

DEFICIÊNCIA ISOLADA DE SEDOHEPTULOQUINASE: REVISÃO NARRATIVA DAS BASES METABÓLICAS, BIOMARCADORES DIAGNÓSTICOS E INCERTEZAS FENOTÍPICAS

Isolated sedoheptulokinase deficiency: a narrative review of metabolic bases, diagnostic biomarkers, and phenotypic uncertainties

[10.5281/ZENODO.19671761](https://doi.org/10.5281/ZENODO.19671761) - PUBLICADO ORIGINALMENTE EM JCSI.UFRDJ.COM

Maria Eduarda de Lima Dacier Lobato¹

Correspondente: mariadacierlobato@gmail.com

¹ Curso de Medicina, Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ), Belém, Pará, Brasil.

RESUMO

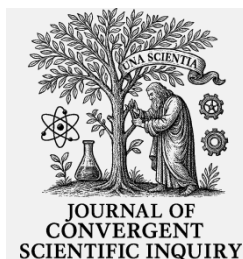
A deficiência isolada de sedoheptuloquinase (SHPK) é uma alteração rara do metabolismo de açúcares de sete carbonos, definida principalmente por aumento urinário de sedoheptulose e eritritol. Embora o defeito bioquímico seja coerente e reprodutível, seu significado clínico permanece incerto. Esta revisão narrativa sintetiza criticamente as bases metabólicas da SHPK, os principais biomarcadores diagnósticos e a consistência da evidência fenotípica disponível. A literatura demonstra que a deficiência enzimática é mensurável em termos laboratoriais, inclusive em pacientes com cistinose portadores da deleção de 57 kb envolvendo SHPK. Entretanto, a escassez de casos humanos isolados, a ausência de sobreposição fenotípica entre os relatos publicados e a falta de fenótipo relevante em modelos animais enfraquecem a hipótese de uma doença monogênica clinicamente definida. Conclui-se que a deficiência isolada de SHPK deve ser interpretada, no estado atual do conhecimento, como um fenótipo bioquímico de relevância clínica não estabelecida.

Palavras-chave: sedoheptuloquinase; SHPK; via das pentoses-fosfato; eritritol; sedoheptulose; genética metabólica.

ABSTRACT

Isolated sedoheptulokinase deficiency is a rare metabolic alteration characterized mainly by increased urinary sedoheptulose and erythritol. Although the biochemical defect is coherent and reproducible, its clinical significance remains uncertain. This narrative review critically synthesizes the metabolic basis of SHPK deficiency, its diagnostic biomarkers, and the consistency of the available phenotypic evidence. Current literature shows reproducible enzymatic and biochemical abnormalities, including in cystinosis patients carrying the common 57-kb deletion involving SHPK. However, the extremely limited number of isolated human cases, the lack of phenotypic overlap, and the absence of a relevant phenotype in animal models weaken the hypothesis of a clinically defined monogenic disorder. At present, isolated SHPK deficiency is best interpreted as a biochemical phenotype with unproven clinical pathogenicity.

Keywords: sedoheptulokinase; SHPK; pentose phosphate pathway; erythritol; sedoheptulose; metabolic genetics.



© **Acesso Aberto.** Este artigo está licenciado sob a **Licença Creative Commons Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0)**, que permite uso, compartilhamento, distribuição e reprodução em qualquer meio ou formato, exclusivamente para fins não comerciais, desde que: (1) os autores originais e a fonte sejam devidamente creditados; (2) seja fornecido o link para a licença Creative Commons; e (3) seja indicado se alterações foram realizadas no material licenciado. Não é permitido compartilhar material adaptado derivado deste artigo ou de partes dele. As imagens e demais materiais de terceiros incluídos neste artigo estão cobertos pela mesma licença CC BY-NC-ND 4.0, salvo indicação contrária na linha de crédito do respectivo material. Caso o material não esteja coberto por esta licença ou o uso pretendido não seja permitido por disposição legal ou exceda o uso autorizado, a permissão deverá ser obtida diretamente junto ao titular dos direitos autorais. Para visualizar uma cópia desta licença, acesse: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.pt>

