

**CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE TANCREDO DE ALMEIDA NEVES –
UNIPTAN**

CURSO DE MEDICINA

Graziella Fernanda Silva
Karem Canaan Andrade do Nascimento

**Síndrome Wiedemann-Steiner em Associação à APLV (Alergia a
Proteína do Leite de Vaca)**

SÃO JOÃO DEL REI, NOVEMBRO DE 2022

AGRADECIMENTOS

A Deus ...

Graziella Fernanda Silva
Karem Canaan Andrade do Nascimento

Síndrome Wiedemann-Steiner em Associação à APLV (Alergia a Proteína do Leite de Vaca)

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado
para obtenção do grau de médico no Curso
de Medicina do Centro Universitário
Presidente Tancredo de Almeida Neves,
UNIPTAN.

Orientadora: Gabriella Priscilla Silva

SÃO JOÃO DEL REI, NOVEMBRO 2022

Graziella Fernanda Silva
Karem Canaan Andrade do Nascimento

**Síndrome Wiedemann-Steiner em Associação à APLV (Alergia a
Proteína do Leite de Vaca)**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado
para obtenção do grau de médico no Curso
de Medicina do Centro Universitário
Presidente Tancredo de Almeida Neves,
UNIPTAN.

Orientadora: Gabriella Priscilla Silva

São João Del Rei, 10 de novembro de 2022.

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Gabriella Priscilla Silva -Especialista (UNIPTAN)

Pedro Henrique Delabrida do Carmo - Titulação (UNIPTAN)

Larissa Mirelle de Oliveira Pereira - Doutora (UNIPTAN)

RESUMO

A síndrome de Wiedemann-Steiner é uma condição genética rara resultante de uma variante patogênica presente no gene KMT2A. Trata-se de herança autossômica dominante resultante de mutação do tipo missense, [c.3482G>A p(Cys1161Tyr)], que codifica uma enzima, a DNA metiltransferase, responsável por catalisar a metilação da Histona H3. O impacto fenotípico desta variante é uma proteína com terminação prematura. Dentre as manifestações clínicas citam-se, excesso de pelos corporais, incluindo a região dos cotovelos, em associação com baixa estatura, atraso desenvolvimento psicomotor, dificuldades cognitivas, ocasionalmente, convulsões e dimorfismo facial discreto (cílios longos, sobrancelhas mais cheias na região lateral e aumento da distância entre os olhos), além de complexidades de alimentação e digestão. O objetivo deste estudo foi avaliar a evolução do caso em uma criança portadora da síndrome Wiedemann-Steiner e diagnosticada com alergia a proteína do leite de vaca (APLV). A metodologia incluiu análise e leitura de prontuários médicos e entrevista com o responsável pela criança para elaboração do relato de caso. O presente estudo pode contribuir para o manejo e para a identificação precoce de crianças com a síndrome de Wiedemann-Steiner associada à APLV.

Palavras-chave: Síndrome de Wiedemann-Steiner; Doenças do Sistema Digestório; Alergia a Proteína do Leite de Vaca.

ABSTRACT

Wiedemann-Steiner is a rare genetic condition resulting from a heterozygous pathogenic variant in the KMT2A gene. It is an autosomal recessive genetic inheritance variant resulting from a mutation of the missense-like protein34, which methylates a coding, a DNA responsible for Histone H3. The phenotypic impact of this variant is a prematurely terminated protein. Clinical manifestations include delays of extensive citations, including elbow extension, prolonged delays, seizures and facial dimorphism (long eyelashes, eyebrows in the region and side), increased distance between the eyes), in addition to complexities of feeding and hydration. The aim of this study was to evaluate the evolution of a child with Wiedemann-Steiner syndrome and the diagnosis of the evolution of cow's milk protein (CMPA). The methodology includes analysis and reading of medical records and an interview with the child's guardian to prepare the case report. The present study is expected to contribute to the management and early identification of children with Wiedemann-Steiner syndrome associated with CMPA.

