

Contribuição dos autores: GSM coleta, tabulação, delineamento do estudo, etapas de execução, elaboração e redação do manuscrito. GCB coleta, tabulação, delineamento do estudo, etapas de execução, elaboração e redação do manuscrito. CM orientação do manuscrito, discussão dos achados e delineamento do estudo. ZC orientação do projeto e delineamento do estudo

Contato para correspondência:
Grazielle Santos Machado

E-mail:
graziellem@hotmail.com.br

Conflito de interesses: Não

Financiamento: Recursos Próprios

Recebido: 02/03/2020

Aprovado: 18/11/2021



Doença de Krabbe: relato de casos sobre o espectro fenotípico de uma leucodistrofia metabólica multifacetada

Krabbe's disease: case report on the phenotypic spectrum of a multifaceted metabolic leukodystrophy

Grazielle Santos Machado¹, Gabriela Cruz Barbosa¹, Charles Lourenço¹, Zumira Carneiro¹

RESUMO

Introdução: A doença de Krabbe, também conhecida como leucodistrofia de células globoides, é uma enfermidade autossômica recessiva rara causada pela deficiência da galactocerebrosidase (GALC). Seu diagnóstico baseia-se em teste enzimático seguido por estudo genético-molecular do gene GALC. As manifestações clínicas são diversas e incluem alterações motoras, envolvimento cognitivo com irritabilidade, espasticidade e regressão do desenvolvimento, com óbito em idade bastante precoce na forma infantil clássica. Nas formas de início tardio, os fenótipos são mais atenuados com anormalidades da marcha e progressão mais lenta. **Objetivos:** Demonstrar a variabilidade fenotípica de uma coorte brasileira considerando o caráter multiétnico dessa população e enfatizar a importância do diagnóstico precoce para possível tratamento; uma vez que há evidências de melhora da sua evolução e prognóstico. **Relato de Casos:** São apresentados três casos de pacientes do sexo masculino com Leucodistrofia de Células Globoides; todos filhos de pais não consanguíneos, com diagnóstico molecular e sem variação comum, reforçando o caráter multiétnico da população brasileira. A idade de início das manifestações clínicas foi variável (um mês, oito meses e dois anos) e o diagnóstico da doença foi realizado entre os três meses e os dois anos de vida. Os pacientes apresentaram atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, diversas manifestações neurológicas e a ressonância magnética de encéfalo foi similar entre eles. Os pacientes do estudo não receberam o tratamento, pois não foram diagnosticados precocemente; dois deles apresentaram complicações da doença e evoluíram a óbito. **Conclusão:** A Leucodistrofia de Células Globoides apresenta uma alta variabilidade fenotípica com múltiplas manifestações. Além disso, o diagnóstico precoce da doença é um desafio que impacta diretamente no prognóstico e na única terapia disponível no momento; o transplante de medula óssea. Adicionalmente, o diagnóstico acurado da enfermidade viabiliza o aconselhamento genético familiar e auxilia na melhora dos cuidados de reabilitação do paciente.

Descritores: Leucodistrofia de Células Globoides; Galactosilceramidase; Leucodistrofia de Células Globoides; Triagem Neonatal; Psicossina.

ABSTRACT

Introduction: *Krabbe's disease, also known as globoid cell leukodystrophy, is a rare autosomal recessive disorder caused by galactocerebrosidase (GALC) deficiency. Its diagnosis is based on an enzymatic test followed by molecular genetic study of the GALC gene. Clinical manifestations are diverse and include motor alterations, cognitive involvement with irritability, spasticity and developmental regression, with death at a very early age in the classic infantile form. In late-onset forms, the phenotypes are more attenuated with gait abnormalities and slower progression. Objectives:* To demonstrate the phenotypic variability of a Brazilian cohort considering the multiethnic character of this population, and to emphasize=point out the importance of early diagnosis for the possibility of treatment, since there is evidence of improvement in evolution and prognosis. **Case Study:** Three cases of male patients with Globoid Cell Leukodystrophy are presented, all children of non-consanguineous parents, with molecular diagnosis and without common variation, reinforcing the multiethnic character of the Brazilian population. The onset age of clinical manifestations varied (one month, eight months and two years) and the disease was diagnosed between three months and two years of age. The patients had neuropsychomotor development delay, different neurological manifestations and brain magnetic resonance imaging was similar between them. The study patients did not receive treatment because they were not diagnosed early and two of them had complications of the disease and died. **Conclusion:** Globoid Cell Leukodystrophy presents a high phenotypic variability with multiple manifestations. Furthermore, the early diagnosis of the disease is a challenge that directly impacts the prognosis and the only therapy currently available; bone marrow transplantation. Additionally, the accurate diagnosis of the disease enables family genetic counseling and helps to improve the patient's rehabilitation care.

