

## DEFICIÊNCIA DE RPI: SCOPING REVIEW DAS CORRELAÇÕES GENÓTIPO-FENÓTIPO E MARCADORES DIAGNÓSTICOS

RPI deficiency: scoping review of genotype-phenotype correlations and diagnostic markers

 [10.5281/ZENODO.19672245](https://doi.org/10.5281/ZENODO.19672245) - PUBLICADO ORIGINALMENTE EM [JCSI.UFRDJ.COM](http://JCSI.UFRDJ.COM)

Maria Eduarda de Lima Dacier Lobato<sup>1</sup>

Correspondente: [mariadacierlobato@gmail.com](mailto:mariadacierlobato@gmail.com)

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

### RESUMO

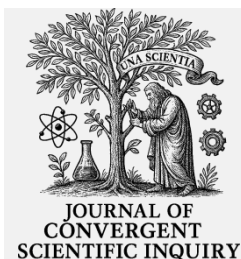
Objetivou-se mapear a literatura clínica e translacional sobre deficiência de ribose-5-fosfato isomerase, enfatizando os casos humanos descritos, os biomarcadores diagnósticos e os padrões clínico-radiológicos recorrentes. Realizou-se revisão de escopo com busca estruturada em literatura biomédica indexada e rastreamento de referências, seguida de síntese narrativa. A evidência recuperada demonstra um corpo documental extremamente pequeno, composto por quatro indivíduos confirmados em publicações clínicas primárias, além de estudos de caracterização molecular e trabalhos bioquímicos auxiliares. O fenótipo nuclear foi leucoencefalopatia progressiva de início precoce, associada a atraso ou regressão do neurodesenvolvimento e, em parte dos casos, neuropatia periférica, epilepsia e comprometimento visual. Os biomarcadores mais robustos foram elevação de ribitol e D-arabitol em urina e outros fluidos, pico de polióis na espectroscopia por ressonância magnética e demonstração de deficiência enzimática ou variantes bialélicas em RPIA. Conclui-se que o diagnóstico depende menos de reconhecimento sindrômico refinado e mais da combinação entre suspeição metabólica, dosagem dirigida de polióis e confirmação molecular.

**Palavras-chave:** erros inatos do metabolismo; via das pentoses-fosfato; leucoencefalopatia; biomarcadores; neuroimagem; RPIA.

### ABSTRACT

This study aimed to map the clinical and translational literature on ribose-5-phosphate isomerase deficiency, focusing on reported human cases, diagnostic biomarkers, and recurrent clinical-radiological patterns. A scoping review was conducted through structured searches in indexed biomedical literature followed by reference tracking and narrative synthesis. Retrieved evidence showed an extremely small documentary corpus, comprising four confirmed affected individuals in primary clinical publications, along with molecular characterization studies and ancillary biochemical reports. The core phenotype was early-onset progressive leucoencephalopathy associated with developmental delay or regression and, in some patients, peripheral neuropathy, epilepsy, and visual impairment. The most robust biomarkers were increased ribitol and D-arabitol in urine and other body fluids, cerebral polyol peaks on magnetic resonance spectroscopy, and demonstration of deficient enzyme activity or bi-allelic RPIA variants. It is concluded that diagnosis depends less on a highly specific syndromic pattern and more on combining metabolic suspicion, targeted polyol testing, and molecular confirmation.

**Keywords:** inborn errors of metabolism; pentose phosphate pathway; leucoencephalopathy; biomarkers; neuroimaging; RPIA.



© **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 deficiência de ribose-5-fosfato isomerase é uma doença metabólica hereditária ultrarrara da fase não oxidativa da via das pentoses-fosfato. O caso-índice foi reconhecido inicialmente como leucoencefalopatia associada a distúrbio do metabolismo de polióis em 1999; a definição enzimática e genética veio em 2004; a literatura recuperada para esta revisão identificou, até 12 de abril de 2026, quatro indivíduos confirmados, distribuídos em um número muito pequeno de relatos clínicos e uma reavaliação molecular do primeiro paciente (VAN DER KNAAP et al., 1999; HUCK et al., 2004; WAMELINK et al., 2010; NAIK et al., 2017; BROOKS et al., 2018; KAUR et al., 2019).