Keywords: Wiedemann-Steiner Syndrome; Diseases of the Digestive System; Allergy to Cow's Milk Protein.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 METODOLOGIA	10
3 RELATO DE CASO	11
4 DISCUSSÃO	14
REFERÊNCIAS	16
APÊNDICE	17

Síndrome Wiedemann-Steiner em Associação à APLV

Silva, G.F.*

Nascimento, K.C.A.†

Silva, G.P.‡

RESUMO

A síndrome de Wiedemann-Steiner é uma condição genética rara resultante de uma variante patogênica em heterozigose no gene KMT2A. Trata-se de herança autossômica dominante variante resultante de mutação do tipo missense, [c.3482G>A p(Cys1161Tyr)], que codifica uma proteína, a DNA metiltransferase, responsável por catalisar a metilação da Histona H3. O impacto fenotípico desta variante é uma proteína com terminação prematura. Dentre as manifestações clínicas citam-se, excesso de pelos corporais, incluindo a região dos cotovelos, em associação com baixa estatura, atraso desenvolvimento psicomotor, dificuldades cognitivas, ocasionalmente, convulsões e dimorfismo facial discreto (cílios longos, sobrancelhas mais cheias na região lateral e aumento da distância entre os olhos), além de complexidades de alimentação e digestão. O objetivo deste estudo foi avaliar a evolução do caso em uma criança portadora da síndrome Wiedemann-Steiner e diagnosticada com alergia a proteína do leite de vaca (APLV). A metodologia incluiu análise e leitura de prontuários médicos e entrevista com o responsável pela criança para elaboração do relato de caso. O presente estudo pode contribuir para o manejo e para a identificação precoce de crianças com a síndrome de Wiedemann-Steiner associada à APLV.

Palavras-chave: Síndrome de Wiedemann-Steiner; Doenças do Sistema Digestório; Alergia a Proteína do Leite de Vaca.

ABSTRACT

Wiedemann-Steiner is a rare genetic condition resulting from a heterozygous pathogenic variant in the KMT2A gene. It is an automatic genetic inheritance variant resulting from a mutation of the missense-like protein³⁴, which methylates a coding, a DNA responsible for Histone H3. The phenotypic impact of this variant is a prematurely terminated protein. Clinical manifestations include delays of extensive citations, including elbow extension, prolonged delays, seizures and facial dimorphism (long eyelashes, eyebrows in the region and side), increased distance between the eyes), in addition to complexities of feeding and hydration. The aim of this study was to evaluate the evolution of a child with Wiedemann-Steiner syndrome and the diagnosis of the evolution of cow's milk protein (CMPA). The methodology includes analysis and reading of medical records and an interview with the child's guardian to prepare the case report. The present study is expected to contribute to the management and early identification of children with Wiedemann-Steiner syndrome associated with CMPA.

Keywords: Wiedemann-Steiner Syndrome; Diseases of the Digestive System; Allergy to Cow's Milk Protein

* Graduanda do curso de medicina no Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves (UNIPTAN).
E-mail: grazi_fs20@yahoo.com.br.

† Graduanda do curso de medicina no Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves (UNIPTAN).

‡ Professora do curso de medicina no Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves (UNIPTAN).

1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Wiedemann-Steiner (WSS) é uma condição genética rara resultante de uma variante patogênica presente no gene KMT2A¹, localizado no cromossomo 11, braço q, região 2, banda 3, sub-banda 3(11q23.3). Trata-se de uma variante autossômica dominante resultante de mutação do tipo missense [c.3482G>A p(Cys1161Tyr)]. O gene KMT2A se associa à codificação de uma proteína, a enzima DNA metiltransferase, que catalisa a metilação da Histona H3, associada ao ácido desoxirribonucleico (DNA). O impacto fenotípico é uma proteína com terminação prematura¹. Como o KMT2A regula a transcrição da DNA metiltransferase, ele tem a capacidade de alterar o estado epigenético do genoma. Desse modo, a avaliação da assinatura epigenética também pode ser considerada para auxiliar na interpretação da patogenicidade dessa variante¹.