Descriptors: *Leukodystrophy, Globoid Cell; Galactosylceramidase; Leukodystrophy, Globoid Cell, Neonatal Screening; Psychosine.*

INTRODUÇÃO

A doença de Krabbe (DK) ou Leucodistrofia de Células Globoides (OMIM 245200) é uma

enfermidade degenerativa, de herança autossômica recessiva, causada por perda de atividade enzimática da galactocerebrosidase (GALC), devido a uma variação no gene que a

codifica¹. Trata-se de uma rara enfermidade com incidência estimada de 1/100.000 nascidos vivos². Foi descrita pela primeira vez, em 1916, quando Knud Krabbe relatou uma forma atípica de esclerose familiar difusa no cérebro.

A GALC é responsável pelo catabolismo lisossomal e, estando deficiente, ocorre um depósito lisossomal de galactolipídeos (componentes lipídicos da membrana de mielina), entre outros componentes². Os principais galactolipídeos são galactocerebrosídeos e psicossina, os quais, em excesso, são responsáveis pela destruição das células que produzem a bainha de mielina, resultando na desmielinização no sistema nervoso central e periférico³.

Há formas clinicamente diferentes da DK, caracterizadas, principalmente, pela idade do paciente quando aparecem as primeiras manifestações e pela velocidade da deterioração neurológica: a forma infantil clássica e as formas de início tardio, as quais podem manifestar-se no final da infância, no período juvenil ou no adulto⁴. A doença de Krabbe infantil é a forma mais encontrada. As manifestações começam agudamente por volta dos 4-6 meses de idade com inquietação, irritabilidade, rigidez progressiva, dificuldade na alimentação, podendo apresentar também convulsões e espasmos tônicos⁵. A progressão clínica segue com declínio neurológico rápido e pode levar à morte em idade precoce.

O diagnóstico da forma infantil clássica pode ser feito a partir de achados clínicos como combinação de acometimento do sistema nervoso central rapidamente progressivo com envolvimento de nervo periférico. É perceptível pela diminuição dos reflexos osteotendíneos e no exame de eletroneuromiografia, com atraso de velocidade de condução do nervo motor².

Por outro lado, a Leucodistrofia de Células Globoides de início tardio pode se manifestar na infância ou na idade adulta, a maior parte apresenta sintomas entre três e 10 anos de idade, mas também há casos de pacientes que permaneceram saudáveis até 40 ou 60 anos de idade². A forma tardia com início na idade adulta é clinicamente rara e os pacientes podem manter as habilidades intelectuais inalteradas por muitos anos⁶. Nessa forma de início tardio, a manifestação mais comum é a paraparesia espástica com evolução lenta e são menos comuns a neuropatia motora e sensorial, hemiparesia, ataxia cerebelar ou cegueira cortical³.

O diagnóstico da DK é confirmado com a detecção da redução da atividade da GALC, nos leucócitos isolados a partir de amostra de sangue periférico, e na cultura de fibroblastos da pele ou células fetais em caso de investigação pré-natal. A análise molecular pode ser realizada posteriormente por aconselhamento genético⁴.

Relatamos uma série de casos avaliados, em 2018, abordando a variabilidade da Leucodistrofia de Células Globoides em suas formas de apresentação, evidenciando seus diferentes sinais e sintomas em cada subtipo. O diagnóstico precoce dessa doença possui impacto não só no prognóstico e na terapêutica específica (para realização de transplante de medula óssea), mas também na melhora dos cuidados de reabilitação do paciente e no aconselhamento genético familiar.

O estudo dos casos foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro Universitário Estácio, município de Ribeirão Preto, CEP 14.096-160, sob o número do CAAE: 70623317.7.0000.5581. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi obtido do responsável legal dos pacientes.

