



Subsecretaría de Salud Pública
División de Planificación Sanitaria
Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias
y Salud Basada en Evidencia

INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Condición de Salud: Enfermedades lisosomales cubiertas por la Ley 20.850.

Tecnología Sanitaria Evaluada: Examen genético molecular

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo. Ley N° 20.850. "Ley Ricarte Soto".

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible Enfermedades lisosomales cubiertas por la Ley 20.850. Santiago, MINSAL 2017.
Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.
Fecha 1ª Edición: 2017



ÍNDICE

Enfermedades lisosomales cubiertas por la Ley N° 20.850	4
1. SOLICITUD.....	4
2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA	4
3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS EVALUADAS.....	4
4. RESUMEN EJECUTIVO	5
5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD.....	6
6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES	7
7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS.....	7
8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO.....	8
9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS.....	9
10. ANÁLISIS ECONÓMICO	9
11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES.....	12
12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES	12
13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN	13
14. CONCLUSIÓN	13
REFERENCIAS.....	14

Enfermedades lisosomales cubiertas por la Ley N° 20.850

1. SOLICITUD

Examen genético molecular para enfermedades lisosomales cubiertas por la Ley N° 20.850, en pacientes con resultado de examen genético bioquímico indeterminado.

2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA

Mucopolisacaridosis I
Mucopolisacaridosis II
Mucopolisacaridosis VI
Enfermedad de Gaucher
Enfermedad de Fabry

3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS EVALUADAS

Examen genético molecular: secuenciación y/o genotipificación.

4. RESUMEN EJECUTIVO

Las enfermedades de depósito lisosomal son un grupo heterogéneo de errores metabólicos poco frecuentes, congénitos, de origen genético, caracterizados por la deficiencia funcional de los lisosomas y por la acumulación intralisosomal de sustratos.

Se han caracterizado cerca de 50 desórdenes metabólicos de este origen, causados por alteraciones genéticas a nivel enzimático, de receptores, proteínas activadoras, de membrana o transportadora, causando la acumulación lisosomal de sustratos, específicos para cada enfermedad. La acumulación es progresiva, causando finalmente el deterioro funcional celular y tisular. Varios de estos desórdenes afectan el sistema nervioso central, y la mayoría de los pacientes tienen disminución de la esperanza de vida y morbilidad asociada.

Para efectos del presente informe de evaluación se consideraron las patologías Mucopolisacaridosis I; Mucopolisacaridosis II; Mucopolisacaridosis VI; Enfermedad de Gaucher y Enfermedad de Fabry.

Eficacia de las intervenciones

La intervención es eficaz, cumpliendo con lo dispuesto en la letra a), del artículo 2, del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud, que aprueba Reglamento que Establece el Proceso destinado a determinar los Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° Y 8° de la ley N° 20.850.

Análisis Económico

El costo total de implementación de los exámenes es de \$ 2.037.565 anuales en el año 2018 y hasta \$ 6.883.384 en el 2022.

Implementación y efectos en las redes asistenciales

Existe red de atención suficiente para dar respuesta en el número requerido.

Tabla 1. Resumen de Evaluación

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	¿Fue evaluado?	Favorable / No favorable	Etapa en que se excluye	Observaciones
Enfermedad de Fabry	Examen genético molecular	Sí	Favorable	No se excluye	
Enfermedad de Gaucher	Examen genético molecular	Sí	Favorable	No se excluye	
Mucopolisacaridosis I	Examen genético molecular	Sí	Favorable	No se excluye	
Mucopolisacaridosis II	Examen genético molecular	Sí	Favorable	No se excluye	
Mucopolisacaridosis VI	Examen genético molecular	Sí	Favorable	No se excluye	

5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Las enfermedades de depósito lisosomal son un grupo heterogéneo de errores metabólicos poco frecuentes, congénitos, de origen genético, caracterizados por la deficiencia funcional de los lisosomas y por la acumulación intralisosomal de sustratos.