INTRODUÇÃO

A ampliação do sequenciamento genômico e da metabolômica clínica modificou o eixo do diagnóstico em doenças raras. O problema deixou de ser apenas detectar variantes e alterações bioquímicas e passou a ser estabelecer, com rigor, se tais achados sustentam causalidade clínica. Esse desafio é especialmente evidente em condições nas quais há coerência molecular e metabólica, mas não há correspondência fenotípica estável. A deficiência isolada de sedoheptulose-7-fosfato constitui exemplo emblemático dessa dissociação (WAMELINK et al., 2015).

A sedoheptulose-7-fosfato, codificada por SHPK e historicamente também denominada CARKL, catalisa a fosforilação da sedoheptulose em sedoheptulose-7-fosfato, intermediário relevante do ramo não oxidativo da via das pentoses-fosfato. Essa via participa da redistribuição de carbono entre glicólise, síntese de ribose e equilíbrio redox, o que torna biologicamente plausível que alterações em seus componentes possam repercutir sobre múltiplos processos celulares (KARDON et al., 2008; STINCONE et al., 2015; NAGY; HASCHEMI, 2013).

O interesse clínico pela deficiência de SHPK surgiu inicialmente no contexto da cistinose nefropática. A deleção comum de 57 kb no locus de CTNS remove, além do gene principal da doença, o gene adjacente SHPK. Em pacientes portadores dessa deleção, a elevação urinária de sedoheptulose e eritritol demonstrou que a perda de SHPK produz uma assinatura metabólica específica. Entretanto, essa mesma observação introduziu uma dificuldade interpretativa central: apesar do defeito bioquímico evidente, não se demonstrou fenótipo clínico adicional consistente atribuível especificamente à ausência da enzima (WAMELINK et al., 2008; TOUCHMAN et al., 2000).

A incerteza tornou-se mais explícita com a publicação dos dois primeiros casos humanos de deficiência isolada de SHPK. Ambos apresentavam variantes nonsense em homozigose e biomarcadores urinários típicos, mas exibiam manifestações clínicas profundamente distintas, sem núcleo fenotípico compartilhado. Em genética clínica, essa ausência de convergência fenotípica enfraquece a hipótese de uma doença mendeliana clássica e desloca a interpretação para a possibilidade de fenótipo bioquímico incidental ou de baixa penetrância clínica (WAMELINK et al., 2015).

A relevância desse problema é prática. Atribuir causalidade clínica prematuramente a um gene pode encerrar de modo indevido a investigação etiológica, superestimar a patogenicidade de variantes de perda de função e distorcer o aconselhamento genético. Em outras palavras, demonstrar alteração molecular e perturbação metabólica não equivale, automaticamente, a demonstrar doença clinicamente definida (RICHARDS et al., 2015; STRANDE et al., 2017).

Diante desse cenário, esta revisão narrativa tem por objetivo sintetizar criticamente as bases metabólicas da deficiência isolada de SHPK, seus principais biomarcadores diagnósticos e, sobretudo, a robustez da evidência disponível para sustentar ou refutar sua validade causal como entidade clínica própria.

METODOLOGIA

Trata-se de revisão narrativa de literatura, construída com base em estudos primários, revisões relevantes e documentos de referência sobre metabolismo, biomarcadores urinários, interpretação de variantes e validade clínica gene-doença. A seleção do material nas bases Scielo, PubMed e Lilacs/BvS foi orientada por pertinência temática e por sua capacidade de responder a três questões centrais: a

deficiência de SHPK existe como defeito bioquímico demonstrável; esse defeito pode ser reconhecido de forma confiável por biomarcadores e ensaios funcionais; e a evidência disponível sustenta uma associação causal robusta entre deficiência de SHPK e fenótipo clínico específico.