CASO CLÍNICO 1

Paciente sexo masculino, com idade de um ano e cinco dias, filho de pais não consanguíneos que foi encaminhado para investigação de irritabilidade, espasticidade e choro excessivo. Nasceu de parto

cesárea, após uma gestação sem intercorrências; a termo (39 semanas), pesando 3,050 kg e com 49cm de comprimento. Realizou os testes de triagem neonatal, sem alterações. Não apresentou intercorrências perinatais.

No primeiro mês de vida, o paciente apresentava disfagia e sucção ineficiente. Em decorrência dessa particularidade, o aleitamento materno ocorreu até os quarenta dias de vida, sendo posteriormente introduzida a fórmula infantil; a alimentação nos primeiros meses de vida, consistia em comidas pastosas e amassadas. Acerca dos marcos neuromotores do desenvolvimento, o paciente apresentou um atraso global sem sustentabilidade de tronco e cabeça, não sentava e não falava. Como antecedentes médicos, o paciente apresentou várias internações por infecções respiratórias recorrentes devido à microaspiração de alimentos.

A partir dos três meses de vida, em decorrência dos sintomas motores apresentados, paciente foi encaminhado para avaliação com um neuropediatra. Foi solicitado exame de ressonância magnética de encéfalo, onde foi possível notar alteração de substância branca cerebral, o que direcionou a investigação para causas de leucodistrofia. Realizou-se análise de atividade enzimática para leucodistrofias lisossomais, sendo positivo para Leucodistrofia de Células Globoides, por deficiência de galactosilceramidase - GALC (Tabela 1).

Tabela 1. Análise de atividade enzimática para leucodistrofias lisossomais e variação do gene GALC.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Teste enzimático da galc	< 0,1 (LOQ) $\mu\text{mol/L/h}$ Valor de referência: $\geq 0,1$	5,3 (nmol/17h/mg proteína) Valor de referência: 14-53	2 (nmol/17h/mg proteína) Valor de referência: 14-53
Variação do gene galc	Variação <i>missense</i> homozigota c.884A>T p(Asn295Ile) no Éxon 8	Variações heterozigotas c.99del (p.C34Vfs*38) no Éxon 1 e c. 678G>A no Éxon 7 (p. A225T) Presença de variante de significado incerto c.9G>T (p3G3) no Éxon 1	Variação <i>missense</i> homozigota c.1753G>T (p.Gly585Cys) no Éxon 11

Fonte: Os autores (2019).

Ao exame físico, o paciente apresentava fâcies simétrica, com nistagmo; pouco contato visual; reflexos osteotendíneos hiperativos em membros superiores e, particularmente, em membros inferiores; hipotonia global, sem controle cervical ou de tronco; reflexo cutâneo-plantar em extensão; presença de "startle" (mioclonia audiogênica). O paciente foi a óbito com dois anos de idade devido às complicações da doença de Krabbe, que culminaram em insuficiência respiratória e parada cardiorrespiratória.

CASO CLÍNICO 2

Paciente de sexo masculino, seis anos de idade, filho de casal jovem e não consanguíneo, encaminhado para avaliação da dificuldade de deambulação progressiva, apresentando perda de equilíbrio e quedas frequentes. Nasceu de parto cesárea, sem complicações, a termo, com peso 3,690 kg e 51cm de comprimento. Realizou os testes de triagem neonatal, sem apresentar alterações. A mãe realizou o pré-natal, fez uso correto das vitaminas e nega uso de drogas e bebidas alcoólicas durante a gravidez. Não apresentou nenhuma intercorrência.

O paciente apresentou desenvolvimento normal para a idade até os dois anos de vida, falou com um ano de idade e começou a

formar frases por volta dos dois anos. Após esse período houve uma regressão na fala e no ato de caminhar. No entanto, o paciente não apresentava irritabilidade ou dificuldade de deglutição. Dessa forma, foram solicitados exames de neuroimagem que foram sugestivos de Leucodistrofia de Células Globoides (Figura 1).

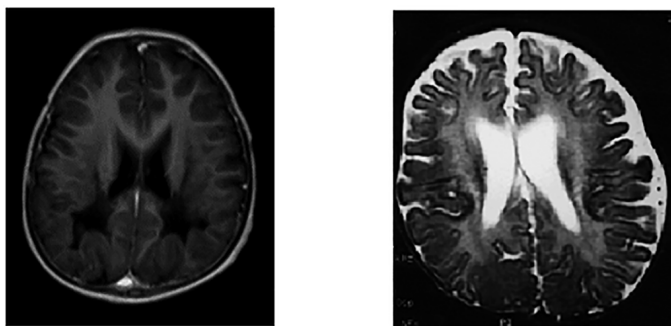


Figura 1. Imagem de ressonância nuclear magnética de crânio de paciente com doença de Krabbe de início tardio mostrando atrofia frontoparietal e hiperintensidade de sinal na sequência T2 do braço posterior da cápsula interna (Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 2015).