Esse volume mínimo de evidência produz um problema epistemológico claro: a síndrome existe, mas sua moldura fenotípica permanece incompleta. Em doenças tão raras, a revisão de escopo é mais apropriada do que a revisão sistemática de efeito, porque o objetivo central não é medir magnitude de associação, mas mapear o território documental, explicitar lacunas e organizar os eixos diagnósticos disponíveis. Ao mesmo tempo, a deficiência de RPIA tem relevância desproporcional ao número de casos, porque ajudou a consolidar o reconhecimento dos erros inatos da fase reversível da via das pentoses-fosfato como categoria clínica própria (WAMELINK; STRUYS; JAKOBS, 2008; TRICCO et al., 2018; PETERS et al., 2020).

Além da raridade, a doença desafia o raciocínio clínico por três motivos. Primeiro, o fenótipo neurológico é inespecífico no nível sindrômico amplo, porque leucoencefalopatia, atraso do desenvolvimento e epilepsia pertencem a numerosos diagnósticos diferenciais. Segundo, parte do valor discriminativo não está na ressonância magnética convencional isolada, mas na integração com metabólômica dirigida ou espectroscopia. Terceiro, a literatura secundária tende a repetir como definitivos alguns enunciados que, examinados de perto, são inferenciais ou derivados de poucos pacientes, como a descrição de um padrão neurorradiológico muito específico ou a extrapolação direta de biomarcadores metabômicos de outras deficiências da via para RPIA (BONKOWSKY; KELLER, 2021; VAN DER KNAAP et al., 2019; SHAYOTA et al., 2020).

Diante disso, esta revisão de escopo teve por objetivo sintetizar, em sistema autor-data uniforme, o que efetivamente pode ser sustentado sobre os casos humanos descritos, os biomarcadores diagnósticos e os padrões clínico-radiológicos da deficiência de ribose-5-fosfato isomerase.

## METODOLOGIA

Trata-se de revisão de escopo, conduzida segundo os princípios metodológicos do JBI e reportada de forma compatível com a extensão PRISMA-ScR, apropriadas para mapear evidência heterogênea, rara e majoritariamente descritiva (TRICCO et al., 2018; PETERS et al., 2020).

A busca foi estruturada em 21 dez. 2025, com ênfase em literatura biomédica indexada e páginas editoriais com DOI, usando combinações dos termos “ribose-5-phosphate isomerase deficiency”, “RPIA”, “leukoencephalopathy”, “polyol metabolism”, “ribitol” e “arabitol”, complementadas por rastreamento das referências dos próprios relatos de caso. Foram elegíveis publicações clínicas primárias que descrevessem indivíduos com diagnóstico confirmado ou fortemente sustentado por bioquímica, enzimologia ou genética molecular; estudos de caracterização mecânica e metodológica foram incluídos apenas quando contribuíam diretamente para interpretação diagnóstica. Excluíram-se

revisões sem dados originais, estudos oncológicos ou estruturais de RPIA sem relação com a doença hereditária e duplicações do mesmo caso sem ganho analítico substancial.

Para a síntese, os dados extraídos foram organizados em quatro eixos: constituição do corpus clínico, perfil genético-molecular, biomarcadores bioquímicos e neurometabólicos, e padrão clínico-radiológico. Como a base empírica é essencialmente composta por relatos isolados, a interpretação privilegiou consistência transversal entre casos e distinção explícita entre observação humana direta, inferência fisiopatológica e extrapolação derivada de outros erros da via.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Constituição do corpus clínico e redefinição do número de casos

O corpus mínimo desta revisão ficou assim delimitado: um relato sindrômico precursor em 1999, um estudo de identificação bioquímica e genética do caso-índice em 2004, uma reavaliação molecular do mesmo indivíduo em 2010, um segundo caso publicado em 2017, um terceiro em 2018 e um quarto em 2019. Portanto, a formulação “apenas três casos” deixou de ser sustentável após a publicação de Kaur et al. (2019); o número mais defensável, com base na literatura recuperada até abril de 2026, é quatro indivíduos confirmados. O artigo de 2010 não adiciona um novo paciente, mas aprofunda a biologia do primeiro caso (VAN DER KNAAP et al., 1999; MOLENAAR et al., 2001; HUCK et al., 2004; WAMELINK et al., 2010; NAIK et al., 2017; BROOKS et al., 2018; KAUR et al., 2019).

