



SBGM

Sociedade Brasileira
de Genética Médica
e Genômica

QUESTÕES COMENTADAS

DA PROVA TEÓRICA
DO TÍTULO DE
ESPECIALISTA EM

GENÉTICA MÉDICA E
GENÔMICA

2022 - 2025

Organizadores:

Antonette El Husny
Maria Angelica de Faria Domingues de Lima
Sandra Obikawa Kyosen

Autores dos capítulos:

Antonette El Husny
Bruno de Oliveira Stephan
Carlos Henrique Paiva Grangeiro
Carlos Magno Leprevost
Fabiano de Oliveira Poswar
Karina Carvalho Donis
Livia Maria Ferreira Sobrinho
Maria Angelica de Faria Domingues de Lima
Matheus Augusto Araújo Castro
Melissa Machado Viana
Rayana Elias Maia
Ricardo Henrique Barbosa
Sandra Obikawa Kyosen

Diagramação:

Interatue Design Studio

Projeto Gráfico:

Felipe Sales J. M.

Porto Alegre - RS

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Questões comentadas da prova teórica do título de especialista
em genética médica e genômica

2022-2025 [livro eletrônico] / organizadores

Antonette El Husny, Maria Angelica de Faria Domingues de
Lima, Sandra Obikawa Kyosen. --

Porto Alegre, RS : Sociedade Brasileira de Genética Médica
e Genômica, 2026.

Vários autores.

ISBN 978-65-985652-2-0

1. Genética - Estudo e ensino 2. Genética médica
3. Genética médica e genômica - Exames, questões etc.

I. Husny, Antonette El.

II. Lima, Maria Angelica de Faria Domingues de.

III. Kyosen, Sandra Obikawa.

26-391617.0

CDD-616.042

Índices para catálogo sistemático:

1. Genética : Medicina 616.042

Henrique Ribeiro Soares - Bibliotecário - CRB-8/9314

Prefácio

É com grande satisfação que a Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica (SBGM) apresenta o livro de questões do Título de Especialista em Genética Médica (TEGM), reunindo as provas teóricas realizadas de 2022 a 2025, agora acompanhadas de comentários pelos elaboradores da questão.

A obtenção do título de especialista é etapa central na trajetória do médico geneticista, atestando domínio consolidado sobre os fundamentos da genética clínica exigidos para uma prática segura e atualizada. Ao reunir questões em um único material comentado, esta publicação transforma o histórico do exame em ferramenta viva de estudo, permitindo que residentes e candidatos revisem os temas mais recorrentes, identifiquem lacunas de conhecimento e acompanhem a evolução da especialidade refletida nas próprias provas.

Mais do que uma preparação para o exame, este livro retrata o compromisso da SBGM com a formação contínua e de excelência dos médicos geneticistas brasileiros – compromisso construído, ano após ano, pela dedicação voluntária de examinadores, elaboradores de questões e membros do Grupo de Trabalho de Título de Especialista.

Registro nosso agradecimento especial à Dra. Maria Angélica de Faria Domingues de Lima, atual Diretora do Título de Especialista e Exercício Profissional da SBGM, pela liderança na organização deste material e pelo cuidado dedicado a cada edição do exame ao longo dos últimos anos.

Que este livro sirva de guia seguro a todos os que se preparam para essa importante conquista profissional, e que continue fortalecendo a genética médica no Brasil.

Boa leitura e bons estudos!

Dra. Ida Vanessa Doederlein Schwartz

Presidente da SBGM

Apresentação

Este livro é uma celebração dos vários médicos geneticistas que dedicaram parte de seu tempo para participar do Grupo de Trabalho do Título de Especialista em Genética Médica da Sociedade Brasileira de Genética Médica nos últimos anos.

O grupo é diverso e reúne especialistas nas grandes áreas da especialidade. Durante muitas semanas, nos reunimos para elaborar e discutir cada uma das questões da prova com o propósito de desenvolver uma avaliação qualificada, para estar à altura da complexidade da Genética Médica em todas as suas áreas.

Esperamos que esta obra possa contribuir nos estudos não só de médicos já titulados, mas principalmente para aqueles que almejam alcançar o Título de Especialista em Genética Médica!

Maria Angelica de Faria Domingues de Lima

Diretora de Título de Especialista em Genética Médica

SBGM 2025-2027

Sumário

01 Dismorfologia

02 Oncogenética

03 Doenças neurogenéticas e neuromusculares

04 Técnicas diagnósticas e mecanismos moleculares

05 Distúrbios do neurodesenvolvimento

06 Doenças metabólicas e triagem neonatal

07 Reprodução humana e medicina fetal

08 Distúrbios do esqueleto

09 Distúrbios cardiovasculares

10 Distúrbios do tecido conjuntivo

11 Doenças comuns do adulto

12 Ética e políticas públicas de saúde

13 Farmacogenômica

14 Genética de populações

15 Distúrbios auditivos

16 Doenças hematológicas

17 Doenças imunológicas

18 Doenças pulmonares

19 Doenças renais

20 Doenças do trato gastrointestinal

21 Genodermatoses

22 Distúrbios oftalmológicos



01

Dismorfologia

Questões

Dismorfologia

CLIQUE NA QUESTÃO PARA ACESSAR A RESPOSTA CORRESPONDENTE

Questão 1

Recém-nascido do sexo masculino, 48 horas de vida, RNT-AIG, filho de casal não consanguíneo, apresentou hálux valgo na ultrasonografia realizada no terceiro trimestre de gestação, sem outras alterações. Ao exame físico, presença de hálux valgo bilateral, sem outros desvios fenotípicos e radiografia revelou primeiro metatarso curtos e mal formados, e falange única displásica em ambos hálux. Considerando a principal suspeita diagnóstica, a conduta inicial imediata é:

- A** Postergar a vacina para hepatite B até confirmação diagnóstica.
- B** Solicitar avaliação oftalmológica para confirmação diagnóstica.
- C** Orientar punção arterial caso necessite de amostra de sangue.
- D** Solicitar ecocardiograma para confirmação diagnóstica.

Questão 2

Recém-nascido a termo, sexo masculino, duas horas de vida, primeiro filho de casal consanguíneo, apresenta desconforto respiratório ao nascimento e evolui para óbito na segunda hora de vida. Possui laudo de ultrassonografia fetal sugestivo de encurtamento importante de ossos longos. Ao exame, face plana com micrognatia, pescoço curto, hipoplasia de tórax, abdome protuberante, ausência de visceromegalias e aparência fetal hidrópica. Qual o diagnóstico mais provável?

- A** Mucopolissacaridose tipo VII
- B** Acondrogênese tipo 1B
- C** Gangliosidose GM1
- D** Síndrome de Noonan

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Dismorfologia

CLIQUE NA QUESTÃO PARA ACESSAR A RESPOSTA CORRESPONDENTE

Questão 3

Feminino, 7 anos, filha de casal não consanguíneo, apresenta dificuldade de aprendizagem e epilepsia controlada. Ao exame, microcefalia, hipertelorismo ocular, sobrancelhas arqueadas, epicanto, glabella proeminente, face com “aspecto de elmo”, orelhas de implantação baixa com pavilhão simplificado e baixa estatura. Com base no diagnóstico mais provável, o exame indicado para início da investigação é:

- A** Painel por NGS para displasia esquelética
- B** Sequenciamento de gene único
- C** Hibridização in situ de fluorescência
- D** Pesquisa de contração da região D4Z4

Questão 4

Você é chamado para avaliar uma família de quatro irmãos em que há três homens com quadro de baixa estatura, hipertelorismo ocular e graus variados de deficiência intelectual. A única mulher entre os irmãos não compartilha o quadro clínico, porém teve um filho que se assemelha muito aos tios e vem apresentando déficit de crescimento. Com base neste cenário, marque a alternativa correta.

- A** A avaliação da genitália demonstrando a presença de hipospádia favorece o diagnóstico de síndrome de Robinow cujo padrão de herança ligado ao X justifica a história familiar.
- B** A presença de polidactilia pós-axial levantaria a suspeita clínica de síndrome Opitz G/BBB, mas seu padrão recessivo não seria facilmente justificado pela presença de um afetado na geração seguinte.
- C** A presença associada de escroto em cachecol e braquidactilia orienta a hipótese diagnóstica para síndrome de Aarskog que, por ter herança ligada ao X, responderia bem ao cenário descrito.
- D** A associação de macrocefalia e hipospádia ao quadro descrito favorece a hipótese de síndrome FG e seu padrão de herança dominante com penetrância incompleta justificaria o cenário.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Dismorfologia

CLIQUE NA QUESTÃO PARA ACESSAR A RESPOSTA CORRESPONDENTE

Questão 5

Adolescente, 14 anos, sexo feminino, encaminhada para avaliação por amenorreia primária associada a dor em hipogástrio e em fossas ilíacas, do tipo cólica, cíclicas e de forte intensidade. Telarca e pubarca ao redor dos 11 anos. Ao exame, ela apresenta estatura (<p3), habitus ginecoide, Tanner M4P4, pescoço curto, alargado e com impossibilidade de rotação lateral, além de orelhas baixo implantadas. Trazia os seguintes exames:

- 1 Ultrassom pélvico: ovários direito e esquerdo individualizados e com volume aproximado de 5mL. Útero não caracterizado (hipoplásico?)
- 2 Dosagens hormonais: FSH = 5,6 mUI/mL (VR: 1,6-8,0); LH = 3,4 mUI/mL (VR 1,5-9,3); Estradiol: 84 pg/mL (VR: 5-180 pg/mL); Testosterona total = 50 ng/dL (VR para sexo masculino: 166-877 e VR para sexo feminino: 12-60)

Assinale a alternativa que indica a principal hipótese diagnóstica.