Diante da suspeita diagnóstica, foi realizada a análise da atividade enzimática da GALC, que se mostrou diminuída (Tabela 1). Aos três anos de idade, o paciente iniciou um quadro de epilepsia que está controlado. Faz uso de Depakene®, Motore®, Baclofen®. Além disso, o paciente realiza atividades multidisciplinares como a equoterapia, hidroterapia, fisioterapia e terapia ocupacional que auxiliam na movimentação e na fala.

Ao exame físico, o paciente apresentava fâcies simétrica, movimentos oculares dentro da normalidade; voz disártrica; reflexos osteotendíneos hiperativos em membros superiores e inferiores; dismetria e disdiacocinesia; espasticidade em membros inferiores; presença de "startle"; boa interação com examinador.

CASO CLÍNICO 3

Paciente de sexo masculino, seis anos de idade, filho de pais não consanguíneos, iniciou um quadro de regressão neurológica a partir dos nove meses, que evoluiu rapidamente. Nasceu de parto normal, prematuro (33 semanas), pesando 2,480Kg e com 45 cm de comprimento. Permaneceu internado por dez dias, realizou fototerapia e fez uso de CPAP. Realizou os testes de triagem neonatal sem apresentar alterações. A mãe realizou o pré-natal, fez uso das vitaminas necessárias, negou o uso de drogas e álcool durante a gestação e, no quarto mês de gravidez, apresentou apêndice supurado com um abscesso de parede, que foi drenado durante três meses.

O paciente apresentou desenvolvimento normal para a idade até os oito meses. No nono mês, iniciou um déficit motor e perda de sustentação. Além disso, apresentava choro excessivo e irritabilidade. Com um ano e um mês, foi diagnosticado com doença de Krabbe por meio da análise da atividade enzimática da GALC (Tabela 1). Pai e mãe apresentam variações para o gene da doença em heterozigose.

A alimentação era realizada através da gastrostomia, também apresentava traqueostomia decorrente de pausas respiratórias e possuía sono irregular. O paciente realizava atividades multidisciplinares como fonoaudiologia, fisioterapia, hidroginástica e terapia ocupacional. Ao exame físico, o paciente apresentava fâcies simétrica com aparência facial emaciada, nistagmo; ausência de contato visual; reflexos osteotendíneos hiperativos globalmente; tetraparesia espástica com hipotonia axial sem controle cervical ou de tronco; reflexo cutâneo-plantar em extensão; e, presença de

"startle". O paciente apresentava descompensações respiratórias frequentes, era dependente de suporte ventilatório. Em uma dessas descompensações, foi necessária internação em unidade de terapia intensiva, sem melhora do quadro e evoluiu para óbito, após parada cardiorrespiratória.

DISCUSSÃO

A Leucodistrofia de Células Globoides é uma doença de armazenamento lisossomal autossômica recessiva causada pela deficiência da enzima GALC⁷. A falta desta enzima chave leva ao acúmulo de galactosilfosfina ou psicossina, que são neurotóxicas para o sistema nervoso (central e periférico), resultando em desmielinização⁸. As formas clínicas dessa doença variam de acordo com a idade de início e o curso clínico. Com o intuito de expandir a compreensão da história natural de variantes raras, criou-se o registro mundial de Krabbe, no qual foram encontrados 62% dos pacientes com manifestações de início infantil precoce, 10% com manifestação de início entre 7-12 meses (infantil tardia), 22% com início entre 13 meses a 10 anos (juvenil) e, por fim, 5% com início na fase adolescente/adulta⁹. Em relação à nossa coorte, um apresentou manifestações de início precoce (um mês) e os demais de início mais tardio (oito meses e dois anos).