Esse ajuste não é mero detalhe bibliográfico. Em doenças ultra-raras, cada novo indivíduo redefine o intervalo plausível de apresentação clínica. Enquanto a literatura inicial poderia induzir a leitura de um fenótipo quase monomórfico, a entrada dos casos de 2017, 2018 e 2019 amplia o espectro temporal de início, a presença de epilepsia e o grau de comprometimento visual e de regressão neurológica. Logo, a utilidade clínica da revisão não está em reafirmar raridade, mas em mostrar que a raridade extrema não elimina variabilidade fenotípica; ela apenas a torna mais difícil de estimar com precisão.

### Síntese dos casos humanos descritos

O caso-índice, posteriormente esclarecido como deficiência de ribose-5-fosfato isomerase, foi reconhecido por leucoencefalopatia lentamente progressiva, neuropatia periférica e acúmulo marcante de ribitol e D-arabitol no cérebro e em fluidos corporais. A caracterização molecular subsequente mostrou heterozigose composta para um alelo frameshift nulo e um alelo missense Ala61Val, com atividade residual parcial e déficit de expressão dependente do tipo celular. Esse ponto é decisivo: a fisiopatologia não parece resultar apenas da troca de aminoácido, mas da combinação entre perda de função em um alelo e atividade/expressão imperfeitas no outro (HUCK et al., 2004; WAMELINK et al., 2010).

O segundo indivíduo foi descrito em 2017 como caso de leucoencefalopatia lentamente progressiva associada à deficiência de RPIA. Embora os resumos abertos disponíveis forneçam descrição limitada, a própria literatura subsequente o reconhece como caso distinto do índice e o associa a regressão psicomotora e anormalidade difusa da substância branca, o que reforça a permanência do eixo leucoencefalopatia-regressão como núcleo clínico da doença (NAIK et al., 2017; BROOKS et al., 2018).

O terceiro caso, publicado em 2018, desloca o espectro para início neonatal, com leucoencefalopatia e atraso

psicomotor. Seu valor não é apenas confirmatório; ele demonstra que a doença pode começar antes do padrão observado no caso-índice e que a suspeita deve entrar mais cedo no algoritmo diferencial de doença da substância branca do lactente. Nesse relato, o sequenciamento completo do exoma detectou duas mutações em RPIA, e a elevação de polióis urinários serviu como ponte entre variante genômica e fenótipo metabólico, fortalecendo a interpretação de patogenicidade (BROOKS et al., 2018).

O quarto caso, de 2019, acrescenta duas informações relevantes. Primeiro, o espectro clínico pode alcançar vida adulta jovem, com neuroregressão, crises refratárias, distúrbios do sono, cegueira e atraso motor importante. Segundo, uma variante missense bialélica nova, c.770T>C [p.(Ile257Thr)], foi associada a níveis urinários elevados de arabitol e ribitol, consolidando o vínculo entre genótipo, bioquímica e fenótipo. Nesse ponto, a doença deixa de parecer um evento singular e passa a configurar um padrão reproduzível, ainda que observável em pouquíssimos indivíduos (KAUR et al., 2019).

#### **Biomarcadores diagnósticos**

Os biomarcadores mais robustos da deficiência de RPI são ribitol e D-arabitol elevados em urina, plasma, líquido e tecido cerebral, além da redução da atividade enzimática em fibroblastos e da identificação de variantes bialélicas em RPIA. Historicamente, a pista decisiva emergiu da espectroscopia por ressonância magnética e da RMN de fluidos, que mostraram ressonâncias anômalas entre 3,5 e 4,0 ppm; depois, a análise química confirmou tratar-se de arabitol e ribitol. Em termos práticos, isso significa que a doença é tanto uma encefalopatia da substância branca quanto um distúrbio de acúmulo de polióis detectável por abordagem dirigida (MOOLENAAR et al., 2001; HUCK et al., 2004; BROOKS et al., 2018; KAUR et al., 2019).