A síndrome foi descrita clinicamente em 1989, mas só foi geneticamente identificada em 2012, quando um grupo de pesquisadores na Inglaterra, liderado pela Dra. Wendy Jones, o fez. A condição é autossômica dominante, o que significa que apenas uma cópia anormal do gene é necessária para que uma pessoa tenha a síndrome. Na maioria dos casos, até o momento, a mutação ocorreu “*de novo*” - ou seja, nenhum dos pais é afetado e a mutação é esporádica. A descendência daqueles com WSS tem 50% de chance de ter WSS².

Dentre as manifestações clínicas da WSS, cita-se excesso de pelos corporais, incluindo a região dos cotovelos, em associação com baixa estatura, atraso desenvolvimento psicomotor, dificuldades cognitivas, ocasionalmente convulsões e dimorfismo facial discreto (cílios longos, sobrancelhas mais cheias na região lateral aumento das distâncias entre os olhos), complexidades de alimentação e digestão¹. Os testes diagnósticos são limitados, por exemplo os testes de triagem padrão, que ocorrem durante a gravidez e que podem diagnosticar síndromes como a Síndrome de Down, não diagnosticam WSS. Além disso, os testes de diagnóstico genético de linha de base realizados após o nascimento, não incluem o teste de WSS. O sequenciamento completo do exoma foi usado para identificar a maioria das pessoas com WSS².

A alergia às proteínas do leite de vaca (APLV), é a alergia alimentar mais frequente em crianças com idade inferior a três anos, suas manifestações

gastrointestinais ocorrem em qualquer idade. Suspeitando de APLV, baseada na anamnese e no exame físico, deve-se eliminar da dieta o leite de vaca até a realização de exames que possam diagnosticar a alergia^{3,4}. Tendo em vista que o paciente a ser relatado é portador da síndrome de Wiedemann-Steiner e apresenta sintomas para APLV, buscou-se descrever a evolução do caso clínico em um relato de caso, levando-se em conta a seguinte pergunta norteadora: Quais as principais características presentes na síndrome de Wiedemann-Steiner associadas à APLV?

2 METODOLOGIA

2.1 Delineamento do estudo e caracterização da amostra

Trata-se de um relato de caso de uma criança de seis anos de idade residente no município de São João Del Rei e diagnosticada com a síndrome de Wiedemann-Steiner em associação com a APLV.

2.2 Coleta de dados

Os dados foram coletados por meio da leitura dos prontuários (queixa inicial, exames, condutas terapêuticas e procedimentos do diagnóstico até os dias atuais) e de questionário aplicado aos responsáveis para melhor compreensão do caso

O questionário para coleta de dados é apresentado no Anexo 1 e foi desenvolvido pelas pesquisadoras. Nele, foram contempladas variáveis sobre o desenvolvimento físico, psíquico e social da criança para auxiliar no entendimento do caso.

A partir dos dados coletados foi elaborado o relato de caso.

2.3 Aspectos éticos

Os responsáveis pela criança foram consultados e esclarecidos sobre tema, relevância e objetivos da pesquisa, procedimentos metodológicos utilizados para a coleta de dados, bem como riscos e benefícios. Ao concordarem com a pesquisa, eles assinaram duas vias do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE).

A metodologia utilizada para a coleta de dados implicou em risco mínimo para o paciente, correspondendo ao mesmo risco existente em atividades cotidianas. Tal qual desconforto durante a aplicação do questionário. Assim, caso os responsáveis relatassem desconforto de ordem física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual ocasionada pela metodologia utilizada na pesquisa, eles poderiam, a qualquer momento, solicitar que a aplicação do questionário fosse cessada e poderiam retornar ao mesmo somente quando e se assim desejassem.

Quanto à segurança e sigilo dos dados, a criança não foi e não será identificada de forma alguma e os dados que permitiriam a identificação do paciente não foram armazenados. Os dados coletados passíveis de arquivamento – anotações da entrevista - foram alocados em computador pessoal e permanecerão guardados por período de cinco anos, ao fim dos quais serão destruídos. O protocolo de pesquisa foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa via Plataforma Brasil e a coleta de dados foi iniciada somente após a sua aprovação sob número 5.432.151.