- A Associação MURCS
- B Síndrome de Turner
- C Síndrome de insensibilidade androgênica completa
- D Deficiência de 5-alfa-redutase do tipo 2

Questão 6

Ao avaliar um lactente com cranioestenose, você observa alterações de extremidades: há alargamento de polegares e háluces e sindactilia parcial entre os 2º e 3º dedos e artelhos. Dentre as síndromes que cursam com cranioestenose, assinale a alternativa com diagnóstico mais provável.

- A Síndrome de Apert
- B Síndrome de Crouzon
- C Síndrome de Pfeiffer
- D Síndrome de Muenke

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Dismorfologia

CLIQUE NA QUESTÃO PARA ACESSAR A RESPOSTA CORRESPONDENTE

Questão 7

Menina, 6 anos, com quadro de polidactilia bilateral em mãos. O dedo extra-numerário é bem formado, tem unha e articula com a face metacarpal do quinto quirodáctilo. Considerando outros achados da anamnese e exame físico, assinale a alternativa que descreve corretamente um possível diagnóstico para este caso.

- A** Deficiência intelectual, microcefalia, baixa estatura e atetose apontam para síndrome de Bardet-Biedl.
- B** Estatura e inteligência normais, duplicação de ureter e anomalia de Sprengel indicam a pancitopenia de Fanconi.
- C** Deficiência intelectual, hipertelorismo ocular, fendas palpebrais com inclinação inferior e agenesia de corpo caloso indicam síndrome de Patau.
- D** Deficiência intelectual, failure-to-thrive, microcefalia, sindactilia entre 2° e 3° pododáctilos apontam síndrome de Smith-Lemli-Opitz.

Questão 8

Durante a avaliação de uma jovem com deficiência intelectual, o acompanhante relata que a paciente vem perdendo a visão e seu oftalmologista informou que a causa é retiniana e de provável natureza genética, uma vez que seu irmão apresenta o mesmo quadro clínico. Ao exame físico, chama atenção quadro de obesidade grave que também é compartilhado com o irmão. Entre as opções abaixo, marque o diagnóstico que justificaria este quadro clínico pessoal e familiar.

- A** Síndrome de Prader-Willi
- B** Síndrome de Bardet-Biedl
- C** Síndrome da microduplicação 16p12
- D** Síndrome RHYNS

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Dismorfologia

CLIQUE NA QUESTÃO PARA ACESSAR A RESPOSTA CORRESPONDENTE

Questão 9

Menina, 4 anos, em seguimento por icterícia colestática desde os primeiros meses de vida, prurido intenso e xantomas cutâneos. Exame físico com hipertelorismo ocular, nariz com ponta bulbosa e olhos encovados. Trazia ecocardiograma com estenose periférica da artéria pulmonar e avaliação oftalmológica com embriotoxon posterior.

Assinale a alternativa que indica a possibilidade terapêutica mais indicada para a paciente:

- A** Inibidor do transportador de ácido biliar ileal
- B** Oligonucleotídeo anti-sentido que reduz a produção da apolipoproteína C-III
- C** Portoenterostomia de Kasai
- D** Reposição de vitaminas hidrossolúveis e carnitina

Questão 10

Ao avaliar uma criança com defeito de redução de membro superior, você observa que há acometimento assimétrico, com sindactilia entre segundo e terceiro dedos da mão esquerda e todos os dedos são encurtados se comparados ao lado direito, bem como todo o membro superior esquerdo. Há também assimetria torácica, resultando em um tórax excavatum, chama atenção a ausência de mamilo à esquerda. Considerando esta descrição dismorfológica, qual a principal suspeita diagnóstica?

- A** Sequência de Poland
- B** Síndrome de Holt-Oram
- C** Embriopatia por talidomida
- D** Embriopatia por isotretinoína

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Dismorfologia

CLIQUE NA QUESTÃO PARA ACESSAR A RESPOSTA CORRESPONDENTE

Questão 11

Você atende um paciente do sexo masculino, com 2 anos de idade, segundo filho de um casal saudável e consanguíneo. O irmão mais velho, atualmente com 5 anos, possui diagnóstico clínico de síndrome de Noonan. O paciente apresenta estenose valvar pulmonar, criptorquidia, pescoço alado, tórax escavado no terço inferior e dismorfismos faciais semelhantes aos do irmão, incluindo fácies triangular, hipertelorismo ocular, implantação baixa e posterior das orelhas. O painel molecular para a síndrome de Noonan revelou uma variante em homozigose, classificada como Variante provavelmente patogênica no gene *LZTR1*. Os pais expressam o desejo de ter um terceiro filho. Marque a opção mais adequada sobre o aconselhamento genético relacionado ao caso:

- A** A recorrência do quadro clínico entre os irmãos está relacionada a mosaicismo gonadal em um dos genitores, o que justificaria a ocorrência da mesma síndrome em filhos de pais não afetados.
- B** Devido ao padrão de herança da síndrome de Noonan, não se esperaria recorrência entre os irmãos; por isso, o mais adequado seria considerar o diagnóstico diferencial com outras síndromes genéticas.
- C** Deve-se informar aos pais que não é possível definir o padrão de herança envolvido na síndrome apresentada pelos filhos e recomendar postergar uma nova gestação até a elucidação diagnóstica.
- D** O mais provável é que ambos os irmãos apresentem síndrome de Noonan com padrão de herança autossômica recessiva, o que implicaria um risco de recorrência de 25% em uma próxima gestação.

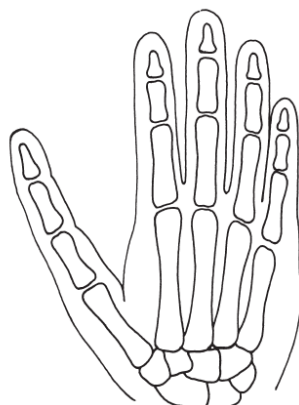
CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Dismorfologia

CLIQUE NA QUESTÃO PARA ACESSAR A RESPOSTA CORRESPONDENTE

Questão 12

Paciente encaminhado para avaliação por malformação de membros, principalmente à esquerda, associado à cardiopatia congênita de fluxo (comunicação interventricular). Abaixo, observa-se a representação da sua radiografia de mão esquerda.



Assinale a alternativa que indica o nome da anomalia congênita representada.

- ☐ A Hiperfalangia
- ☐ B Polidactilia pré-axial do tipo II
- ☐ C Sinfalangia
- ☐ D Braquidactilia do tipo D

Questão 13

Com base nas informações do GeneReviews (1993–2023), assinale a alternativa que apresenta uma condição genética cujo diagnóstico pode ser estabelecido com base em critérios clínicos definidos, independentemente da confirmação molecular.

- ☐ A Lipodistrofia congênita de Berardinelli-Seip
- ☐ B Síndrome de Williams
- ☐ C Síndrome de Prader-Willi
- ☐ D Síndrome de Noonan

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Dismorfologia

CLIQUE NA QUESTÃO PARA ACESSAR A RESPOSTA CORRESPONDENTE

Questão 14

Você é chamado para avaliar um recém nascido com hipospádia. Ao exame físico, fica evidente hipertelorismo ocular, sendo muito semelhante à face da mãe que não tem qualquer antecedente médico relevante. A equipe de neonatologia explica que o bebê precisou ficar em unidade intensiva por distúrbio respiratório que culminou no diagnóstico de uma fenda laríngea. Considerando o quadro descrito, assinale a alternativa que contém o diagnóstico mais provável e a justificativa adequada.

- A** Síndrome de Robinow, uma vez que o achado de fenda laríngea é um sinal característico.
- B** Síndrome Opitz G/BBB, uma vez que os achados faciais da mãe apontam para possível herança ligada ao X.
- C** Displasia frontonasal, uma vez que a associação com hipospádia pode ocorrer quando há herança materna.
- D** Síndrome FG, uma vez que os defeitos genitais são comuns especialmente na herança dominante.