A apresentação de sintomas em pacientes de início infantil precoce inclui irritabilidade, rigidez progressiva, inquietação, dificuldade na alimentação e até mesmo convulsão e espasmos tônicos⁵. Em um dos casos, foi evidenciada sucção ineficiente, irritabilidade, perdas motoras e espasticidade, além de choro excessivo. A forma tardia infantil apresenta prevalência de 20 a 30% dos casos infantis e variável quadro clínico, englobando regressão psicomotora, ataxia, irritabilidade e perda da visão⁹. Foram identificados dois pacientes com essa apresentação entre os casos relatados. Ambos apresentaram regressão psicomotora, embora um deles não tenha apresentado irritabilidade e dificuldade na alimentação. Assim como no paciente com a forma infantil precoce, um dos pacientes com a forma tardia também apresentou choro excessivo. Independentemente da forma de apresentação, os achados de ressonância magnética de encéfalo em nossos pacientes foram similares aos já descritos na literatura: alterações da substância branca cerebral e cerebelar, com espessamento do quiasma e do nervo óptico bilateralmente⁹.

Do ponto de vista de diagnóstico bioquímico e genético-molecular, nossos pacientes apresentaram típica deficiência enzimática da GALC, medida em papel-filtro e/ou leucócitos. Todos os casos tiveram confirmação molecular e, curiosamente, não havia variação comum aos pacientes descritos, embora já fossem variantes descritas previamente na literatura. A presença de diferentes variantes pode reforçar o fato de não haver, em nossa população, uma variação comum da doença, mas sim várias, refletindo o caráter multiétnico da população brasileira.

O estudo molecular do gene GALC permite não só a confirmação do diagnóstico bioquímico como também a possibilidade de realizar o diagnóstico genético pré-implantacional em que, usando técnicas de fertilização *in vitro*, é possível selecionar embriões que não sejam afetados pela doença. Além destas técnicas, é também possível realizar diagnóstico pré-natal através do estudo das variantes familiares em amniócitos cultivados a partir de coleta de líquido amniótico¹¹.

Outro ponto importante citado na literatura é a prevalência da Leucodistrofia de Células Globoides em pacientes cujos progenitores são consanguíneos. No entanto, nos casos relatados não foi possível fazer essa correlação, pois os pais não eram consanguíneos. Já em países como Israel que possuem comunidades endogâmicas, a

exemplo dos drusos e muçulmanos, há uma incidência anormalmente alta de pacientes com DK¹²⁻¹⁴.

No Brasil, há uma grande dificuldade na detecção precoce da Leucodistrofia de Células Globoides, por se tratar de uma doença rara, que não entra na lista de doenças detectadas pelo teste do pezinho. Já nos EUA, desde 2006, alguns estados tornaram obrigatória a dosagem da GALC nesse teste^{7,15-16}. O objetivo da triagem neonatal, nesse caso, seria o diagnóstico precoce a fim de se identificarem casos pré-sintomáticos, permitindo, assim, intervenções terapêuticas.

CONCLUSÃO

Diante dos casos apresentados, ficou evidenciada a variabilidade fenotípica da Leucodistrofia de Células Globoides através das diversas manifestações encontradas, assim como, das variantes detectadas nos testes genético-moleculares, o que corrobora para o caráter multifacetado da enfermidade. A triagem neonatal é justificada, considerando-se que pacientes em estágio pré-sintomático da forma infantil da doença podem ser tratados com transplante de células-tronco^{15,16}. Nesse contexto, os pacientes relatados que evoluíram com óbito poderiam ter tido um diagnóstico precoce com consequente melhoria na evolução e prognóstico. Por fim, mesmo na ausência de uma terapia específica curativa, há terapias que podem ser oferecidas aos pacientes para aliviar as manifestações clínicas, tais como, a Fisioterapia para auxiliar na diminuição do efeito das contraturas e melhoria do tônus muscular. Também, a Terapia Ocupacional para que os pacientes consigam se adaptar à nova realidade advinda da doença e medicamentos que possam melhorar a espasticidade, capacidade motora e controlar as crises convulsivas.