3 RELATO DE CASO

Criança de seis anos de idade, sexo feminino, nascida de pais não consanguíneos, cuja gestação não teve intercorrências. Todos os exames de pré-natal foram normais a não ser por se tratar de um bebê PIG (pequena para idade gestacional). Nascida de 39 semanas com peso 2.370 kg e comprimento 43 cm. O parto foi uma cesariana de emergência, Apgar 9, cianótica, com hipotonia e apneia transitória, sem necessidade de ventilação mecânica. No exame físico, não foi notada nenhuma anormalidade visual de face e demais anormalidades.

Durante o 1º ano de vida da criança, foram observadas alterações que levaram a uma busca incessante para descobrir o que ela tinha. A criança mamou leite materno com sucção normal até os 6 meses. Na introdução alimentar, começaram algumas intercorrências, engasgos constantes e uma mastigação pobre. Foi notada também uma diferença no desenvolvimento neuromotor quando comparado com o desenvolvimento de outras crianças. Ressonância magnética realizada aos 6 meses não apresentou nenhuma alteração.

A criança começou a realizar terapias ocupacionais e fisioterapia. No 6º mês de vida, devido à reação alérgica à vacina da influenza (H1N1), a criança passou

pela sua primeira internação. Foram notadas “manchinhas” na fralda e em outras partes do corpo, quando ela comia determinados alimentos. Neste estágio, foram feitos exames de sangue e dosagem de IgE que diagnosticaram a Alergia à Proteína do Leite de Vaca (APLV).

Em relação ao quadro clínico, a criança, no 1º ano de vida, apresentava infecções e febres sem motivos aparentes. As fácies características, hirsutismo, mãos e pés cheios, hipotonia e deficiência intelectual e dificuldade do comportamento foram observados. Neste estágio, não precisava de sondas e fez uso de fraldas.

No 2º ano de vida, aos 2 anos e 9 meses de idade, apresentou a 1ª crise epilética de difícil controle, espasmos musculares, começando no braço esquerdo e depois se estendendo para a perna esquerda e assim para o restante do corpo, durando aproximadamente 5 minutos. Iniciou-se o uso de Fenobarbital. Contudo, a cada crise foram observados, cada vez mais, prejuízos no desenvolvimento neuropsicomotor, e cursando para outras dificuldades decorrentes da epilepsia, como espasticidade e excesso de salivação. Na consulta com neuropediatra, também foram referidas características típicas do autismo, para as quais não foram feitos exames comprobatórios.

Aos 3 anos de idade, foi realizada nova ressonância magnética que, novamente, não apresentou alteração. Também foi realizado exame de cariótipo, no qual não foram observadas anormalidades cromossômicas de ordem numérica. Em consulta com geneticista, foi realizado o exame Sequenciamento Diagnóstico de Exoma, com resultado: gene KMT2A, autossômico dominante - Síndrome de Wiendemann-Steiner OMIM#605130, variante c.3482G sinal maior A p.(Cys1161Tyr), variante patogênica. Características sindrômicas: dimorfismos faciais, hipotonia, atraso no desenvolvimento, atraso motor, hirsutismos, menor estatura e peso para idade e epilepsia. Os pais também realizaram o exame, no qual foi confirmado tratar-se de uma doença genética, mas não hereditária, sendo, portanto, um evento de novo.

Aos 4 anos de idade, a criança entrou em mal epilético e acabou perdendo todas as habilidades conquistadas ao longo dos anos. Ela estava dando os primeiros passos quando aconteceu a regressão. A paciente começou tratamento para as crises epiléticas com 10 gotas de Gardenal, chegando a tomar 40 gotas de Gardenal + Kepre 7ml + rispidona 05ml + 1 comprimido de clobazam + 2 comprimidos de

topiramato, com um quadro sem melhora, tentativa de desmame do topiramato e entrada com o Depakene. Com o início do quadro alérgico, foram usados os seguintes medicamentos: Allegra, Predsin, Clavulin, Desloratadina e Zinnat usados por 14 dias.