Questão 15

Lactente, sexo masculino, encaminhado à Genética Médica para investigação de atraso global do desenvolvimento associado a dismorfias. O seu cariótipo foi normal, porém o resultado do exame de citogenética molecular evidenciou 46,XY.ish del(7)(q11.23q11.23)(ELN-). Sua mãe refere que há 1 mês tem notado que o probando está constipado e há uma semana com irritabilidade e vômitos persistentes.

Assinale a alternativa que indica a comorbidade que melhor justifica o atual quadro clínico apresentado pelo probando.

- A** Hipercalcemia
- B** Hipopituitarismo
- C** Hipotireoidismo
- D** Hipertireoidismo

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Dismorfologia

CLIQUE NA QUESTÃO PARA ACESSAR A RESPOSTA CORRESPONDENTE

Questão 16

Um menino de 3 anos é avaliado por microcefalia, baixo peso, atraso global do desenvolvimento e hipospádia. O exame laboratorial mostra níveis baixos de colesterol e uma variante patogênica em homozigose no gene *DHCR7*. Que achados são esperados no caso?

- A** Concentração sérica baixa de 7-deidrocolesterol
- B** Sindactilia proximal de 2o e 3o pododáctilos
- C** Doença renal policística
- D** Riso imotivado

Questão 17

RN masculino, nascido por parto cesárea, indicada por conta de oligodrâmnio, com 36 semanas e 5 dias de gestação, adequado para a idade gestacional, Apgar 7/9. Antecedentes gestacionais sem intercorrências clínicas maternas, mãe nega tabagismo e etilismo na gestação. Ultrassonografia morfológica de 2 trimestre mostrava dilatação bilateral de pelve renal. Oligodramnia passou a ser observada após a 30ª semana de gestação. Exame físico do nascimento revela pênis de tamanho adequado para a idade gestacional, bolsa escrotal formada e pregueada e testículos não palpáveis em bolsa ou canal, parede abdominal com tônus reduzido, bastante pregueada entre região umbilical e região genital. Qual das alternativas abaixo melhor explica o mecanismo associado a síndrome descrita?

- A** A exposição intrauterina a patógeno que leva a prejuízo de mitoses e vasculite tecidual.
- B** Uma malformação isolada que leva a uma sequência de eventos, incluindo a disrupção de estruturas e tecido muscular.
- C** Uma falha no processo embriônico de gastrulação que impede a formação das cristas laterais do embrião e sua fusão medial.
- D** O desbalanceamento genômico envolvendo genes sensíveis à dose.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Dismorfologia

CLIQUE NA QUESTÃO PARA ACESSAR A RESPOSTA CORRESPONDENTE

Questão 18

Você é chamado para avaliação de um recém-nascido neomorto em uma maternidade devido as seguintes características clínicas: encefalocele, polidactilia pós-axial e doença renal policística. Qual a síndrome mais provável está relacionada ao fenótipo apresentado pelo paciente?

- A** Síndrome de Meckel-Gruber
- B** Síndrome de Jarcho-Levin
- C** Síndrome de Pallister-Hall
- D** Síndrome de Miller-Dieker

Questão 19

Lactente feminina, 8 meses, encaminhada para avaliação por quadro de espasmos infantis desde o terceiro mês de vida. Ao exame clínico apresenta hipotonia grave axial e apendicular, não fica sentada sem apoio, microcefalia, filtro curto, orelhas grandes, sobrancelhas esparsas. A radiografia de coluna vertebral mostra fusão vertebral torácica e ausência do 11º par de costelas. A ressonância nuclear magnética de crânio identificou agenesia de corpo caloso e polimicrogiria. Assinale a alternativa a conduta tomada pelo médico geneticista que corretamente permitiu definir o diagnóstico.

- A** Solicitou exame oftalmológico, que identificou lacunas coriorretinianas em ambos os olhos.
- A** Solicitou array-CGH que mostrou microdeleção em 1p36.
- A** Complementou a anamnese perguntando à mãe sobre o uso de medicações na gestação. A mãe informou que fez uso de varfarina nas primeiras 10 semanas de gestação por história prévia de trombose de membros inferiores.
- A** Solicitou sequenciamento de exoma, que identificou variante provavelmente patogênica no gene *ARX*.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Dismorfologia

CLIQUE NA QUESTÃO PARA ACESSAR A RESPOSTA CORRESPONDENTE

Questão 20

Um recém-nascido apresenta micrognatia, fenda palatina e deficiência auditiva. Na investigação, também foram detectados polidactilia pós-axial e defeitos cardíacos congênitos. O histórico familiar revela um irmão com achados similares que evoluiu para falência respiratória na infância. Qual é o diagnóstico mais provável?

- A** Síndrome de Treacher Collins
- B** Síndrome de DiGeorge
- C** Síndrome de Holt-Oram
- D** Síndrome de Ellis-van Creveld

Questão 21

Criança, 7 anos, primeira filha de pais não consanguíneos, apresentou quadro de atraso global do desenvolvimento e tem deficiência intelectual grave. Atualmente não deambula sem apoio e não fala. Ao exame, tem baixo peso e estatura, microcefalia, hipertelorismo ocular, glabella proeminente, crista supra orbitária contínua com ponte nasal, filtro nasolabial curto, boca voltada para baixo e micrognatia. Sobre o caso, considerando a hipótese diagnóstica mais provável, assinale a alternativa correta:

- A** O SNP-array está indicado para confirmação diagnóstica, se cariótipo normal
- B** O tamanho da expansão tem relação com o prognóstico da condição
- C** Investigar translocações cromossômicas associadas ao quadro é dispensável
- D** Regiões críticas ainda não foram associadas à síndrome

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Dismorfologia

CLIQUE NA QUESTÃO PARA ACESSAR A RESPOSTA CORRESPONDENTE

Questão 22

O geneticista de uma maternidade foi chamado para avaliar um recém-nascido masculino com defeito de parede abdominal caracterizado por abertura da parede abdominal com 4 cm de comprimento, localizada lateralmente ao umbigo com herniação de parte das alças intestinais, sem membrana protetora. Sobre esta malformação é correto afirmar que:

- A** A primeira hipótese a ser investigada é a síndrome de Beckwith-Wiedemann, ainda que a criança não seja grande para a idade gestacional.
- B** Outras anomalias, tais como criptorquidia, agenesia renal, devem ser avaliadas, uma vez que esta malformação é observada em associação a outras malformações em 50% dos casos.
- C** A dosagem de alfafetoproteína no sangue materno durante a gestação encontra-se 5 a 10 vezes acima do valor de referência.
- D** Embora seja uma condição de etiologia multifatorial, casos familiares são frequentes, sendo estes observados em 40% das vezes, mostrando um forte componente genético.
- E** Na maioria dos casos, ocorre do lado esquerdo do umbigo e é mais frequentemente observada em mulheres.

Questão 23

Menino, sete anos de idade, foi encaminhado ao geneticista devido a deficiência intelectual e hiperatividade. Apresentava atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e transtorno do espectro autista. Seu tio materno apresenta deficiência intelectual moderada. Ao exame físico tem macrocrania e macroorquidismo. Com base na principal hipótese diagnóstica, qual o exame deve ser solicitado para confirmação?

- A** Cariótipo em banda G;
- B** Microarray genômico
- C** Pesquisa de expansão CGG no gene *FMR1*
- D** Sequenciamento completo do exoma

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Dismorfologia

CLIQUE NA QUESTÃO PARA ACESSAR A RESPOSTA CORRESPONDENTE

Questão 24

Paciente do sexo masculino, 10 anos de idade, filho único de casal saudável e não consanguíneo. Apresenta baixa estatura proporcionada, catarata congênita, glaucoma, atraso global do desenvolvimento neuropsicomotor, deficiência intelectual e diagnóstico de glomeruloesclerose associada à lesão tubular crônica. A investigação molecular identificou uma variante patogênica hemizigótica no gene *OCRL*.

Com base nos achados clínicos e moleculares, qual é o diagnóstico mais provável?

- A** Síndrome de Lowe
- B** Síndrome de Smith-Lemli-Opitz
- C** Cistinose
- D** Síndrome de Nance-Horan

Questão 25

Paciente, 20 anos, estudante de pedagogia, comparece ao ambulatório para investigar quadro de dismorfias craniofaciais. Ao exame, apresenta proptose, retrusão de terço médio de face, palato alto e prognatismo, sem alterações em extremidades. Dismorfias faciais semelhantes à mãe, que tem antecedente de cirurgia de cranioestenose na infância. Qual das condições e respectivo gene é a associada ao quadro clínico do paciente?

- A** Síndrome de Pfeiffer e gene *FGFR2*
- B** Síndrome de Crouzon e gene *FGFR2*
- C** Síndrome de Stickler e gene *COL2A1*
- D** Síndrome de Carpenter e gene *RAB23*

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Dismorfologia

CLIQUE NA QUESTÃO PARA ACESSAR A RESPOSTA CORRESPONDENTE

Questão 26

Paciente de 10 anos, sexo masculino, encaminhado à Genética Médica para avaliação de baixa estatura. Seu exame físico demonstra estatura abaixo de -4 desvios-padrão; Relação entre segmento superior pela altura (altura-sentada) bem abaixo de -2 desvios-padrão e relação entre envergadura e a estatura de 1,2.