Foram priorizados estudos sobre a enzimologia da SHPK, sua participação na via das pentoses-fosfato, relatos humanos de deficiência isolada, trabalhos diagnósticos sobre poliúria urinária, investigações envolvendo a deleção de 57 kb em cistinose e estudos experimentais em modelos animais. Por se tratar de revisão narrativa, não houve protocolo sistemático com critérios formais de elegibilidade, metanálise ou avaliação padronizada de risco de viés. A análise foi conduzida de forma crítica, com ênfase na distinção entre plausibilidade bioquímica, comprovação funcional e validade causal clínica.

RESULTADOS

3.1 Bases metabólicas da SHPK

A SHPK catalisa a conversão de sedoheptulose em sedoheptulose-7-fosfato, composto integrado ao ramo não oxidativo da via das pentoses-fosfato. Essa posição metabólica a insere em uma rede de interconversão de açúcares-fosfato que conecta glicólise, síntese de nucleotídeos e adaptação ao estado redox celular. Assim, sua deficiência é biologicamente plausível como fonte de perturbação metabólica, embora não implique, por si, desorganização sistêmica obrigatória da via (STINCONE et al., 2015; NAGY; HASCHEMI, 2013).

Estudos com enzima recombinante demonstraram que a SHPK apresenta alta especificidade por sedoheptulose como substrato, o que sustenta a coerência mecanística do defeito quando há perda de função gênica. Na ausência de atividade fisiológica da SHPK, a sedoheptulose passa a ser metabolizada por rota alternativa, com formação de sedoheptulose-1-fosfato, clivagem subsequente em dihidroxiacetona-fosfato e eritrose e redução final desta a eritritol. Dessa cadeia bioquímica deriva a assinatura metabólica característica da deficiência: aumento de sedoheptulose e eritritol na urina (KARDON et al., 2008).

Essa interpretação foi reforçada pelo reconhecimento de que a sedoheptulose está presente em fontes dietéticas vegetais e, portanto, entra continuamente no metabolismo humano. Em indivíduos com SHPK funcional, esse composto é fosforilado na posição adequada e incorporado ao fluxo metabólico da via das pentoses-fosfato. Em indivíduos com deficiência da enzima, parte desse fluxo é desviada para rotas alternativas, sem que isso tenha sido associado, até o momento, a deficiência de produto metabólico essencial ou acúmulo comprovadamente tóxico (KARDON et al., 2008).

A literatura sobre a própria via das pentoses-fosfato também contribui para explicar por que a perda de SHPK pode não produzir fenótipo clínico exuberante. A rede metabólica admite rotas compensatórias e redistribuição de carbono entre diferentes intermediários, o que sugere capacidade adaptativa suficiente para amortecer o impacto funcional da ausência de uma única etapa, sobretudo quando essa etapa não parece estruturalmente indispensável ao fluxo global da via (STINCONE et al., 2015; NAGY; HASCHEMI, 2013).

3.2 Biomarcadores diagnósticos

O reconhecimento laboratorial da deficiência de SHPK baseia-se principalmente no aumento urinário de sedoheptulose e eritritol. Esses dois compostos constituem os biomarcadores mais consistentes do defeito, tanto em casos humanos isolados quanto em pacientes com cistinose e

deleção envolvendo SHPK (WAMELINK et al., 2008; WAMELINK et al., 2015).

A análise desses metabólitos foi viabilizada de modo mais preciso por cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa em tandem, metodologia útil para triagem de polióis urinários e para o reconhecimento de erros inatos do metabolismo que afetam o metabolismo de açúcares e seus derivados. Essa abordagem aumenta a capacidade de distinguir padrões metabólicos sugestivos de defeitos específicos da via das pentoses-fosfato, inclusive em contextos clínicos inespecíficos (WAMELINK et al., 2005).