Se han caracterizado cerca de 50 desórdenes metabólicos de este origen, causados por alteraciones genéticas a nivel enzimático, de receptores, proteínas activadoras, de membrana o transportadora, causando la acumulación lisosomal de sustratos, específicos para cada enfermedad. La acumulación es progresiva, causando finalmente el deterioro funcional celular y tisular. Varios de estos desórdenes afectan el sistema nervioso central, y la mayoría de los pacientes tienen disminución de la esperanza de vida y morbilidad asociada.

El Decreto Número 87 del 16 de noviembre de 2015 que Determina los Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo con Sistema de Protección Financiera de la Ley N° 20.850, incluyó las siguientes enfermedades lisosomales: Mucopolisacaridosis I; Mucopolisacaridosis II; Mucopolisacaridosis VI; Enfermedad de Gaucher y Enfermedad de Fabry, que son las consideradas para la evaluación del presente informe.

La Mucopolisacaridosis tipo I (MPS I), se caracteriza por ser una condición poco frecuente, multisistémica y de carácter progresivo, lo que origina un deterioro clínico e incapacidad física y mental. Es causada por una acumulación progresiva de sustratos complejos de glucosaminoglucanos, dermatán y heparán sulfato, debido a la deficiencia de la enzima alfa-L-iduronidasa. Este depósito lisosomal se produce en una amplia variedad de órganos, lo que conlleva a una disfunción multiorgánica debilitante y fatal, con presentación clínica variable. La incidencia estimada de la MPS I es de 1 por 100.000 nacidos vivos^{1,2}.

La Mucopolisacaridosis tipo II o Síndrome de Hunter, corresponde a un trastorno hereditario que presenta un patrón ligado al cromosoma X y es causada por el déficit de la enzima iduronato sulfatasa. A pesar de ser una enfermedad que por su patrón hereditario afecta a varones, se han descrito casos en mujeres debido a la inactivación del cromosoma X. En la Mucopolisacaridosis tipo II (MPS tipo II), se acumulan cantidades perjudiciales de glucosaminoglucanos (GAGs) dermatán y heparán sulfato en la matriz extracelular del tejido conectivo. Esta acumulación es progresiva, por lo que con el tiempo los síntomas se evidencian con mayor severidad. El fenotipo es heterogéneo, en el inicio y en la progresión, por lo que el abanico de cuadros clínicos es amplio, oscilando entre los dos extremos más reconocidos, la forma leve o atenuada y la severa^{3,4}.

La Mucopolisacaridosis VI corresponde a un trastorno heterogéneo y multisistémico caracterizado por la deficiencia de N-acetilgalactosamina 4 sulfatasa, una hidrolasa lisosómica que cataliza la hidrólisis de la porción sulfato del glucosaminoglucano, el dermatán sulfato. La reducción o ausencia de la actividad de N-acetilgalactosamina 4 sulfatasa tiene como resultado la acumulación de dermatán sulfato en muchos tipos celulares y tejidos. Las manifestaciones clínicas incluyen características faciales distintivas, estatura baja, opacidad corneal, contracturas articulares y afección cardiopulmonar. Las personas tienen reducción en la tolerancia al ejercicio y limitación del rango de movilidad de las articulaciones^{5,6}

La Enfermedad de Gaucher es considerada la enfermedad por depósito lisosomal más frecuente. Se produce por el déficit de la enzima lisosomal glucocerebrosidasa, y se transmite de manera autosómica recesiva. La frecuencia aproximada es de 1: 60.000 recién nacidos en el mundo. Se caracteriza por presentar compromiso visceral, hematológico y óseo y por la ausencia de compromiso neurológico primario en la mayoría de las personas (95%)^{7,8}.