Assinale a alternativa que indica a síndrome genética que pode apresentar os achados do exame antropométrico descritos acima.

- A** Acondroplasia
- B** Síndrome de Silver-Russell
- C** Displasia espondiloepifisária
- D** Síndrome de Seckel

Questão 27

Um adolescente de 13 anos é encaminhado ao geneticista para investigação de baixa estatura pós-natal desproporcionada grave às custas de encurtamento de tronco e sem comprometimento intelectual. Ele é o primogênito de um casal consanguíneo (pais primos em 1º grau). Exames complementares evidenciaram platispondilia e discretas alterações epimetáfisárias e a dosagem e a eletroforese de glicosaminoglicanos foram normais. O diagnóstico síndrômico mais provável é:

- A** Braquiolmia tipo 4
- B** Morquio
- C** Maroteaux-Lamy
- D** Pseudoacondroplasia
- E** Osteopetrose

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Dismorfologia

CLIQUE NA QUESTÃO PARA ACESSAR A RESPOSTA CORRESPONDENTE

Questão 28

Você atende um paciente do sexo masculino de quatro anos de idade que apresenta macrossomia, hepatomegalia, macroglossia e hérnia umbilical. Ao exame morfológico observa-se sucros bilaterais na região posterior das orelhas. Tendo em vista a síndrome genética mais provavelmente associada ao seu quadro clínico, pode-se afirmar que a causa mais provável para a ocorrência dessa condição é:

- A** Microdeleção no braço longo do cromossomo 11, paterno.
- B** Perda de metilação do centro de *imprinting* 2 no 11p15, materno.
- C** Dissomia uniparental materna de parte do cromossomo 11.
- D** Variante patogênica no gene *CDKN1C*, de origem paterna.

Questão 29

Sobre a displasia ectodérmica hipoidrótica com herança ligada ao X, assinale a alternativa correta:

- A** Somente 10 % dos casos de displasia ectodérmica hipoidrótica tem herança ligada ao X, sendo a maioria com herança autossômica recessiva.
- B** Aproximadamente 60% a 80% das mulheres com displasia ectodérmica hipoidrótica ligada ao X apresentam dentes cônicos.
- C** Deleções e duplicações no gene *EDA* são encontradas na maioria dos casos na investigação da displasia ectodérmica hipoidrótica ligada ao X.
- D** 70% dos casos com a forma ligada ao X não possuem variante patogênicas ou deleções/duplicações identificadas no gene *EDA*.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Dismorfologia

CLIQUE NA QUESTÃO PARA ACESSAR A RESPOSTA CORRESPONDENTE

Questão 30

Menina, 7 anos, encaminhada para avaliação por cardiopatia e atraso do desenvolvimento motor. É filha de casal não consanguíneo sem história familiar de síndromes genéticas ou malformações. Não foram relatadas intercorrências gestacionais. Ela nasceu de parto vaginal a termo, com medidas antropométricas adequadas para a idade gestacional. Ela apresentou icterícia às custas de bilirrubina direta no período neonatal e foi diagnosticada com embriotoxon posterior. Sua radiografia de tórax em AP evidenciou fenda mediana em corpo vertebral. Assinale a alternativa que indica o exame complementar e o seu achado que permitem confirmar o diagnóstico clínico mais provável neste caso.

- ☐ A Ecocardiograma mostrando estenose pulmonar
- ☐ A Biópsia hepática identificando redução da quantidade de ductos biliares intra-hepáticos
- ☐ A Ultrassonografia renal mostrando hipoplasia renal com aspecto hiperecoico
- ☐ A Tomografia computadorizada de crânio com reconstrução em 3D mostrando craniossinostose

Questão 31

Menino, 3 anos, com quadro de microcefalia, redundância de pele em couro cabeludo e polimicrogiria. Não foram observadas outras manifestações. É filho de casal não consanguíneo, sem história familiar de malformações ou síndromes genéticas. Não são relatadas intercorrências no período gestacional ou neonatal. Assinale a alternativa que contém duas hipóteses diagnósticas que poderiam explicar o caso clínico.

- ☐ A Síndrome de Baraitser-Winter e Síndrome de Feingold
- ☐ A Infecção congênita pelo Zika-vírus e tubulinopatias
- ☐ A Síndrome de Miller-Diecker e doença de Salla
- ☐ A Síndrome de Rotor e Síndrome Pseudo-TORCH

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Dismorfologia

CLIQUE NA QUESTÃO PARA ACESSAR A RESPOSTA CORRESPONDENTE

Questão 32

Pais comparecem em consultório para segunda opinião após seu filho, com queixas de hipotonia e afilamento de corpo caloso, ter exames genéticos considerados inconclusivos por outra equipe médica. Seguem os laudos para avaliação:

Laudos A - Sequenciamento completo do exoma com confirmação ortogonal NM_130839.5(UBE3A) : c.19dup; p. (Arg7Lysfs*8) - Provavelmente patogênica

Laudos B - Análise de CNVs e metilação nos genes na localização cromossômica 15q11.2

Ausência de deleções e duplicações. Padrão de metilação da região 15q11.2 sem alterações.

De acordo com os resultados acima, qual sua conduta?

- A** Solicitar análise de dissomia uniparental da região 15q11.2
- B** Solicitar MLPA metilação-específica para deleção de centro de imprinting (IC)
- C** Confirmar o diagnóstico de Síndrome de Angelman
- D** Confirmar o diagnóstico de Síndrome de Prader-Willi

Questão 33

Sobre o seguimento clínico de pacientes com síndrome de Rett é **correto** afirmar que:

- A** A ultrassonografia de rins e vias urinárias deve ser realizada anualmente;
- B** A avaliação dermatológica deve ser realizada anualmente;
- C** O ecocardiograma deve ser realizado anualmente;
- D** O eletrocardiograma deve ser realizado anualmente;

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Dismorfologia

CLIQUE NA QUESTÃO PARA ACESSAR A RESPOSTA CORRESPONDENTE

Questão 34

Faça a correspondência entre as anomalias congênitas e as síndromes genéticas nas quais são tipicamente observadas.

- | | |
|-----------------------|------------------|
| 1 Blefarofimose | () Kagami-Ogata |
| 2 Criptotia | () Barber-Say |
| 3 Escroto em cachecol | () Trissomia 18 |
| 4 Macrostomia | () Aarskog |

Assinale a alternativa que indica a correspondência correta de cima para baixo.

- A** 1, 4, 2 e 3.
- B** 4, 2, 1 e 3.
- C** 2, 1, 3 e 4.
- D** 2, 4, 3 e 1.

Questão 35

“Resulta do déficit de crescimento da porção ântero-medial da fise de crescimento do terço distal rádio. Além disso, há encurtamento e curvatura do rádio, alargamento da articulação rádio-ulnar distal, subluxação dorsal da ulna e deformidade triangular do carpo”.

Assinale a alternativa que indica uma síndrome genética na qual é frequente o achado descrito acima.

- A** Anemia de Fanconi.
- B** Fuhrmann.
- C** Leri-Weill.
- D** Displasia campomélica.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Dismorfologia

CLIQUE NA QUESTÃO PARA ACESSAR A RESPOSTA CORRESPONDENTE

Questão 36

Uma adolescente de 15 anos procura atendimento com médico geneticista por amenorreia primária. Ela trouxe resultado de cariótipo 46,XX [30] e ressonância magnética de pelve demonstrando agenesia uterina e hipoplasia de ossos do sacro. Ela tem histórico de correção cirúrgica de estenose anal e de teratoma sacrococcígeo no período neonatal. É filha única de casal jovem e não consanguíneo.

O diagnóstico sindrômico mais provável é:

- A** Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser
- B** VACTER
- C** Currarino
- D** McKusick-Kaufman
- E** Townes-Brocks

Questão 37

Um lactente com 6 meses de idade é encaminhado ao médico geneticista para avaliação de hipotonia e dismorfias craniofaciais. Na avaliação antropométrica é observado perímetro cefálico de 42 cm ($-1 < z < -2$ DP) e índice cefálico menor que 0,75.