Os pais também relataram que quando eles forçavam a criança a determinadas atividades, isso levava à regressão do quadro. Passou por alguns episódios de internações e o pior deles foi por uma secreção que ela não conseguia expelir sozinha, na qual resultou internação na UTI com Glasgow 9. Durante a internação foi realizado o desmame do Gardenal. Ela se manteve sem melhora, precisando realizar aspirações da secreção, se alimentando por sonda e precisando de oxigênio para manter a saturação e apresentou quadro febril que desencadeou convulsão.

Depois da internação, a paciente perdeu o controle do tronco e após a alta hospitalar, os quadros de hipotonia se acentuaram. Devido à falta de controle de seu tronco, ocorreram várias quedas repentinas tanto para frente, quanto para traz.

Com o uso do Depakene, não foram mais notadas crises de ausência visíveis. Foi realizado um eletroencefalograma (EEG), por meio do qual foi diagnosticada a epilepsia refratária, o que justificou a sonolência e apatia. Depois desse diagnóstico, a medicação foi alterada e houve a inserção de Canabidiol, Lamotrigina, Arpejo, Oxcarbazepina (trileptal) e Clonazepam (Rivotril).

Foram realizados exames cardiovasculares que também não acusaram nenhuma função anormal. Em relação ao desenvolvimento psicomotor, a criança pronuncia apenas algumas sílabas, não sendo capaz de formular palavras e frases; tem seu tronco firme permanecendo sentada e movimenta os braços. Mesmo com os olhos afastados, os exames oftalmológicos confirmam uma boa acuidade visual. Os exames auditivos também evidenciam boa acuidade auditiva. Não foi relatada nenhuma alteração na dentição, mas dificuldade no processo de mastigação, a qual permite que a criança se alimente, substancialmente, de dieta pastosa e, esporadicamente, de comidas sólidas, excluindo-se, totalmente, os alimentos que contêm leite e seus derivados, devido a APLV apresentada pela criança.

Atualmente, a criança faz uso dos seguintes medicamentos: Keppra 4 mL de 12/12h, Trileptal 2 mL de 12/12 h (pretende-se chegar em 3,5 mL de 12/12h); Depakene 3 mL 3x ao dia e Risperidona 0,5 ml a noite.

4 DISCUSSÃO

Com a pesquisa e a descrição sobre o caso clínico, notou-se que, após a vacinação de H1N1, a paciente apresentou um quadro alérgico que a levou a internação, na qual foram realizados exames específicos para alergia à proteína do leite de vaca (caseína) e do ovo, com resultado positivo para APLV e ovo. Não foi encontrada ligação entre a síndrome de Wiedemann-Steiner (WSS) e a alergia à proteína do leite de vaca. Essa alergia alimentar apresenta uma gama de síndromes clínicas devido a resposta imunológicas às proteínas do leite de vaca que podem ser mediadas por imunoglobulina E (IgE), reações mistas e ou não mediadas por IgE^{5,6}.

As reações de hipersensibilidade mediadas por IgE ocorrem devido a sensibilização a alergen os alimentares, na qual se formam anticorpos específicos da classe IgE que se fixam aos receptores de mastócitos e basófilos. Ao entrar em contato novamente com o alimento, as moléculas de IgE fazem com que haja liberação de mediadores vasoativos e citocinas Th2 que são responsáveis pelas manifestações clínicas, as quais se configuram em hipersensibilidade imediata, sendo elas: reações cutâneas (urticária, angioedema), gastrintestinais (edema e prurido de lábios, língua ou palato, vômitos e diarreia), respiratórias (broncoespasmo, coriza) e reações sistêmicas (anafilaxia e choque anafilático). Tem-se que o leite de vaca é o terceiro alimento mais comum responsável por anafilaxia fatal ou quase fatal induzida por alimentos, a caseína e as proteínas do soro são as responsáveis pela maioria das alergias ao leite mediadas por IgE^{5,6}.

As reações mistas são mediadas por IgE e hipersensibilidade celular. Nelas incluem-se as manifestações decorrentes de mecanismos mediados por IgE associados à participação de linfócitos T e de citocinas pró-inflamatórias, sendo os exemplos clínicos: a esofagite eosinofílica, a gastrite eosinofílica, a gastroenterite eosinofílica, a dermatite atópica e a asma^{5,6}.