Do ponto de vista laboratorial, a dosagem urinária de polióis por LC-MS/MS permanece o instrumento bioquímico mais operacional para triagem dirigida, porque permite quantificar ribitol, arabitol e outros polióis associados à via das pentoses-fosfato. O trabalho metodológico de Wamelink et al. (2005) é importante não apenas por demonstrar aplicabilidade clínica, mas por estabelecer faixas de referência relacionadas à idade. Esse detalhe é crítico, pois a excreção urinária de polióis é fisiologicamente elevada no período neonatal e cai nos primeiros meses de vida; portanto, interpretar polióis sem ajuste etário aumenta o risco de falso-positivo em lactentes e de erro de classificação em cenários de triagem metabólica (WAMELINK et al., 2005; KOY et al., 2009).

A literatura recente por vezes invoca metabolômica não direcionada como se já houvesse um painel validado de biomarcadores adicionais para RPIA. Essa formulação exige depuração. O estudo de Shayota et al. (2020) demonstrou a utilidade da metabolômica clínica ampla para defeitos não oxidativos da via das pentoses-fosfato, mas os sujeitos incluídos eram pacientes com deficiência de transcetolase e transaldolase, não indivíduos com deficiência de RPIA. Assim, ele sustenta um argumento metodológico — a utilidade potencial de uma plataforma não direcionada em distúrbios raros da via —, mas não prova diretamente que ribonato, ribose e eritronato componham um perfil validado e específico da deficiência de RPI em humanos. Qualquer transferência direta dessa assinatura para RPIA deve ser explicitamente tratada como inferência, não como achado confirmado (SHAYOTA et al., 2020).

#### **Padrões clínico-radiológicos**

O denominador comum entre os casos é leucoencefalopatia progressiva ou doença precoce da

substância branca, acompanhada de comprometimento do neurodesenvolvimento. A neuropatia periférica aparece de modo inequívoco no caso-índice e em sua reanálise molecular, mas nem sempre recebe detalhamento equivalente nos relatos mais tardios. Epilepsia, regressão, atraso motor e, em pelo menos um paciente, perda visual importante ampliam o espectro. O ponto central, porém, é que todos os casos convergem para um processo neurológico central progressivo de início precoce, não para um fenótipo sistêmico multiorgânico dominante (HUCK et al., 2004; WAMELINK et al., 2010; BROOKS et al., 2018; KAUR et al., 2019).

Em contraste, a assinatura neurorradiológica detalhada ainda é imatura. A literatura sustenta com segurança a presença de leucoencefalopatia, mas não oferece granularidade suficiente para fixar, com a mesma confiança, um padrão topográfico exclusivo de distribuição, simetria, realce, difusão ou evolução volumétrica. Em outras palavras: é legítimo afirmar que a RM convencional é central para a suspeita e o seguimento das leucoencefalopatias pediátricas, mas não é metodologicamente sólido afirmar que a deficiência de RPI já possua um “padrão de imagem” tão específico quanto o de leucodistrofias mais bem descritas. O elemento de maior especificidade continua sendo a integração da RM com espectroscopia e bioquímica de polióis, e não a morfologia radiológica isolada (BONKOWSKY; KELLER, 2021; VAN DER KNAAP et al., 2019; HUCK et al., 2004; BROOKS et al., 2018).

#### **Fisiopatologia**

A interpretação fisiopatológica mais prudente parte de dois níveis. No nível humano, sabe-se que há acúmulo de ribitol e D-arabitol em cérebro e fluidos corporais, associado a variantes patogênicas em RPIA e a um fenótipo de leucoencefalopatia progressiva. No nível experimental, a exposição de córtex pré-frontal de ratos a esses polióis aumentou a produção mitocondrial de superóxido e elevou enzimas antioxidantes, sem evidência concomitante de oxidação de proteínas ou lipídios nas condições testadas. A inferência inevitável é que existe plausibilidade biológica para estresse oxidativo secundário, mas não prova definitiva de que esse seja o mecanismo dominante da lesão da substância branca em humanos. A distância entre o modelo experimental e o fenótipo clínico permanece considerável (STONE et al., 2014; WAMELINK; STRUYS; JAKOBS, 2008).