O achado dismorfológico observado é denominado:

- A** Microcefalia
- B** Dolicocefalia
- C** Turricefalia
- D** Plagiocefalia
- E** Braquicefalia

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Dismorfologia

CLIQUE NA QUESTÃO PARA ACESSAR A RESPOSTA CORRESPONDENTE

Questão 38

Menino, 4 anos, encaminhado por atraso do desenvolvimento. Gestação sem intercorrências, nasceu por parto cesárea por desproporção céfalo-pélvica, IG 39 semanas, peso ao nascimento: 3690g, comprimento 49cm, perímetro cefálico 33cm, Apgar 9/9, sem intercorrências no período neonatal. Atraso dos marcos motores associado à hipotonia no primeiro ano de vida. Atraso de linguagem, até o momento emite palavras soltas. Déficit de comunicação não verbal e transtorno sensorial sugestivos de transtorno do espectro autista. Ao exame fronte ampla, macrocefalia, dolicocefalia, olhos fundos com fendas com inclinação inferior, narinas antevertidas, boca pequena, estrabismo divergente, escoliose, hábito marfanóide. Peso e estatura acima de percentil 97. Radiografia de mãos e punhos com idade óssea 6 anos. Ecocardiograma mostra dilatação de raiz de aorta. O diagnóstico mais provável é:

- A** Síndrome de Shprintzen-Goldberg
- B** Síndrome de Lujan-Fryns
- C** Síndrome de Malan
- D** Síndrome de X-frágil
- E** Síndrome de Cohen-Gibson

Questão 39

Lactente apresenta face tipo máscara com paralisia do sexto e sétimo nervos cranianos bilaterais. Nega recorrência familiar. Qual o possível agente teratogênico envolvido?

- A** *Toxoplasma gondii*
- B** Metotrexate
- C** Misoprostol
- D** Fenitoína

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Dismorfologia

CLIQUE NA QUESTÃO PARA ACESSAR A RESPOSTA CORRESPONDENTE

Questão 40

Um homem de 28 anos (nascido em 1994) é avaliado por história de redução de membros bilateral. Criado por pais adotivos; não há informações disponíveis sobre sua história familiar e antecedentes perinatais. O exame físico demonstra ausência bilateral de polegares, encurtamento dos antebraços e cicatrizes cirúrgicas em ambas as mãos. O exame neurológico revela limitação da abdução em olho direito, posteriormente diagnosticada por oftalmologista como anomalia de Duane. Radiografias dos membros superiores realizadas antes das intervenções cirúrgicas são compatíveis com ausência bilateral dos raios e polegares e uma radiografia da coluna mostra presença de escoliose e fusão de vértebras cervicais. O ecocardiograma realizado apresenta resultado normal. O diagnóstico mais provável, entre as alternativas a seguir, é:

- A** Embriopatia por talidomida
- B** Síndrome de Townes-Brocks
- C** Síndrome de Okihiro
- D** Síndrome de Holt-Oram
- E** Síndrome de Nance-Horan

Questão 41

Recém-nascido é avaliado no alojamento conjunto com 48 horas de vida, falha no “Teste da orelhinha” e tem opacidade bilateral detectada no “teste do olhinho”. Recebe alta, e no retorno na UBS após investigação complementar, é diagnosticado com surdez, catarata e persistência do canal arterial. Qual o diagnóstico mais provável?

- A** Embriopatia do ácido retinóico
- B** Síndrome da rubéola fetal
- C** Galactosemia clássica
- D** Síndrome do Warfarin fetal

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Dismorfologia

CLIQUE NA QUESTÃO PARA ACESSAR A RESPOSTA CORRESPONDENTE

Questão 42

Sobre as formas de obesidade sindrômica é correto afirmar:

- A** A síndrome de Bardet-Biedl é caracterizada por distrofia retiniana, deficiência intelectual grave, baixa estatura, malformações renais e polidactilia pré-axial. Seu padrão de herança mais comum é o autossômico recessivo.
- B** A síndrome de Cohen é caracterizada por baixa estatura, incisivos centrais superiores proeminentes, distrofia retiniana, alta miopia progressiva e microcefalia. Ela está associada a variantes patogênicas bialélicas no gene *VPS13B*.
- C** A osteodistrofia hereditária de Albright é caracterizada por face arredondada, baixa estatura, obesidade centrípeta, braquidactilia e calcificações cutâneas. Ela está associada a variantes patogênicas que levam a ganho de função do gene *GNAS*.
- D** A duplicação da região 16p11.2, envolvendo o gene *SH2B1*, é considerada um diagnóstico diferencial da síndrome de Prader-Willi e deve ser considerada nos casos de hiperfagia levando à obesidade associada ao transtorno do espectro autista.
- E** A síndrome de Alström é caracterizada por diabetes do tipo 1, hipotireoidismo, surdez neurossensorial, doença hepática gordurosa não alcoólica e distrofia retiniana. Ela está associada a variantes patogênicas em heterozigose no gene *ALMS1*.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Dismorfologia

CLIQUE NA QUESTÃO PARA ACESSAR A RESPOSTA CORRESPONDENTE

Questão 43

Um menino de dois anos é avaliado por história de baixo peso ao nascer, baixo ganho ponderoestatural, associado a dismorfismos faciais (face triangular com fronte proeminente), assimetria corporal e clinodactilia dos quintos dedos. Na investigação etiológica é solicitado *array* cromossômico do trio cujo resultado sugere dissomia uniparental materna do cromossomo 7. Assinale a alternativa que melhor descreve uma das complicações do diagnóstico sugerido, com considerações sobre seu manejo:

- A** Parada do crescimento, sem resposta ao hormônio do crescimento (GH).
- B** Hiperfagia, com indicação de acompanhamento psicoterapêutico.
- C** Hidrocefalia não comunicante, com indicação de derivação ventrículo-peritoneal.
- D** Hipoglicemia, com indicação de evitar períodos longos de jejum.
- E** Deficiência intelectual moderada, com indicação de terapias multidisciplinares.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO



01

Dismorfologia

Respostas

Dismorfologia

CLIQUE NA RESPOSTA PARA VOLTAR A QUESTÃO CORRESPONDENTE

Questão 1

Resposta correta: A

Recentemente foi instituída a lei 15.094 de 08 de janeiro de 2025, que torna obrigatória a realização de exame clínico destinado a identificar a Fibrodysplasia Ossificante Progressiva (FOP) nos recém-nascidos na triagem neonatal das redes pública e privada de saúde, com cobertura do Sistema Único de Saúde (SUS). A FOP é caracterizada por malformações congênitas bilaterais do hálux valgo e ossificação heterotópica de início precoce, que pode ser espontânea ou precipitada por trauma, incluindo vacinações intramusculares. Deve-se evitar injeções intramusculares e punções arteriais.

Questão 2

Resposta correta: B

As características clínicas da acondrogênese tipo 1B (ACG1B) incluem membros extremamente curtos, com dedos das mãos e dos pés curtos, hipoplasia do tórax, abdômen protuberante e aparência fetal hidrópica, causada pela abundância de tecido mole em relação ao esqueleto curto. A face é plana, o pescoço é curto e o tecido mole do pescoço pode ser espessado. A morte ocorre no período pré-natal ou logo após o nascimento. A ACG1B é herdada de forma autossômica recessiva.

Questão 3

Resposta correta: C

A síndrome Wolf-Hirschhorn (WHS) ocorre mais frequentemente em mulheres do que em homens (2:1), tem uma prevalência estimada ao nascimento de 1/20.000 - 50.000 e ocorre devido a uma deleção no braço curto do cromossomo 4. São observados atrasos graves de crescimento intra-uterino e no aumento de peso pós-natal. A fâcies distinta é caracterizada por uma ponte nasal larga que se prolonga até à fronte (mais notório antes da puberdade), microcefalia, testa alta com glabella proeminente, so-

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Dismorfologia

CLIQUE NA RESPOSTA PARA VOLTAR A QUESTÃO CORRESPONDENTE

brancelhas arqueadas, hipertelorismo, epicanto, malformação das orelhas com depressões/tags, filtro curto, cantos da boca inclinados para baixo, micrognatia e, nalguns casos, fenda labio-palatina. O diagnóstico baseia-se no exame físico e é confirmado por genética molecular ou por análise citogenética. A hibridização in situ de fluorescência (FISH) e a análise por microarray genômico (CMA) são os métodos de escolha.

Questão 4

Resposta correta: C

Embora todas as alternativas contenham diferenciais para síndromes de baixa estatura com hipertelorismo e alterações genitais, a única alternativa que apresenta síndromes com o respectivo padrão de herança correto é a alternativa C.

Questão 5

Resposta correta: A

A associação MURCS (do inglês, *Mullerian Duct, Renal, and Cervical Vertebral Defects*) ou síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser do tipo II (OMIM % 601076) é uma das causas de amenorreia primária bastante confundida com a síndrome de Turner, já que apresenta baixa estatura e algumas dismorfias semelhantes. A análise dos exames complementares demonstra função gonadal normal e hipoplasia mülleriana.