La Enfermedad de Fabry (EF) es una enfermedad multisistémica, crónica, progresiva, de carácter hereditario, recesiva y ligada al cromosoma X. Es producida por un déficit de la actividad de la enzima alfa-galactosidasa, consecuencia de una mutación en el gen que codifica la proteína, en la región Xq22.1 del cromosoma X, determinando así el depósito de glucoesfingolípidos neutros, principalmente globotriaosilceramida (Gb3), el cual se acumula en los lisosomas de diversos tejidos, pero también en el retículo endoplásmico, la membrana y el núcleo de las células endoteliales vasculares, y de forma predominante en órganos como piel, riñón, corazón y sistema nervioso. Es una enfermedad multisistémica grave que afecta a ambos sexos, cuyas manifestaciones clínicas como acroparestesias, trastornos de la sudoración, lesiones cutáneas como angioqueratomas, y manifestaciones gastrointestinales, pueden estar ya presentes en la infancia.

Diagnóstico e identificación de subgrupos

El diagnóstico inicial de las enfermedades metabólicas es eminentemente clínico, sobre la base de cuadros sindrómicos característicos y antecedentes familiares de enfermedades metabólicas. Dependiendo del cuadro clínico específico se realizan los exámenes enzimáticos necesarios para la determinación del diagnóstico.

6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

Existen alternativas a la secuenciación completa del gen con sospecha de mutación, estas incluyen el estudio de detección de deleciones y microdeleciones, estudio de expresión génica mediante microarray, genotipificación de mutaciones conocidas y análisis de paneles enzimáticos.

7. DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN

Examen genético molecular:

1. Secuenciación completa del gen con sospecha de mutación según patología en evaluación.
2. Genotipificación: determinación de portación de mutación conocida de familiares u otras personas según población.

8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

Pertinencia de la indicación

De acuerdo a esto la intervención evaluada cumple, ya que el estudio molecular es pertinente en personas con enfermedades metabólicas con dos exámenes genéticos enzimáticos previos.

Seguridad

Las reacciones adversas directas son las asociadas a la toma de muestra (punción venosa, torulado oral, etc.) para la realización del examen, por lo que no implican una restricción en la evaluación de esta intervención.

Umbral

Para el cálculo del umbral se usó el precio del proveedor actualmente en uso para pacientes ya beneficiarios de la Ley que han requerido la realización de este examen, siendo de \$641.000. El precio es mayor al umbral, calculado conforme a lo dispuesto en el artículo 8, del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud, que aprueba Reglamento que Establece el Proceso destinado a determinar los Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° Y 8° de la ley N° 20.850.

Disponibilidad del Fondo

Para efectos del cálculo de este criterio de ingreso, la disponibilidad del fondo se estimó al alza con un fondo disponible calculado de \$13.000 MM de pesos, con el fin de evitar declarar como no evaluables intervenciones en las que posteriormente pudiera constatar un impacto presupuestario inferior a lo disponible. Lo anterior, en espera de la holgura presupuestaria informada por la Dirección de Presupuestos del Ministerio de Hacienda.

De acuerdo a esto la intervención evaluada cumple, ya que no supera el 80% del fondo disponible.

9. EFICACIA DE LA INTERVENCIÓN

Examen genético molecular:

1. Secuenciación de exones e intrones del gen con sospecha de mutación según patología en evaluación.

Tabla 2. Sensibilidad del examen genético.

Problema de Salud	Gen analizado	Sensibilidad examen
Enfermedad de Fabry	<i>GLA</i>	95% ^{9,10}
Enfermedad de Gaucher	<i>GBA</i>	99% ⁸
Mucopolisacaridosis I	<i>IDUA</i>	95-97% ^{11,12}
Mucopolisacaridosis II	<i>IDS</i>	82% ^{13,14}
Mucopolisacaridosis VI	<i>ARSB</i>	95% ¹⁵

2. Genotipificación: determinación de portación de mutación conocida de familiares u otras personas según población.

De este modo, ambos exámenes cumplen con lo dispuesto en la letra a), del artículo 2, del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud, que aprueba Reglamento que Establece el Proceso destinado a determinar los Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° Y 8° de la ley N° 20.850.

10. ANÁLISIS ECONÓMICO

En esta etapa se evaluó económicamente la realización de examen genético molecular: secuenciación y/o genotipificación para enfermedades lisosomales.