Entretanto, a interpretação desses biomarcadores requer cautela. Primeiro, porque alterações em polióis e carboidratos urinários podem ocorrer em outros defeitos do ramo não oxidativo da via, o que impõe diagnóstico diferencial bioquímico. Segundo, porque idade e função renal influenciam a excreção urinária dessas substâncias, limitando leituras simplistas baseadas apenas em valor isolado. Terceiro, porque biomarcador demonstra perturbação de via, não magnitude de impacto clínico (WAMELINK et al., 2005; VANLEDE et al., 2015; SHAYOTA et al., 2020).

Além da assinatura urinária, a confirmação funcional pode ser obtida por ensaio enzimático em fibroblastos. Nos pacientes descritos com deficiência de SHPK, observou-se redução expressiva da atividade de fosforilação da sedoheptulose. Esse dado fecha o circuito entre variante, alteração funcional e fenótipo bioquímico. Ainda assim, essa convergência permanece no plano metabólico e não basta, isoladamente, para demonstrar que a deficiência explique o quadro clínico global do indivíduo (WAMELINK et al., 2015).

3.3 Relação molecular com a cistinose

A relevância histórica da deficiência de SHPK decorre, em grande medida, de sua proximidade genômica com CTNS. O gene SHPK localiza-se na região 17p13, adjacente ao gene da cistinose nefropática. A caracterização dessa região demonstrou que a deleção comum de 57 kb, muito frequente em determinadas populações com cistinose, remove não apenas CTNS, mas também SHPK (TOUCHMAN et al., 2000; WAMELINK et al., 2008).

Esse ponto é central porque transforma os pacientes com cistinose portadores da deleção em uma espécie de “coorte natural” de deficiência de SHPK. Neles, a perda do gene não é inferida apenas por sequenciamento pontual, mas integrada a uma alteração estrutural bem caracterizada do locus. O resultado metabólico é consistente: sedoheptulose e eritrólito urinários encontram-se elevados e a atividade funcional relacionada à fosforilação de sedoheptulose está reduzida (WAMELINK et al., 2008).

Apesar disso, não se demonstrou fenótipo clínico adicional específico atribuível à perda concomitante de SHPK nesses pacientes. Esse achado é particularmente relevante porque envolve número de indivíduos substancialmente maior que os raros casos isolados descritos fora da cistinose. Se a ausência de SHPK causasse síndrome clínica própria de penetrância relevante, seria esperada alguma divergência fenotípica reproduzível nesse subgrupo, o que não foi mostrado (WAMELINK et al., 2008).

3.4 Evidência humana da deficiência isolada

A evidência clínica direta em humanos permanece extremamente limitada. Os dois casos publicados de deficiência isolada de SHPK apresentavam variantes nonsense em homozigose, excreção urinária aumentada de sedoheptulose e eritrólito e redução funcional da atividade enzimática. Apesar dessa convergência molecular e bioquímica, os quadros clínicos eram radicalmente distintos. Um paciente apresentou colestase neonatal, hipoglicemia e

anemia; o outro, artrogrípse múltipla congênita, contraturas e dismorfismos (WAMELINK et al., 2015).

A ausência de sobreposição fenotípica relevante compromete a inferência de causalidade. Em distúrbios metabólicos monogênicos de perda de função, geralmente se espera pelo menos um eixo clínico compartilhado, ainda que com variabilidade de intensidade. Quando esse eixo não existe, a interpretação causal se enfraquece, e ganha força a hipótese de que o defeito explique o biomarcador, mas não necessariamente o fenótipo sindrômico observado (WAMELINK et al., 2015).

Outro problema é a ausência de dados de história natural, de estudos familiares e de replicação subsequente de casos com quadro semelhante. A escassez de relatos adicionais após a descrição inicial reduz a robustez da associação clínica e impede estimativas minimamente seguras de penetrância, expressividade e variabilidade fenotípica.