Essa distinção importa porque evita dois erros simétricos. O primeiro é subestimar o valor translacional dos dados experimentais; o segundo é convertê-los em mecanismo humano estabelecido. No estado atual da evidência, o máximo defensável é que o acúmulo de polióis seja um marcador bioquímico cardinal e, possivelmente, um participante fisiopatológico relevante, sem que se possa quantificar seu peso causal relativo frente a outros efeitos da disfunção da via das pentoses-fosfato.

#### **Implicações diagnósticas e lacunas práticas**

Do ponto de vista assistencial, a revisão sustenta um algoritmo simples e de alto rendimento relativo para um cenário de doença rara. Em criança, lactente ou adulto jovem com doença precoce da substância branca sem etiologia definida, especialmente quando há atraso ou regressão do desenvolvimento e achados neurológicos periféricos, deve-se considerar dosagem urinária de polióis com referência ajustada por idade; se disponível, a espectroscopia cerebral aumenta substancialmente a especificidade diagnóstica; a confirmação final deve integrar análise molecular de RPIA e, quando factível, estudo funcional enzimático em fibroblastos (BROOKS et al., 2018; WAMELINK et al., 2005; KOY et al., 2009; BONKOWSKY; KELLER, 2021).

A principal lacuna não é apenas o número de casos, mas a baixa resolução fenotípica da literatura disponível. Faltam seguimento longitudinal padronizado, descrição neurorradiológica comparável, dados neurofisiológicos homogêneos, correlação genótipo-fenótipo minimamente robusta e qualquer base empírica para intervenção específica. Por isso, a utilidade atual da revisão é eminentemente diagnóstica e classificatória: ela não encerra o conhecimento da doença, mas reduz o ruído sobre aquilo que realmente já foi demonstrado.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A deficiência de ribose-5-fosfato isomerase permanece entre os erros inatos mais raros da medicina humana, mas a revisão do corpus disponível mostra que a doença já não pode ser descrita com base em apenas três casos. O conjunto mais defensável até abril de 2026 é de quatro indivíduos confirmados, com um fenótipo dominado por leucoencefalopatia progressiva de início precoce e comprometimento do neurodesenvolvimento. O eixo diagnóstico mais sólido combina poliúis urinários elevados, espectroscopia cerebral compatível e confirmação molecular de RPIA. Em contrapartida, a assinatura neurorradiológica detalhada e a fisiopatologia humana permanecem incompletas, e não há terapia específica validada. O ganho prático, portanto, reside em encurtar a odisseia diagnóstica: suspeitar cedo, medir poliúis corretamente e confirmar de modo integrado.

### 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

Não se aplica.

### 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: 23 de dezembro de 2025

ACEITO: 01 de fevereiro de 2026

PUBLICADO ONLINE: 18 de abril de 2026

### REFERÊNCIAS

- BONKOWSKY, Joshua L.; KELLER, Stephanie. Leukodystrophies in children: diagnosis, care, and treatment. *Pediatrics*, [S. l.], v. 148, n. 3, e2021053126, 2021. DOI: 10.1542/peds.2021-053126. Disponível em: [https://doi.org/10.1542/peds.2021-053126]. Acesso em: 21 dez. 2025.
- BROOKS, Susan Sklower et al. Further delineation of ribose-5-phosphate isomerase deficiency: report of a third case. *Journal of Child Neurology*, [S. l.], v. 33, n. 12, p. 784-787, 2018. DOI: 10.1177/0883073818789316. Disponível em: [https://doi.org/10.1177/0883073818789316]. Acesso em: 21 dez. 2025.
- HUCK, Jozanneke H. J. et al. Ribose-5-phosphate isomerase deficiency: new inborn error in the pentose phosphate pathway associated with a slowly progressive leucoencephalopathy. *American Journal of Human Genetics*, [S. l.], v. 74, n. 4, p. 745-751, 2004. DOI: 10.1086/383204. Disponível em: [https://doi.org/10.1086/383204]. Acesso em: 21 dez. 2025.
- KAUR, Parneet et al. Confirmation of a rare genetic leucoencephalopathy due to a novel bi-allelic variant in RPIA. *European Journal of Medical Genetics*, [S. l.], v. 62, n. 8, 103708,