Resultados y descripción de evidencia encontrada

No se encontraron estudios de costo-efectividad que evaluaran la comparación del examen genético molecular versus el sistema diagnóstico actualmente utilizado (examen genético bioquímico). No se consideraron otras formas de examen genético como técnicas de microarray o paneles enzimáticos. Durante la búsqueda se encontraron estudios de costo-efectividad de las terapias de reemplazo enzimático actualmente usadas y reportes de uso de terapia génica, sin embargo no se reportan.

Tabla 3. Resumen de las evaluaciones económicas publicadas para examen genético molecular.

Autor (Año)	País Moneda Año	Población	Comparador	Perspectiva	Horizonte Temporal	Costo del Tratamiento	RCEI	Análisis de sensibilidad	Financiamiento	Umbral de pago del país	Conclusiones del estudio
No se reportan estudios.											

RCEI: Relación de costo-efectividad incremental

Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria

No se encontraron recomendaciones de agencias de ETESA internacionales sobre uso de exámenes genéticos moleculares en reemplazo de examen genético bioquímico.

Acuerdos de Riesgo Compartido

No se encuentra evidencia de acuerdos de riesgo compartido para exámenes genéticos moleculares.

Precio Máximo Industrial

Considerando que casi todos los exámenes evaluados no se procesan todos en Chile, se consideró el precio que actualmente paga el Estado para el acceso a estas tecnologías, siendo el Precio Máximo Industrial el siguiente:

Problema de Salud	Proveedor	Gen analizado	Examen genético molecular	Precio Máximo Industrial
Enfermedad de Fabry	Red de Salud UC Christus	GLA	Secuenciación bi- direccional de todos los exones y sus regiones flanqueantes intron/exón. Además se secuencia la región del intrón 4 del gen GLA, donde se localizan las variantes intrónicas con relevancia clínica: c.640-859C>T y c.640-801G>A.	\$177.000
Enfermedad de Fabry	Greenwood Genetic Center	GLA	Secuenciación completa del gen	\$641.000 + \$100.000 de servicio courier
Enfermedad de Fabry	Greenwood Genetic Center	GLA	Análisis de mutación conocida	\$225.000 + \$100.000 de servicio courier
Enfermedad de Gaucher	Greenwood Genetic Center	GBA	Secuenciación completa del gen	\$641.000 + \$100.000 de servicio courier
Enfermedad de Gaucher	Greenwood Genetic Center	GBA	Análisis de mutación conocida	\$225.000 + \$100.000 de servicio courier
Mucopolisacaridosis I	Greenwood Genetic Center	IDUA	Secuenciación completa del gen	\$641.000 + \$100.000 de servicio courier
Mucopolisacaridosis I	Greenwood Genetic Center	IDUA	Análisis de mutación conocida	\$225.000 + \$100.000 de servicio courier
Mucopolisacaridosis II	Greenwood Genetic Center	IDS	Secuenciación completa del gen, incluyendo análisis de inversiones comunes y secuenciación refleja para delección/duplicación.	\$641.000 + \$100.000 de servicio courier
Mucopolisacaridosis II	Greenwood Genetic Center	IDS	Análisis de mutación conocida	\$225.000 + \$100.000 de servicio courier
Mucopolisacaridosis VI	Greenwood Genetic Center	ARSB	Secuenciación completa del gen.	\$513.000 + \$100.000 de servicio courier
Mucopolisacaridosis VI	Greenwood Genetic Center	ARSB	Análisis de mutación conocida	\$225.000 + \$100.000 de servicio courier

Impacto Presupuestario

Dado que se plantea el examen genético molecular como complemento al diagnóstico genético bioquímico, el número de pacientes se calculó sobre aquellos que tienen dos exámenes genéticos bioquímicos con resultado indeterminado. Sobre la base histórica de pacientes que han presentado dos exámenes genéticos bioquímicos indeterminados, se estimó una necesidad máxima de un 10% de los pacientes incidentes.