REFERÊNCIAS

1. Gucev Z, Tasic V. Compound Galactosylceramidase Gene (GALC) Heterozygosity in a Boy with Infantile Krabbe Disease (KD). *Prilozi*. 2015;36(3):99-101. doi: 10.1515/prilozi-2015-0084
2. Sano TS. Doença de Krabbe: a importância do diagnóstico precoce para seu prognóstico. *EINSTEIN*. 2012;10(2):233-5. doi: 10.1590/S1679-45082012000200019
3. Beltran-Quintero ML, Bascou NA, Poe MD, Wenger DA, Saavedra-Matiz CA, Nichols MJ, et al. Early progression of Krabbe disease in patients with symptom onset between 0 and 5 months. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):46. doi: 10.1186/s13023-019-1018-4
4. Kohlschütter A. Lysosomal leukodystrophies: Krabbe disease and metachromatic leukodystrophy. *Handb Clin Neurol*. 2013;113:1611-8. doi: 10.1016/B978-0-444-59565-2.00029-0
5. Bascou N, DeRenzo A, Poe MD, Escolar ML. A prospective natural history study of Krabbe disease in a patient cohort with onset between 6 months and 3 years of life. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):126. doi: 10.1186/s13023-018-0872-9
6. Adachi H, Ishihara K, Tachibana H, Oka N, Higuchi Y, Takashima H, et al. Adult-onset Krabbe disease presenting with an isolated form of peripheral neuropathy. *Muscle Nerve*. 2016;54(1):152-7. doi: 10.1002/mus.25067 7. Orsini JJ, Kay DM, Saavedra-Matiz CA, Wenger DA, Duffner PK, Erbe RW, et al. Newborn screening for Krabbe disease in New York State: the first eight years' experience. *Genet Med*. 2016;18(3):239-48. doi: 10.1038/gim.2015.21
7. Orsini JJ, Kay DM, Saavedra-Matiz CA, Wenger DA, Duffner PK, Erbe RW, et al. Newborn screening for Krabbe disease in New York State: the first eight years' experience. *Genet Med*. 2016;18(3):239-48. doi: 10.1038/gim.2015.211
8. Wenger DA, Luzi P. Chapter 30 - Krabbe disease: Globoid Cell Leukodystrophy [Internet]. In: Rosenberg RN, Pascual JM, organizadores. *Rosenberg's molecular and genetic basis of neurological and psychiatric disease (Fifth Edition)*. Boston: Academic Press; 2015 [acesso em 2018 Out 2]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-410529-4.00030-9>
9. Duffner PK, Barczykowski A, Kay DM, Jalal K, Yan L, Abdelhalim A, et al. Later onset phenotypes of Krabbe disease: results of the world-wide registry. *Pediatr Neurol*. 2012;46(5):298-306. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.02.023
10. Poretti A, Blaser SI, Lequin MH, Fatemi A, Meoded A, Northington FJ, et al. Neonatal neuroimaging findings in inborn errors of metabolism. *J Magn Reson Imaging*. 2013;37(2):294-312. doi: 10.1002/jmri.23693.
11. Orsini JJ, Escolar ML, Wasserstein MP, Caggana M. Krabbe Disease. 2000 Jun 19 [Updated 2018 Oct 11] [homepage na Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019 [acesso em 2018 out 2]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1238/>
12. Pannuzzo G, Graziano ACE, Avola R, Drago F, Cardile V. Screening for Krabbe disease: the first 2 years' experience. *Acta Neurol Scand*. 2019;140(5):359-65. doi: 10.1111/ane.13153
13. Hult M, Darin N, Von Döbeln U, Månsson JE. Epidemiology of lysosomal storage diseases in Sweden. *Acta Paediatr*. 2014;103(12):1258-63. doi: 10.1111/apa.12807
14. Zlotogora J, Regev R, Zeigler M, Iancu TC, Bach G. Krabbe disease: increased incidence in a highly inbred community. *Am J Med Genet*. 1985;21(4):765-70. doi: 10.1002/ajmg.1320210420
15. Orsini JJ, Saavedra-Matiz CA, Gelb MH, Caggana M. Newborn Screening for Krabbe's Disease. *J Neurosci Res*. 2016;94(11):1063-75. doi:10.1002/jnr.23781 16. Kwon JM, Matern D, Kurtzberg J, Wrabetz L, Gelb MH, Wenger DA. Consensus guidelines for newborn screening, diagnosis and treatment of infantile Krabbe disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):30. doi: 10.1186/s13023-018-0766-x
16. Kwon JM, Matern D, Kurtzberg J, Wrabetz L, Gelb MH, Wenger DA. Consensus guidelines for newborn screening, diagnosis and treatment of infantile Krabbe disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):30. doi: 10.1186/s13023-018-0766-x