2019. DOI: 10.1016/j.ejmg.2019.103708. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2019.103708]. Acesso em: 21 dez. 2025.
- KOY, Anne et al. Urinary excretion of pentose phosphate pathway-associated polyols in early postnatal life. *Neonatology*, [S. l.], v. 95, n. 3, p. 256-261, 2009. DOI: 10.1159/000167789. Disponível em: [https://doi.org/10.1159/000167789]. Acesso em: 21 dez. 2025.
- MOOLENAAR, Sytske H. et al. In vivo and in vitro NMR spectroscopy reveal a putative novel inborn error involving polyol metabolism. *NMR in Biomedicine*, [S. l.], v. 14, n. 3, p. 167-176, 2001. DOI: 10.1002/nbm.690. Disponível em: [https://doi.org/10.1002/nbm.690]. Acesso em: 21 dez. 2025.
- NAIK, Neeta et al. Rare case of ribose 5 phosphate isomerase deficiency with slowly progressive leucoencephalopathy. *Neurology*, [S. l.], v. 89, n. 11, p. 1195-1196, 2017. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004361. Disponível em: [https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004361]. Acesso em: 21 dez. 2025.
- PETERS, Micah D. J. et al. Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. *JBIM Evidence Synthesis*, [S. l.], v. 18, n. 10, p. 2119-2126, 2020. DOI: 10.1124/JBIES-20-00167. Disponível em: [https://doi.org/10.1124/JBIES-20-00167]. Acesso em: 21 dez. 2025.
- SHAYOTA, Brian 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*, [S. l.], v. 131, n. 1-2, p. 147-154, 2020. DOI: 10.1016/j.ymgme.2020.07.013. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.07.013]. Acesso em: 21 dez. 2025.
- STONE, V. et al. Polyols accumulated in ribose-5-phosphate isomerase deficiency increase mitochondrial superoxide production and improve antioxidant defenses in rats' prefrontal cortex. *International Journal of Developmental Neuroscience*, [S. l.], v. 37, p. 21-25, 2014. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2014.06.009. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2014.06.009]. Acesso em: 21 dez. 2025.
- TRICCO, Andrea C. et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Annals of Internal Medicine*, [S. l.], v. 169, n. 7, p. 467-473, 2018. DOI: 10.7326/M18-0850. Disponível em: [https://doi.org/10.7326/M18-0850]. Acesso em: 21 dez. 2025.
- VAN DER KNAAP, Marjo S. et al. Leucoencephalopathy associated with a disturbance in the metabolism of polyols. *Annals of Neurology*, [S. l.], v. 46, n. 6, p. 925-928, 1999. DOI: 10.1002/1531-8249(199912)46:6<925::AID-ANA18>3.0.CO;2-J. Disponível em: [https://doi.org/10.1002/1531-8249(199912)46:6<925::AID-ANA18>3.0.CO;2-J]. Acesso em: 21 dez. 2025.
- VAN DER KNAAP, Marjo S.; SCHIFFMANN, Raphaela; MOCHTEL, Fanny; WOLF, Nicole I. Diagnosis, prognosis, and treatment of leukodystrophies. *The Lancet Neurology*, [S. l.], v. 18, n. 10, p. 962-972, 2019. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30143-7. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30143-7]. Acesso em: 21 dez. 2025.
- WAMELINK, Mirjam 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*, [S. l.], v. 28, n. 6, p. 951-963, 2005. DOI: 10.1007/s10545-005-0233-4. Disponível em: [https://doi.org/10.1007/s10545-005-0233-4]. Acesso em: 21 dez. 2025.
- WAMELINK, Mirjam M. C.; STRUYS, Eduard A.; JAKOBS, Cornelis. The biochemistry, metabolism and inherited defects of the pentose phosphate pathway: a review. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, [S. l.], v. 31, n. 6, p. 703-717, 2008. DOI: 10.1007/s10545-008-1015-6. Disponível em: [https://doi.org/10.1007/s10545-008-1015-6]. Acesso em: 21 dez. 2025.
- WAMELINK, Mirjam M. C. et al. The difference between rare and exceptionally rare: molecular characterization of ribose 5-phosphate isomerase deficiency. *Journal of Molecular Medicine*, [S. l.], v. 88, n. 9, p. 931-939, 2010. DOI: 10.1007/s00109-010-0634-1. Disponível em: [https://doi.org/10.1007/s00109-010-0634-1]. Acesso em: 21 dez. 2025.