El precio del examen genético molecular varía según el examen a realizar. Se utilizó como precio de referencia el laboratorio Greenwood Genetic Center, centro al que se han derivado previamente muestras de personas beneficiarias de la Ley 20.850. Se consideraron además precios de proveedores locales, según disponibilidad.

Tabla 4. Precios de proveedores.

Problema de Salud	Proveedor	Gen analizado	Examen genético molecular	Precio en pesos	Observaciones
Enfermedad de Fabry	Red de Salud UC Christus	GLA	Secuenciación bi- direccional de todos los exones y sus regiones flanqueantes intron/exón. Además se secuencia la región del intrón 4 del gen GLA, donde se localizan las variantes intrónicas con relevancia clínica: c.640-859C>T y c.640-801G>A.	\$177.000	
Enfermedad de Fabry	Greenwood Genetic Center	GLA	Secuenciación completa del gen	\$641.000 + \$100.000 de servicio courier	
Enfermedad de Fabry	Greenwood Genetic Center	GLA	Análisis de mutación conocida	\$225.000 + \$100.000 de servicio courier	
Enfermedad de Gaucher	Greenwood Genetic Center	GBA	Secuenciación completa del gen	\$641.000 + \$100.000 de servicio courier	
Enfermedad de Gaucher	Greenwood Genetic Center	GBA	Análisis de mutación conocida	\$225.000 + \$100.000 de servicio courier	
Mucopolisacaridosis I	Greenwood Genetic Center	IDUA	Secuenciación completa del gen	\$641.000 + \$100.000 de servicio courier	
Mucopolisacaridosis I	Greenwood Genetic Center	IDUA	Análisis de mutación conocida	\$225.000 + \$100.000 de servicio courier	
Mucopolisacaridosis II	Greenwood Genetic Center	IDS	Secuenciación completa del gen, incluyendo análisis de inversiones comunes y secuenciación refleja para delección/duplicación.	\$641.000 + \$100.000 de servicio courier	
Mucopolisacaridosis II	Greenwood Genetic Center	IDS	Análisis de mutación conocida	\$225.000 + \$100.000 de servicio courier	
Mucopolisacaridosis VI	Greenwood Genetic Center	ARSB	Secuenciación completa del gen.	\$513.000 + \$100.000 de servicio courier	
Mucopolisacaridosis VI	Greenwood Genetic Center	ARSB	Análisis de mutación conocida	\$225.000 + \$100.000 de servicio courier	

Tabla 5. Número de pacientes nuevos que requerirían examen genético molecular al año

Patología	2018	2019	2020	2021	2022
Mucopolisacaridosis I	4	6	8	10	11
Mucopolisacaridosis II	1	2	3	4	5
Mucopolisacaridosis VI	2	3	4	5	6
Enf de Gaucher	8	13	17	21	25
Enf de Fabry*	13	21	30	38	46
Total nuevos beneficiarios	28	45	62	78	94
Requerimiento exs (10%).	3	4	6	8	9
Costo en Pesos	\$ 2.037.565	\$ 3.289.187	\$ 4.511.499	\$ 5.708.445	\$ 6.883.384

* En Enfermedad de Fabry se consideró sólo beneficiarios hombres, dado que en mujeres el examen genético molecular ya está garantizado en la Ley 20.850.

11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

Se consultó a laboratorios de biología molecular sobre la disponibilidad de exámenes,

Tabla 6. Disponibilidad de proveedores nacionales.

Problema de Salud	Gen analizado	Proveedores
Enfermedad de Fabry	<i>GLA</i>	Red de Salud UC Christus
Enfermedad de Gaucher	<i>GBA</i>	No se dispone información de proveedores nacionales
Mucopolisacaridosis I	<i>IDUA</i>	No se dispone información de proveedores nacionales
Mucopolisacaridosis II	<i>IDS</i>	No se dispone información de proveedores nacionales
Mucopolisacaridosis VI	<i>ARSB</i>	No se dispone información de proveedores nacionales

Existe posibilidad de realizar el procesamiento del examen genético molecular con proveedores fuera del país.