Questão 6

Resposta correta: C

Dentre as alternativas, as opções que envolvem acometimento de extremidades em associação a cranioestenose são síndrome de Apert e síndrome de Pfeiffer, no entanto, a primeira costuma exibir sindactilia completa em mãos e pés, enquanto o achado de extremidade mais característico da síndrome de Pfeiffer é o alargamento de polegares e háluces.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Dismorfologia

CLIQUE NA RESPOSTA PARA VOLTAR A QUESTÃO CORRESPONDENTE

Questão 7

Resposta correta: D

Na síndrome de Bardet-Biedl o quadro clássico é obesidade, deficiência intelectual, ataxia cerebelar, macrocefalia, distrofia de cones e bastonetes. Na pancitopenia de Fanconi, a polidactilia é pré-axial. A síndrome de Patau é caracterizada por holoprosencefalia, fenda labiopalatina, cardiopatia congênita.

Questão 8

Resposta correta: B

Dentre as alternativas, apenas a síndrome de Bardet-Biedl associa obesidade com deficiência intelectual e alteração retiniana (retinose pigmentar) em um padrão de herança recessivo, como sugere a recorrência na irmandade.

Questão 9

Resposta correta: A

Os inibidores do IBAT reduzem o prurido, bloqueando a captação de ácidos biliares no intestino e impedindo seu retorno ao fígado, facilitando a excreção e diminuindo os níveis séricos de ácidos biliares. Esses medicamentos são eficazes na redução de ácidos biliares, prurido e distúrbios do sono em pacientes com síndrome de Alagille, a partir dos 2 anos de idade. O item B é utilizado no tratamento da Síndrome da Quilomicronemia Familiar (SQF), diminuindo o risco de pancreatites de repetição. A cirurgia de Kasai está indicada para o tratamento da atresia de vias biliares, geralmente antes dos 2–3 meses de vida (quanto mais precoce, melhor o prognóstico). A reposição de vitaminas lipossolúveis está indicado no tratamento da síndrome de Alagille, porém não há indicação de vitaminas hidrossolúveis ou carnitina.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Dismorfologia

CLIQUE NA RESPOSTA PARA VOLTAR A QUESTÃO CORRESPONDENTE

Questão 10

Resposta correta: A

Dentre as alternativas, apenas a sequência de Pollard resulta em defeito assimétrico, sem acometimento de outros sistemas. Na síndrome de Holt-Oram, há defeito radial bilateral associado a cardiopatia. Na embriopatia por talidomida, o defeito característico é focomelia com acometimento simétrico e, na embriopatia por isotretinoína os defeitos são multissistêmicos sem acometimento característico de membros.

Questão 11

Resposta correta: D

Incorreta: O mosaicismismo gonadal pode explicar a recorrência em doenças autossômicas dominantes quando os pais não são afetados e a variante é heterozigótica (para os genes relacionados a síndrome de Noonan com padrão de herança autossômico recessivo). No entanto, neste caso, a variante foi identificada em homozigose, em dois irmãos, com pais consanguíneos — um padrão que é mais compatível com herança autossômica recessiva, não com mosaicismismo gonadal. Cabe ressaltar que o gene *LZTR1* está associado tanto a formas dominantes quanto recessivas da condição.

Incorreta: Embora a síndrome de Noonan classicamente tenha herança autossômica dominante, o gene *LZTR1* pode estar associado tanto a formas dominantes quanto recessivas. A ocorrência da mesma variante em homozigose, em dois irmãos filhos de pais consanguíneos, sugere fortemente herança recessiva.

Incorreta: Com base no contexto (consanguinidade, dois irmãos afetados, mesma variante em homozigose no gene *LZTR1*), já há elementos suficientes para considerar fortemente herança recessiva como provável, o que enfraquece a necessidade de indefinição total do padrão de herança. Além disso, o aconselhamento genético não deve ser diretivo.

Correta: O gene *LZTR1* é o único associado à síndrome de Noonan com herança reconhecidamente autossômica recessiva. A consanguinidade dos pais, a presença da mesma variante em homozigose em ambos os irmãos e o fenótipo compatível sustentam fortemente essa hipótese.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Dismorfologia

CLIQUE NA RESPOSTA PARA VOLTAR A QUESTÃO CORRESPONDENTE

Questão 12

Resposta correta: B

O reconhecimento das anomalias congênitas de membros é essencial para o(a) médico(a) geneticista diferenciar entre uma anomalia isolada ou como parte de um quadro sindrômico. O reconhecimento do polegar trifalângico, ou polidactilia pré-axial do tipo II, é importante no reconhecimento clínico-radiológico, que pode auxiliar na identificação, por exemplo, da síndrome de Holt-Oram.

Questão 13

Resposta correta: A

Correta: a lipodistrofia congênita de Berardinelli-Seip é uma condições em que o diagnóstico clínico pode ser estabelecido com base em critérios fenotípicos maiores e menores, mesmo sem confirmação molecular. Esses critérios incluem ausência de tecido adiposo subcutâneo desde o nascimento ou nos primeiros meses, hepatomegalia, acantose nigricans, hipertrofia muscular, entre outros.

Incorreta: suspeita clínica baseada em fenótipo e comportamento, mas depende de testes genéticos (ex. FISH, microarray, PCR) para confirmação.

Incorreta: depende de testes moleculares para diferenciar de outras causas de hipotonia e atraso, principalmente análise de metilação ou deleção.

Incorreta: quadro clínico sugestivo, mas diagnóstico confirmado por sequenciamento de genes associados (como *PTPN11*, *SOS1*, entre outros)

Questão 14

Resposta correta: B

Embora todas as alternativas contenham diferenciais para síndromes com hipertelorismo, as justificativas inviabilizam a alternativa A porque fenda laríngea não é característico de síndrome de Robinow, na displasia fronto-

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Dismorfologia

CLIQUE NA RESPOSTA PARA VOLTAR A QUESTÃO CORRESPONDENTE

nasal não há associação com hipospádia, tampouco há diferença fenotípica de acordo com o padrão de herança, em geral recessivo e a síndrome FG também possui padrão de herança ligado ao X e o acometimento genital é característico.

Questão 15

Resposta correta: A

A síndrome de Williams-Beuren (SWB) é uma das síndromes de microdeleção mais frequentes e pode estar associada a diferentes comorbidades, dependendo do tamanho da deleção e dos genes envolvidos. Dentre as comorbidades endocrinológicas mais frequentes estão a baixa estatura proporcionada, a puberdade precoce, a hipercalcemia, a hipercalcúria, o hipotireoidismo e diabetes. O candidato deverá interpretar que o resultado do exame citogenômico é compatível com SBW e que o quadro clínico apresentado é compatível com a hipercalcemia. Esses achados clínicos podem reforçar a hipótese diagnóstica.

Questão 16

Resposta correta: B

- A) Concentração sérica elevada de 7-deidrocolesterol
- C) acontece doença renal policística na síndrome de Meckel que é um diagnóstico diferencial
- D) não é característica da síndrome

Questão 17

Resposta correta: B

O diagnóstico é síndrome Prune-Belly e o mecanismo mais aceito no momento é malformação de uretra prostática com lesão renal secundária. Esse processo ocorre de forma precoce, por volta de 7-8 semanas de gestação. Acarreta a disrupção de tecido muscular e, com a posterior ruptura válvula, o feto evolui com a alteração da parede muscular e oligodramnia.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Dismorfologia

CLIQUE NA RESPOSTA PARA VOLTAR A QUESTÃO CORRESPONDENTE

Questão 18

Resposta correta: A

Está correta. Tríade clássica da síndrome de Meckel compreende (1) doença renal cística; (2) uma malformação do sistema nervoso central, mais comumente encefalocele occipital; e (3) polidactilia, mais frequentemente pós-axial.

Está incorreta pois a Síndrome de Jarcho-Levin é um distúrbio esquelético axial caracterizado por múltiplos defeitos de segmentação das vértebras, desalinhamento das costelas com pontos variáveis de fusão intercostal e, frequentemente, uma redução no número de costelas.

Está incorreta, pois a síndrome de Pallister-Hall é uma condição caracterizada por hamartoma hipotalâmico, disfunção hipofisária, polidactilia central e malformações viscerais.

Está incorreta, pois a síndrome de Miller-Dieker é caracterizada por lisencefalia clássica (paquigiria, giro incompleto ou ausente do cérebro), microcefalia, pele enrugada sobre a glabella e sutura frontal, occipito proeminente, fronte estreita, fissuras palpebrais inclinadas para baixo, nariz e queixo pequenos, malformações cardíacas, genitália externa masculina hipoplásica, retardo de crescimento e deficiência mental com convulsões e anormalidades no EEG.

Questão 19

Resposta correta: A

A síndrome de Aicardi tem diagnóstico clínico com a presença dos sinais da tríade clássica (agenesia de corpo caloso, lacunas coriorretinias e espasmos infantis). O quadro clínico de microdeleção 1p36 é distinto, assim como a embriopatia pela varfarina e a encefalopatia epilética ligada ao ARX.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Dismorfologia

CLIQUE NA RESPOSTA PARA VOLTAR A QUESTÃO CORRESPONDENTE

Questão 20

Resposta correta: D

- A) Síndrome de Treacher Collins: associada a micrognatia e fendas palatinas, mas sem polidactilia ou defeitos cardíacos.
- B) Síndrome de DiGeorge: envolve defeitos cardíacos e anomalias palatinas, mas não polidactilia.
- C) Síndrome de Holt-Oram.