3.5 Evidência experimental

Os dados experimentais em modelos animais convergem para a mesma direção interpretativa sugerida pelos estudos humanos. Em camundongos knockout para *Shpk*, observou-se recapitulação da assinatura metabólica humana, com excreção urinária de sedoheptulose e eritrólito, mas sem fenótipo clínico significativo que sustentasse doença sistêmica evidente (GOODMAN et al., 2021).

Esse achado ganhou importância adicional no contexto da terapia celular para cistinose. Havia preocupação de que a ausência de SHPK pudesse interferir na capacidade de células-tronco hematopoéticas ou de macrófagos de exercer efeitos terapêuticos relevantes. Contudo, os estudos mostraram que a deficiência de *Shpk* não alterou a capacidade dessas células de resgatar o fenótipo da cistinose no modelo murino, nem impôs limitação funcional comparável à esperada de um gene cuja perda gerasse grande comprometimento biológico sistêmico (GOODMAN et al., 2021).

DISCUSSÃO

O ponto central desta revisão não é decidir se a deficiência de SHPK existe, porque isso já foi suficientemente demonstrado em nível bioquímico e funcional. O ponto central é determinar se o defeito metabólico observado autoriza a conclusão de que existe uma doença monogênica clinicamente definida atribuível a esse gene. À luz da evidência disponível, essa conclusão permanece não demonstrada (WAMELINK et al., 2008; WAMELINK et al., 2015).

A cadeia de evidência favorável à existência do defeito bioquímico é consistente. Há plausibilidade enzimática, biomarcadores urinários coerentes, confirmação funcional em fibroblastos, observação repetida em pacientes com cistinose portadores da deleção de 57 kb e reprodução do fenótipo metabólico em modelos animais. Portanto, não se trata de artefato analítico nem de associação desprovida de fundamento mecanístico (KARDON et al., 2008; WAMELINK et al., 2008; GOODMAN et al., 2021). O problema emerge na transição entre alteração bioquímica e causalidade clínica.

Para que um gene sustente, com robustez, uma entidade nosológica própria, não basta demonstrar perda de função. É necessário que essa perda se associe, de modo consistente, a um fenótipo reconhecível, reproduzível e clinicamente convergente. Esse requisito não está preenchido para SHPK. A evidência humana direta restringe-se a dois casos isolados, número insuficiente para qualquer inferência minimamente confiável sobre penetrância, expressividade, história natural ou espectro fenotípico. Além disso, os dois casos publicados não compartilham um núcleo clínico convincente, o que

enfraquece a hipótese de uma síndrome mendeliana classicamente definida (WAMELINK et al., 2015).

Essa fragilidade torna-se mais relevante quando considerada em conjunto com a chamada "coorte natural" formada por pacientes com cistinose portadores da deleção de 57 kb, alteração que remove simultaneamente CTNS e SHPK. Nesses indivíduos, a deficiência de SHPK é real, mensurável e bioquimicamente evidente, mas não se demonstrou fenótipo adicional específico que pudesse ser atribuído de forma consistente à perda da sedoheptuloquinase. Se a ausência de SHPK fosse causa de doença clínica própria com penetrância relevante, seria esperada alguma divergência fenotípica reprodutível nesse subgrupo. Essa expectativa não foi confirmada (WAMELINK et al., 2008).

Os modelos experimentais reforçam a mesma direção interpretativa. Em camundongos knockout para *Shpk*, o defeito metabólico foi reproduzido, com alteração da excreção urinária de sedoheptulose e eritritol, mas sem emergência de fenótipo clínico significativo. Além disso, a deficiência de *Shpk* não comprometeu a capacidade de células-tronco hematopoéticas em resgatar a cistinose em modelo murino, dado particularmente importante diante da hipótese prévia de que a perda de SHPK pudesse interferir em processos celulares relevantes, como polarização de macrófagos ou resposta a estratégias terapêuticas celulares (GOODMAN et al., 2021).