As manifestações não mediadas por IgE não são aquelas de apresentação imediata e caracterizam-se basicamente pela hipersensibilidade mediada por células. Elas parecerem ser mediadas por linfócitos T, mas há vários aspectos que necessitam ser mais estudados nesse tipo de reações. As manifestações incluem a doença celíaca, a enteropatia induzida por proteína, a dermatite herpetiforme e a síndrome de Heiner^{5,6}.

Para o diagnóstico da APLV ha quatro pilares fundamentais, sendo eles: anamnese e exame físico, dieta de restrição, teste para detecção de IgE específica e teste de provocação oral. Na anamnese deve-se questionar sobre a ingestão dos alimentos e sobre as características dos sinais e sintomas; no exame físico, deve-se caracterizar e analisar as manifestações que são tipicamente alérgicas. Após a anamnese e exame físico, deve-se sugerir que se faça a dieta de restrição, na qual devem ser excluídos do alimento suspeito. O teste para detecção de IgE específica serve para dosar IgE, demonstrando se o paciente apresenta IgE específica para dado alimento. O teste de provocação oral é o teste padrão ouro para confirmação e é feito pela administração, de forma oral, do mesmo alimento suspeito ao paciente, fazendo, portanto, uma provocação; este teste deve ser realizado em ambiente hospitalar e é contra-indicado quando há história prévia de reação anafilática grave⁶. Nesta perspectiva, no caso da paciente, foram realizados para o diagnóstico a anamnese e o exame físico, o teste para detecção de IgE e a dieta de restrição.

Apesar de não haver relação entre a síndrome e a alergia à proteína do leite de vaca, os eventos que sucederam a investigação sobre a alergia, levaram também à pesquisa e a identificação da síndrome. Sendo, de suma importância, as manifestações clínicas apresentadas pela paciente e o exame Sequenciamento Diagnóstico de Exoma.

O Sequenciamento Completo do Exoma é uma técnica que se deu, a partir de 2005, com o advento do sequenciamento de nova geração (Next Generation Sequencing). Esta nova tecnologia promoveu o uso do Sequenciamento Completo do Exoma como teste diagnóstico, o qual era restrito apenas no contexto de pesquisa, uma vez que, diminuiu o custo do sequenciamento e aumentou o seu rendimento. O Sequenciamento Completo do Exoma trata-se, portanto, de um exame qualitativo que se concentra na análise de regiões codificantes do genoma. Nesse sentido, o teste vem sendo aplicado cada vez mais para o diagnóstico clínico, principalmente, para os quadros clínicos inespecíficos de herança monogênica ou com grande heterogeneidade genética^{7,8,9}.

Contudo, vale ressaltar que, tanto o Sistema Único de Saúde (SUS), quanto o sistema privado não consideram a possibilidade de utilizar o Sequenciamento Completo do Exoma de forma sistemática como exame diagnóstico. Sendo assim, o teste é custeado, majoritariamente, pelas próprias famílias dos pacientes, sem a contribuição dos sistemas de saúde, exceto em casos judiciais, nos quais há

contrapartida dos sistemas de saúde. Sendo necessário, portanto, discutir e ampliar o uso do Sequenciamento Completo do Exoma nos sistemas de saúde¹⁰.

O tempo da entrevista para obter as respostas do questionário foi de uma hora (1h00). Durante a entrevista para a pesquisa de dados da paciente, não foi relatado desconforto e não houve interrupção do curso normal das atividades do paciente ou de algum de seus responsáveis. O curso da pesquisa implicou na satisfação por parte dos familiares, uma vez que tem potencial para ajudar outros portadores da síndrome. Ademais, os resultados do estudo podem beneficiar outras equipes de saúde no manejo e na identificação precoce de crianças com a síndrome de Wiedemann-Steiner e APLV.