Questão 21

Resposta correta: A

A alternativa **A** está correta. O fenótipo descrito é altamente sugestivo da **síndrome de Wolf-Hirschhorn**, causada por deleção da região 4p16.3. Destacam-se deficiência intelectual grave, atraso global do desenvolvimento, microcefalia e a fâcies característica descrita como “capacete de guerreiro grego”. Quando o cariótipo é normal, o **SNP-array** é um exame apropriado para detectar microdeleções submicroscópicas.

Alternativas:

- A) Correta.
- B) Incorreta. Não se trata de doença por expansão de repetição.
- C) Incorreta. Uma parcela dos casos decorre de rearranjos cromossômicos parentais.
- D) Incorreta. Existem regiões críticas bem definidas associadas ao fenótipo.

Questão 22

Resposta: C

A malformação descrita é a gastrosquise que não costuma estar associada a síndrome de Beckwith-Wiedeman. A maioria dos casos ocorre de forma isolada, em meninos e menos de 50% são observadas alterações adicionais. O rastreamento com dosagem de alfa-fetoproteína em sangue materno pode ser feito.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Dismorfologia

CLIQUE NA RESPOSTA PARA VOLTAR A QUESTÃO CORRESPONDENTE

Questão 23

Resposta correta: C

A apresentação clínica é altamente sugestiva da síndrome do X frágil, a causa hereditária mais comum de deficiência intelectual e a causa monogênica mais frequente de autismo. Os achados clínicos característicos incluem deficiência intelectual, transtorno do espectro autista (presente em 50-70% dos casos), hiperatividade, macroorquidismo pós-puberal e características faciais que se tornam mais evidentes com a idade. A história familiar de deficiência intelectual no tio materno sugere herança ligada ao X, padrão típico desta condição. O diagnóstico requer teste específico para medir o comprimento da repetição CGG no gene FMR1, pois a síndrome é causada por expansões CGG (>200 repetições) na região 5' não traduzida deste gene. Esta alteração não será detectada por cariótipo convencional, microarray genômico ou sequenciamento de exoma, tornando a pesquisa direcionada da expansão CGG essencial para confirmação diagnóstica.

Questão 24

Resposta correta: A

Compatível com todos os achados clínicos e o gene *OCRL*.

Síndrome diferente, sem alteração ocular ou renal típicas desse caso.

Comprometimento renal está presente, mas oculares e neurológicos não.

Achados oculares e cognitivos parcialmente compatíveis, mas sem acometimento renal.

Questão 25

Resposta correta: B

A alternativa **B** está correta. O quadro clínico é típico da **síndrome de Crouzon**, craniossinostose autossômica dominante geralmente causada por variantes patogênicas em **FGFR2**. Os principais achados incluem proptose, hipoplasia do terço médio da face, prognatismo relativo e história familiar

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Dismorfologia

CLIQUE NA RESPOSTA PARA VOLTAR A QUESTÃO CORRESPONDENTE

positiva. Um aspecto fundamental para o diagnóstico diferencial é a **ausência de alterações em mãos e pés**, diferentemente de outras craniossinostoses sindrômicas.

Alternativas:

A) Incorreta. Na síndrome de Pfeiffer são esperados polegares e hálux largos e desviados.

B) Correta.

C) Incorreta. A síndrome de Stickler cursa principalmente com alterações oftalmológicas, auditivas e esqueléticas.

D) Incorreta. A síndrome de Carpenter geralmente apresenta polidactilia e sindactilia.

Questão 26

Resposta correta: C

O exame clínico é essencial para o médico geneticista. A avaliação antropométrica detalhada é importante para direcionar o raciocínio diagnóstico nas baixas estaturas. O candidato deverá analisar os dados antropométricos e reconhecer uma baixa estatura grave associada à desproporção corpórea às custas de encurtamento de tronco, já que o maior componente da altura-sentada é o tronco. Se essa relação está bem abaixo de -2 DP conclui-se que a baixa estatura leva ao encurtamento de tronco. A única alternativa que indica uma baixa estatura desproporcionada às custas de encurtamento de troco é a displasia espondiloepifisária.

Questão 27

Resposta correta: A

A alternativa A é a correta. A braquiolmia tipo 4 é uma displasia esquelética autossômica recessiva caracterizada por baixa estatura desproporcionada com encurtamento predominante do tronco, platispondilia, alterações epi-

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Dismorfologia

CLIQUE NA RESPOSTA PARA VOLTAR A QUESTÃO CORRESPONDENTE

metafisárias discretas e inteligência preservada. A consanguinidade parental reforça a hipótese diagnóstica. A normalidade da dosagem e da eletroforese de glicosaminoglicanos afasta as mucopolissacaridoses (alternativa B e C estão incorretas). A alternativa D está incorreta porque a pseudoacndroplasia apresenta acometimento epifisário e metafisário mais exuberante, com predomínio do encurtamento dos membros e herança geralmente autossômica dominante. A alternativa E está incorreta porque a osteopetrose é caracterizada por aumento da densidade óssea, fraturas patológicas e compressão de nervos cranianos, achados ausentes no caso descrito.

Questão 28

Resposta correta: B

Trata-se da Síndrome de Beckwith-Wiedemann.

- A) Pequenas deleções e duplicações cromossômicas correspondem a menos de 1% dos casos.
- B) Perda de metilação do centro de *imprinting* 2, materno: corresponde a 50% dos casos.
- C) GANHO de expressão do centro de *imprinting* 1, MATERNO, : corresponde a 5% dos casos. // Perda de metilação em centro de *imprinting* 2 E ganho de metilação no centro de *imprinting* 1 (UPD paterno): 20% dos casos
- D) Variante patogênica, em heterozigose, no gene *CDKN1C*, de origem MATERNA: corresponde a 5% em pessoas sem história familiar de Síndrome de Beckwith-Wiedemann.

Questão 29

Resposta correta: B

A forma clássica de displasia ectodérmica hipodrótica apresenta, em 70% dos casos, um padrão de herança ligada ao X. Deleções e duplicações foram relatadas em 10% dos casos, e ainda 10% dos casos com a forma ligada ao X não possuem mutações ou deleções identificadas nesses genes. Estima-se que 60% a 80% das mulheres podem ser identificadas por exame odontológico mostrando dentes cônicos.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Dismorfologia

CLIQUE NA RESPOSTA PARA VOLTAR A QUESTÃO CORRESPONDENTE

Questão 30

Resposta correta: B

A presença de embriotoxon posterior e icterícia neonatal associada a fenda vertebral (vértebra em borboleta) deve levantar a suspeita de síndrome de Allagille. Nesta condição é observado a redução da quantidade de ductos biliares, o que poderá ser avaliado pela biópsia hepática.

Questão 31

Resposta correta: B

O ponto importante é a polimicrogiria. Dentre as opções apresentadas, a infecção congênita por Zika-vírus e as tubulinopatias são condições que cursam com polimicrogiria. A síndrome de Baraitser-Winter cursa com paquigiria frontal. A síndrome de Feingold apresenta microcefalia, sem alterações de polimicrogiria. A síndrome de Miller-Diecker é classicamente associada a lisencefalia. Na doença de Salla observa-se hipomielinização dos gânglios da base e hipoplasia de corpo caloso. A síndrome de Rotor tem manifestações predominantemente hepáticas. Pseudo-TORCH tem calcificações intracranianas e microcefalia.

Questão 32

Resposta correta: C

O principal objetivo desta questão é avaliar o entendimento dos diferentes mecanismos moleculares envolvidos na síndrome de Angelman. O sequenciamento completo do exoma identificou uma variante frameshift provavelmente patogênica no gene UBE3A, enquanto a análise de metilação da região 15q11.2 mostrou resultado normal, sem evidência de deleções, duplicações ou defeitos de imprinting.

A síndrome de Angelman pode decorrer de diferentes mecanismos genéticos, incluindo deleção materna da região 15q11-q13, dissomia uniparental paterna, defeitos no centro de imprinting ou variantes patogê-

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Dismorfologia

CLIQUE NA RESPOSTA PARA VOLTAR A QUESTÃO CORRESPONDENTE

nicas no gene UBE3A. A análise de metilação é particularmente útil para detectar os três primeiros mecanismos, mas não exclui a presença de variantes patogênicas intragênicas em UBE3A. Nesse contexto, a identificação de uma variante truncante provavelmente patogênica em UBE3A é suficiente para estabelecer o diagnóstico molecular. Não existe necessidade de prosseguir a investigação com estudos adicionais de dissomia uniparental ou defeitos de imprinting, uma vez que a etiologia genética já foi esclarecida.