Do ponto de vista metodológico, a dificuldade está em distinguir três níveis que não são equivalentes: alteração molecular, disfunção bioquímica e doença clínica. No caso da SHPK, os dois primeiros níveis estão bem sustentados; o terceiro, não. Essa dissociação sugere que a via metabólica acometida admite compensação suficiente para impedir que a deficiência enzimática se traduza, ao menos nas condições atualmente conhecidas, em doença sistêmica clinicamente definida. Em termos de inferência causal, isso significa que a evidência disponível demonstra um fenótipo bioquímico, mas não demonstra, com força comparável, patogenicidade clínica independente (STINCONE et al., 2015; WAMELINK et al., 2015; GOODMAN et al., 2021).

Essa conclusão tem implicações diretas para a genética clínica. A identificação de variantes bialélicas em SHPK, mesmo acompanhadas por biomarcadores típicos, não deve encerrar a investigação etiológica em pacientes síndrômicos. O principal risco interpretativo, nesse contexto, é confundir demonstração de perda de função com demonstração de causalidade fenotípica. As diretrizes contemporâneas de interpretação de variantes e de validade clínica gene-doença deixam claro que evidência funcional, isoladamente, não basta para consolidar umnexo clínico robusto quando a correlação fenotípica é fraca, inconsistente ou não replicada (RICHARDS et al., 2015; STRANDE et al., 2017).

Portanto, a formulação mais rigorosa, no estado atual do conhecimento, é que a deficiência isolada de SHPK representa um fenótipo bioquímico bem estabelecido, porém uma entidade clínica ainda não validada com robustez suficiente: há bons dados para afirmar a existência do defeito enzimático e poucos dados para sustentar que ele seja causa necessária ou suficiente dos fenótipos humanos até agora descritos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A literatura disponível sustenta de modo consistente a existência de deficiência bioquímica da SHPK, mas não sustenta, com igual força, a existência de uma doença clínica própria e bem delimitada decorrente desse defeito. O

aumento urinário de sedoheptulose e eritritol, a redução funcional da atividade enzimática e a reprodução experimental do fenótipo metabólico demonstram realidade biológica. Entretanto, a fragilidade da evidência fenotípica, a ausência de replicação clínica e os dados provenientes da cistinose e de modelos animais impedem concluir que se trate de erro inato do metabolismo com expressão clínica definida.

Assim, a formulação mais defensável é que a deficiência isolada de SHPK represente, até o momento, um fenótipo bioquímico de relevância clínica não comprovada. Em termos práticos, sua identificação deve induzir prudência interpretativa, ampliação da investigação diagnóstica e reavaliação periódica da literatura, e não atribuição causal automática do quadro clínico ao gene identificado.

FINANCIAMENTO

O presente estudo não recebeu auxílio financeiro específico de agências de fomento dos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

DISPONIBILIDADE DE DADOS

Não foram gerados ou analisados conjuntos de dados originais neste estudo, por se tratar de uma revisão da literatura.

APROVAÇÃO ÉTICA E CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO

Por se tratar de uma revisão narrativa baseada exclusivamente em literatura publicada, sem envolvimento direto de seres humanos, acesso a prontuários, dados identificáveis ou material biológico, não houve necessidade de apreciação por Comitê de Ética em Pesquisa nem de obtenção de termo de consentimento livre e esclarecido.

CONSENTIMENTO PARA PUBLICAÇÃO

Não se aplica.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

DECLARAÇÃO SOBRE O USO DE FERRAMENTAS DE IA

Os autores utilizaram modelos de linguagem baseados em inteligência artificial apenas para refinar a linguagem e melhorar a clareza do texto. Todo o conteúdo foi revisado e aprovado pelos autores, que assumem total responsabilidade pela versão final do manuscrito.