REFERÊNCIAS

1. Sheppard, S. E; Quintero-Rivera, F. Wiedemann-Steiner Syndrome. *In*: Adam, M. P; Everman, D. B; Mirzaa G. M; et al., editors. 2022 GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle1993-2022[periódicos na internet]; [acesso em 17 set. 2022];Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580718/>.
2. Grangeia, A., Leão, M.; Moura, C. P. Wiedemann-Steiner syndrome in two patients from Portugal. *American Journal of Medical Genetics Part A* [periódicos na internet]. 2020 [acesso em 15 set. 2022];182(1), 25-28. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajmg.a.61407>.
3. Fiocchi, A., Schünemann, H. J., Brozek, J., Restani, P., Beyer, K., Troncone, R.; Lockey, R. F. Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA): a summary report. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [periódicos na internet]. 2010. [acesso em 30 set. 2022]; 126(6), 1119-1128. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0091674910015782>.
4. Sicherer, S.H., Sampson, H.A. Food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [periódicos na internet] 2010. [acesso em 18 ago. 2022]; 125(2), S116-S125. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0091674909012706>.
5. Solé, D., Silva, L. R., Cocco, R. R., Ferreira, C. T., Sarni, R. O., Oliveira, L. C., Rubini, N. M. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018-Parte 1- Etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia* [texto na internet] 2018. [acesso em 18 ago. 2022]; 2(1), 7-38. Disponível em: http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=851.

6. Guia prático da APLV mediada pela IgE - ASBAI & SBAN. Rev. bras. alerg. imunopatol. – Vol. 35. Nº 6, 2012. [texto na internet]; [acesso em 04 nov. 2022]. Disponível em: <http://aaai-asbai.org.br/imageBank/pdf/v35n6a03.pdf>.
7. Ku, C. S., Cooper, D. N., Polychronakos, C., Naidoo, N., Wu, M., & Soong, R. (2012). Exome sequencing: dual role as a discovery and diagnostic tool. *Annals of neurology*, 71(1), 5–14. [periódicos na internet]; [acesso em 04 nov. 2022]; Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22275248/>.
8. Desai, A. N., & Jere, A. (2012). Next-generation sequencing: ready for the clinics?. *Clinical genetics*, 81(6), 503–510. [periódicos na internet]; [acesso em 04 nov. 2022]; Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22375550/>.
9. Nelen, M., & Veltman, J. A. (2012). Genome and exome sequencing in the clinic: unbiased genomic approaches with a high diagnostic yield. [periódicos na internet]; [acesso em 04 nov. 2022]; Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22462741/>.
10. Ministério da Saúde. CONITEC. Sequenciamento completo do exoma para investigação etiológica de deficiência intelectual de causa indeterminada. Brasília – DF; 2018. [texto na internet]; [acesso em 04 nov. 2022]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/consultas/relatorios/2018/relatorio_cp_exoma.pdf.

APÊNDICE

Apêndice 1 – Questionário para coleta de dados na entrevista com os responsáveis

QUESTIONÁRIO
Quando foi descoberta a síndrome? Pré-natal? Pós-natal?
Se foi no pré-natal, em qual trimestre?
Quais exames foram realizados para o diagnóstico?
Há outros casos de síndromes na família?
Apresentava desenvolvimento neuromotor adequado para a idade?
A criança estava dentro da score da curva de peso e altura para a idade nas consultas de puericultura?
A criança possui alguma comorbidade?
Quais os tratamentos realizados? Nutricional e psicomotor?
Quais foram os medicamentos utilizados?
A criança faz algum acompanhamento pediátrico? Se sim, qual o intervalo entre as consultas? Faz acompanhamento com outros especialistas? Se sim, quais?
O cartão de vacina está atualizado? Possui alguma restrição devido a síndrome ou a APLV?
Em relação à APLV, quais os primeiros sinais e sintomas percebidos pelos pais? Qual a idade da criança quando iniciou os sintomas?
Como foi realizado o diagnóstico da APLV?
Apresentou lesão de pele? Alguma queixa respiratória? Alterações gastrointestinais?
Já chegou a ser internada devido à alergia?
Usa algum medicamento para alergia? Qual o complemento usado? Soja ou formula extensamente hidrolisada?
Faz dieta de exclusão de forma correta ou irregular?

Apresenta alguma alteração na dentição? Se sim, quando foi percebida?
Há algo que você gostaria de comentar/complementar?