes con hallazgos oculares bilaterales presentaron las alteraciones con la misma gravedad en ambos ojos. En el cuadro III se muestra la agudeza visual de los pacientes con la alteración encontrada.

La opacidad corneal fue el único hallazgo (dos de manera binocular y una monocular) en tres pacientes, quienes tuvieron una agudeza visual de "sigue objetos". El paciente de tres años no cooperó en la lectura de las cartillas de Teller; el

paciente de siete años tuvo una agudeza visual de 20/40, medida con cartilla de HOTV; la agudeza visual del paciente de dos años fue de 20/89, medida con cartillas de Teller. Los anteriores resultados indican que la agudeza de acuerdo con la edad fue normal en dos pacientes.

En dos de los cuatro pacientes que además de la opacidad corneal presentaban otra alteración ocular (úlceras corneales bilaterales y proptosis izquierda en uno; *nistagmus* y proptosis bilateral en el otro), la agudeza visual fue medida de forma subjetiva a pesar de la edad (siete y 11 años), debido a la poca cooperación por retraso psicomotor. La agudeza visual fue de sígüe objetos y percepción de luz, respectivamente, con resultados muy malos para las edades respectivas. En los otros dos pacientes (de cinco y nueve años) se encontraron otras alteraciones oculares además de la opacidad corneal: estrabismo en uno y proptosis, papila pálida y aumento de la presión intraocular en el otro. Los dos cooperaron con la lectura de las cartillas de HOTV y Teller, respectivamente; en el primero, la agudeza visual fue de 20/200 en el ojo derecho y de 20/70 en el ojo izquierdo; en el segundo, de 20/470 en el ojo derecho y de percepción de luz en el ojo izquierdo. En ambos la visión fue mala para la edad.

Discusión

Aunque en la literatura revisada no se menciona cuál es el sexo más afectado, en este estudio se encontró que el masculino predominó de forma importante.

Suresh Vijay y Ed Wraith¹⁶ describen que los hallazgos oculares se presentan en las dos primeras décadas de la vida. En la presente revisión transversal de 10 pacientes, la edad comprendió un rango de dos a 11 años de edad y no se encontraron hallazgos oculares en los pacientes de tres a cuatro años y promedio de 3.6 años, mientras que en el grupo de dos a 11 años y promedio de 6.4 años se identificó por lo menos una alteración ocular.

El hallazgo ocular más frecuente fue la opacidad corneal, lo cual coincide con lo descrito en la literatura, ya que todos los pacientes con algún tipo de hallazgo ocular presentaron opacidad corneal. En contraste, la opacidad corneal fue el único hallazgo en tres pacientes, quienes tuvieron una agudeza visual normal para la edad.

En los cuatro pacientes que además de la opacidad corneal presentaron otra alteración ocular, la agudeza visual de acuerdo con la edad fue mala en dos y muy mala en dos.

Los hallazgos oculares estuvieron mayormente asociados con la MPS-I, lo cual coincide con la mayoría de los informes sobre el tema. Se encontraron otros hallazgos menos frecuentes como la palidez de papila e hipertensión ocular, que ya habían sido reportados por otros autores. A pesar de que el *nistagmus* no fue referido en los artículos revisados, un niño de nuestra muestra lo presentó, probablemente secundario a una mala visión, pues el paciente tenía opacidad corneal y agudeza visual de percepción de luz en ambos ojos.

Conclusiones

- La edad promedio de los pacientes enviados con diagnóstico de mucopolisacaridosis fue de 5.5 años de edad; 70 % ya presentaba algún hallazgo oftalmológico secundario a la enfermedad.
- La afección ocular más frecuente fue la opacidad corneal.
- Los hallazgos oculares se presentan con la misma gravedad en ambos ojos.
- La asociación de otros hallazgos oculares con la opacidad corneal estuvo acompañada de mala visión.
- La mucopolisacaridosis tipo I (Hurler) se asoció más frecuentemente con anomalías oculares.
- Es sumamente importante que se siga estudiando la afectación ocular de esta enfermedad, ya que esto permitirá tratarla de manera oportuna y proporcionar la rehabilitación necesaria, lo cual mejorará la calidad de vida del paciente.

Referencias

1. Sanjurjo-Crespo P, Aldámiz-Echeverría L, Baldellou-Vázquez A. Síntomas guía de las enfermedades lisosomales. Una orientación para el pediatra general. *Acta Pediatr Esp* 2005; 63(6):243-247.
2. Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Turschner O, et al. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation* 2003;108(11):1299-1301.
3. Hoffmann B, García-de Lorenzo A, Mehta A, Beck M, Widmer U, Ricci R. Effects of enzyme replacement therapy on pain and health related quality of life in patients with Fabry disease. *J Med Genet* 2005;42(3):247-252.
4. Mankin HJ, Rosenthal DI, Xavier R. Gaucher disease. New approaches to an ancient disease. *J Bone Joint Surg* 2001; 83-A(5):748-762.
5. Alentado-Morell N, Escrig-Fernández R, Dalmau-Serra J. Enfermedad de Gaucher tipo I: 10 años de experiencia en el tratamiento enzimático sustitutivo. *Acta Pediatr Esp* 2005;63(9):373-376.
6. Connock M, Burls A, Frew E, Fry-Smith A, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: a systematic review. *Health Technol Assess* 2006;10(24):iii-iv, ix-136.
7. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2006;8(5):267-288.

8. Bembi B, Cerini E, Danesino C, Donati MA, Gasperini S, Morandi L, et al. Diagnosis of glycogenosis type II. *Neurol* 2008;71(23 Suppl 2):S4-S11.
9. van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med* 2010;362(15):1396-1406.
10. Rodríguez SF, Gómez TA. Mucopolisacaridosis. *Salud UIS* 2003;35(3):135-144. Disponible en <http://revistas.uis.edu.co/index.php/revistasaluduis/article/view/716>
11. Sifuentes M, Dorosh R, Hoft R, et al. Estudio de seguimiento de pacientes con MPS I tratados mediante terapia de reemplazo enzimático con laronidasa durante 6 años. *J Inher Metab Dis* 2007;90(2).
12. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, Waber L, Belmont J, Passage M, et al. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med* 2001;344(3):182-188.
13. Amartino H, Barreiro C, Cozzo V, Czomyj L, Drelichman G, et al. Consenso de diagnóstico y tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo I. *Arch Argent Pediatr* 2008;106(4):361-368.
14. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA; International Consensus Panel on Management and Treatment of Mucopolysaccharidosis I. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatr* 2009;123(1):19-29.
15. Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. Mucopolysaccharidoses and the eye. *Surv Ophthalmol* 2006;51(6):1-17.
16. Vijay S, Wraith E. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. *Act Ped* 2005;94(7):872-877.
17. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med* 2006;8(8):465-473.
18. Suárez-Obando F, Zarante-Montoya I. Aspectos clínicos y manejo integral del síndrome de Morquio. *Univers Med* 2007;48(2):166-174. Disponible en <http://redalyc.uaemex.mx/redalyc/pdf/2310/231018666010.pdf>
19. Kottler U, Demir D, Schmidtman I, Beck M, Pitz S. Central corneal thickness in mucopolysaccharidosis II and VI. *Cornea* 2010;29(3):260-262.
20. Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics* 2007;120(2):405-418.