12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

Repercusiones éticas

No se detectaron conflictos de interés en relación a la realización de exámenes genéticos moleculares por parte de los laboratorios que proveen la tecnología. Se deben considerar aspectos de consejería genética para los pacientes y familiares de pacientes diagnosticados a través de la tecnología evaluada.

Repercusiones sociales

Se debe considerar que la realización del examen genético molecular pudiera determinar un cambio en la conducta terapéutica de los pacientes con enfermedades metabólicas, ya sea para suspensión del fármaco o para ajuste de dosis. El examen genético molecular en pacientes que ya

tienen diagnóstico bioquímico de certeza no supondría un cambio en relación con la conducta terapéutica, por lo que no se consideró en esta evaluación.

Repercusiones jurídicas

Conforme a la información recibida por este Ministerio de Salud (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), es posible indicar que la tecnología en evaluación, desde el año 2012 a abril de 2017, no se registra acuerdos extracontractuales, ni litigios.

Asimismo, es dable indicar que la evaluación se ha ajustado a derecho.

13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN

La presente evaluación será actualizada en un plazo máximo de hasta 5 años o al presentarse alguna de las condiciones establecidas en el subtítulo II.ii Alcance y plazo de revisión de la evaluación, de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.

14. CONCLUSIÓN

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7°y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación se considera no favorable, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo ministerio.

REFERENCIAS

1. Martins, A. M. *et al.* Guidelines for the management of mucopolysaccharidosis type I. *J. Pediatr.* **155**, S32-46 (2009).
2. Muenzer, J. & Fisher, A. Advances in the treatment of mucopolysaccharidosis type I. *N. Engl. J. Med.* **350**, 1932–1934 (2004).
3. Martin, R. *et al.* Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Pediatrics* **121**, e377-86 (2008).
4. Giugliani, R. *et al.* Guidelines for diagnosis and treatment of Hunter Syndrome for clinicians in Latin America. *Genetics and Molecular Biology* **37**, 315–329 (2014).
5. El Dib, R. P. & Pastores, G. M. A systematic review of new advances in the management of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): focus on galsulfase. *Biologics : Targets & Therapy* **3**, 459–468 (2009).
6. Giugliani, R., Harmatz, P. & Wraith, J. E. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics* **120**, 405–418 (2007).
7. Mistry, P. K., Belmatoug, N., vom Dahl, S. & Giugliani, R. Understanding the natural history of Gaucher disease. *Am. J. Hematol.* **90 Suppl 1**, S6-11 (2015).
8. Pastores, G. M. & Hughes, D. A. *Gaucher Disease*. *GeneReviews*[®] (University of Washington, Seattle, 1993).
9. Mehta, A. & Hughes, D. A. *Fabry Disease*. *GeneReviews*[®] (University of Washington, Seattle, 1993).
10. Mechtler, T. P. *et al.* Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *Lancet (London, England)* **379**, 335–341 (2012).
11. Beesley, C. E. *et al.* Mutational analysis of 85 mucopolysaccharidosis type I families: frequency of known mutations, identification of 17 novel mutations and in vitro expression of missense mutations. *Hum. Genet.* **109**, 503–511 (2001).
12. Bertola, F. *et al.* IDUA mutational profiling of a cohort of 102 European patients with mucopolysaccharidosis type I: identification and characterization of 35 novel alpha-L-iduronidase (IDUA) alleles. *Hum. Mutat.* **32**, E2189-210 (2011).
13. Froissart, R., Da Silva, I. M. & Maire, I. Mucopolysaccharidosis type II: an update on mutation spectrum. *Acta Paediatr.* **96**, 71–77 (2007).
14. Lualdi, S. *et al.* Characterization of iduronate-2-sulfatase gene-pseudogene recombinations in eight patients with Mucopolysaccharidosis type II revealed by a rapid PCR-based method. *Hum. Mutat.* **25**, 491–497 (2005).
15. Wood, T. *et al.* Expert recommendations for the laboratory diagnosis of MPS VI. *Mol. Genet. Metab.* **106**, 73–82 (2017).