RECEBIDO: 27 de março de 2026

ACEITO: 07 de abril de 2026

PUBLICADO ONLINE: 18 de abril de 2026

REFERÊNCIAS

- GOODMAN, S. et al. Deficiency of the sedoheptulose kinase (*Shpk*) does not alter the ability of hematopoietic stem cells to rescue cystinosis in the mouse model. *Molecular Genetics and Metabolism*, v. 134, n. 4, p. 309-316, 2021. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.11.006]. Acesso em: 12 fev. 2026.
- KARDON, T. et al. Characterization of mammalian sedoheptulokinase and mechanism of formation of erythritol in sedoheptulokinase deficiency. *FEBS Letters*, v. 582, n. 23-24, p. 3330-3334, 2008. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/j.febslet.2008.08.024]. Acesso em: 12 fev. 2026.
- NAGY, C.; HASCHEMI, A. Sedoheptulose kinase regulates cellular carbohydrate metabolism by sedoheptulose 7-phosphate supply. *Biochemical Society Transactions*, v. 41, n. 2, p. 674-680, 2013. Disponível em: [https://doi.org/10.1042/BST20120354]. Acesso em: 12 fev. 2026.
- RICHARDS, S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*, v. 17, n. 5, p. 405-424, 2015. Disponível em: [https://doi.org/10.1038/gim.2015.30]. Acesso em: 12 fev. 2026.
- SHAYOTA, B. J. et al. Untargeted metabolomics as an unbiased approach to the diagnosis of inborn errors of metabolism of the non-oxidative branch of the pentose phosphate pathway. *Molecular Genetics and Metabolism*, v. 131, n. 1-2, p. 147-154, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.07.013]. Acesso em: 12 fev. 2026.
- STINCONE, A. et al. The return of metabolism: biochemistry and physiology of the pentose phosphate pathway. *Biological Reviews*,

- v. 90, n. 3, p. 927-963, 2015. Disponível em: [https://doi.org/10.1111/brv.12140]. Acesso em: 12 fev. 2026.
- STRANDE, N. T. et al. Evaluating the clinical validity of gene-disease associations: an evidence-based framework developed by the Clinical Genome Resource. *American Journal of Human Genetics*, v. 100, n. 6, p. 895-906, 2017. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.04.015]. Acesso em: 12 fev. 2026.
- TOUCHMAN, J. W. et al. The genomic region encompassing the nephropathic cystinosis gene (CTNS): complete sequencing of a 200-kb segment and discovery of a novel gene within the common cystinosis-causing deletion. *Genome Research*, v. 10, n. 2, p. 165-173, 2000. Disponível em: [https://doi.org/10.1101/gr.10.2.165]. Acesso em: 12 fev. 2026.
- VANLEDE, K. et al. Urinary excretion of polyols and sugars in children with chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*, v. 30, n. 9, p. 1537-1540, 2015. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00467-015-3135-1. Acesso em: 12 fev. 2026.
- WAMELINK, M. M. C. et al. Analysis of polyols in urine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry: a useful tool for recognition of inborn errors affecting polyol metabolism. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, v. 28, n. 6, p. 951-963, 2005. Disponível em: [https://doi.org/10.1007/s10545-005-0233-4]. Acesso em: 12 fev. 2026.
- WAMELINK, M. M. C. et al. Sedoheptulokinase deficiency due to a 57-kb deletion in cystinosis patients causes urinary accumulation of sedoheptulose: elucidation of the CARKL gene. *Human Mutation*, v. 29, n. 4, p. 532-536, 2008. Disponível em: [https://doi.org/10.1002/humu.20685]. Acesso em: 12 fev. 2026.
- WAMELINK, M. M. C. et al. First two unrelated cases of isolated sedoheptulokinase deficiency: a benign disorder? *Journal of Inherited Metabolic Disease*, v. 38, n. 5, p. 889-894, 2015. Disponível em: [https://doi.org/10.1007/s10545-014-9809-1]. Acesso em: 12 fev. 2026.