A questão reforça um conceito relevante em genética médica: resultados normais de testes direcionados para alterações epigenéticas não excluem doenças causadas por variantes patogênicas em genes localizados na mesma região cromossômica. O diagnóstico deve sempre ser interpretado à luz da integração entre os diferentes métodos laboratoriais empregados.

Questão 33

Resposta correta: D

Pacientes com síndrome de Rett apresentam risco de prolongamento do intervalo QTc, observado em 7-18% dos casos, que pode predispor a arritmias ventriculares e morte súbita. Recomenda-se ECG basal após o diagnóstico para todos os pacientes; se o QTc inicial estiver prolongado (≥ 450 - 460 ms), seguimento cardiológico é necessário. Mesmo quando o QTc inicial é normal, ECGs periódicos anuais têm sido recomendados, especialmente considerando a tendência de aumento do QTc com a idade e gravidade clínica. O manejo multidisciplinar da síndrome de Rett é essencialmente sintomático e de suporte, focando em epilepsia, problemas gastrointestinais (especialmente constipação), irregularidades respiratórias, escoliose e baixa densidade óssea, mas não inclui ultrassonografia renal, avaliação dermatológica ou ecocardiograma de rotina anual.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Dismorfologia

CLIQUE NA RESPOSTA PARA VOLTAR A QUESTÃO CORRESPONDENTE

Questão 34

Resposta correta: A

A alternativa A é a correta. As associações clássicas são: blefarofimose → síndrome de Kagami-Ogata, criptotia → trissomia 18, escroto em cachecol → síndrome de Aarskog e macrostomia → síndrome de Barber-Say. A síndrome de Kagami-Ogata apresenta um fenótipo característico com distúrbios faciais, incluindo blefarofimose, além de tórax pequeno e alterações da parede abdominal. A trissomia 18 pode apresentar múltiplas anomalias auriculares, entre elas a criptotia, caracterizada pelo ocultamento parcial da porção superior da orelha sob a pele do couro cabeludo. A síndrome de Aarskog é uma condição ligada ao gene *FGD1* e tem como achado clássico o escroto em cachecol. A síndrome de Barber-Say caracteriza-se por macrostomia, hipertricose generalizada, pele redundante e alterações craniofaciais típicas.

Questão 35

Resposta correta: C

A alternativa C é a correta. A descrição corresponde à deformidade de Madelung, caracterizada por encurtamento e arqueamento do rádio distal, subluxação dorsal da ulna, alargamento da articulação rádio-ulnar distal e deformidade triangular do carpo. Esse achado é clássico da discondrosteose de Leri-Weill, causada por haploinsuficiência do gene *SHOX*, sendo frequentemente associado à baixa estatura desproporcionada do tipo mesomélica. A alternativa A está incorreta porque a anemia de Fanconi cursa com anomalias radiais, especialmente hipoplasia ou ausência de polegares e defeitos do rádio, mas não tipicamente com deformidade de Madelung. A alternativa B está incorreta porque a síndrome de Fuhrmann caracteriza-se por defeitos graves dos membros inferiores, incluindo hipoplasia ou aplasia de fêmures e fíbulas, não estando associada à deformidade de Madelung. A alternativa D está incorreta porque a displasia campomélica apresenta encurvamento dos ossos longos, principalmente tíbias e fêmures, além de alterações esqueléticas generalizadas, sem associação típica com a deformidade descrita.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Dismorfologia

CLIQUE NA RESPOSTA PARA VOLTAR A QUESTÃO CORRESPONDENTE

Questão 36

Resposta correta: C

A síndrome de Currarino é uma condição congênita rara, geralmente de herança autossômica dominante, associada principalmente a variantes patogênicas no gene *MNX1*. Sua apresentação clássica corresponde à **tríade de Currarino**, composta por: Malformação anorretal (estenose anal, ânus imperfurado ou outras anomalias); Defeito ósseo sacral (hipoplasia do sacro, hemisacro ou agenesia parcial); Massa pré-sacral (teratoma sacrococígeo, meningocele anterior, cisto enterógeno ou outras lesões). O caso clínico descreve paciente com os três componentes dessa tríade. Além disso, anomalias müllerianas, incluindo agenesia uterina, podem ocorrer em pacientes do sexo feminino com síndrome de Currarino, justificando o quadro de amenorreia primária.

Questão 37

Resposta correta: E

O índice cefálico corresponde à razão entre a largura máxima do crânio e seu comprimento máximo, sendo utilizado para caracterizar alterações da forma craniana. Valores inferiores a 0,75 (ou 75%) definem dolicocefalia, condição em que o crânio apresenta aumento relativo do diâmetro ântero-posterior e redução da largura biparietal. No caso apresentado, o lactente possui índice cefálico menor que 0,75, preenchendo critério antropométrico para dolicocefalia. O perímetro cefálico de 42 cm, situado entre -1 e -2 desvios-padrão para a idade, não caracteriza microcefalia, que exige perímetro cefálico inferior a -2 desvios-padrão. As demais alternativas referem-se a outras alterações morfológicas do crânio: turricéfalia corresponde ao aumento da altura craniana, plagiocefalia à assimetria craniana e braquicefalia ao encurtamento do eixo ântero-posterior associado a aumento relativo da largura craniana. Portanto, o achado dismorfológico descrito é denominado dolicocefalia.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Dismorfologia

CLIQUE NA RESPOSTA PARA VOLTAR A QUESTÃO CORRESPONDENTE

Questão 38

Resposta: C

O quadro clínico descrito é típico da síndrome de Malan, o principal diagnóstico diferencial da síndrome de Sotos. Na síndrome de Lujan, a diferença é caracterizada pelas dismorfias faciais. A síndrome de Shprintzen-Golberg também evolui com hábito marfanóide e dilatação de aorta, mas as dismorfias são distintas, assim como na síndrome de X-frágil. A síndrome de Cohen tem habitualmente incisivos centrais grandes como característica marcante.

Questão 39

Resposta correta: C

O misoprostol é um teratígeno quando usado no primeiro trimestre de gravidez podendo levar à perda gestacional ou a malformações, especialmente sequência de Möebius, defeitos de redução de membros e/ou anéis de constrição e diversas anomalias do Sistema Nervoso Central. O risco destes defeitos não pode ser determinado com os dados atualmente disponíveis. Considerando a alta frequência de seu uso como abortivo e um estudo prospectivo negativo, estima-se grosseiramente que seja menor que 10% dos fetos expostos.

Questão 40

Resposta correta: C

A alternativa correta é a letra c. A questão apresenta dados de um paciente com alterações morfológicas, incluindo defeitos de redução de membros pré-axiais bilateralmente. Embora essas alterações tenham sido descritas na embriopatia por talidomida (alternativa a), ressalta-se esse medicamento é de uso restrito ao tratamento de hanseníase desde a década de 1960. Ainda que um controle rigoroso do medicamento no Brasil tenha sido estabelecido apenas em 2003, é improvável que a talidomida tenha sido utili-

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Dismorfologia

CLIQUE NA RESPOSTA PARA VOLTAR A QUESTÃO CORRESPONDENTE

zada nesse caso. Por outro lado, a associação de defeitos de raios radiais, anomalia de Duane e anomalias vertebrais tem sido descrita na síndrome de Okihiro, causada por mutações no gene *SALL4*. Importante destacar que alguns casos previamente diagnosticados como embriopatia por talidomida foram posteriormente identificados como portadores de mutações em *SALL4*, especialmente quando há recorrência familiar.

Em relação às demais alternativas:

b) A síndrome de Townes-Brocks é causada por variantes em *SALL1* e caracteriza-se por malformações anais, auriculares, renais e de polegar, mas com raios normais e sem anomalia de Duane.

d) A síndrome de Holt-Oram é causada por variantes em *TBX5* (ou, raramente, em *SALL4*), apresenta malformações de membros superiores (incluindo raio radial) e cardiopatias congênitas, mas não apresenta anomalia de Duane.

e) A síndrome de Nance-Horan é uma síndrome de herança ligada ao X, caracterizada por catarata congênita, anomalias dentárias, dismorfismos e, em alguns casos, deficiência intelectual, sem relação com as malformações apresentadas

Questão 41

Resposta correta: B

A tríade clássica da síndrome da rubéola congênita é a catarata, anormalidades cardíacas e surdez sensorial.

Todo recém-nascido cuja mãe foi caso suspeito, confirmado de rubéola ou contato de caso confirmado de rubéola, durante a gestação ou; Toda criança até 12 meses de idade que apresente sinais clínicos e compatíveis com infecção congênita pelo vírus da rubéola, independente da história materna, devem ser notificados por meio do SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO (SINAN).

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Questão 42

Resposta correta: B

A alternativa B é a correta. A síndrome de Cohen é uma condição autosômica recessiva causada por variantes patogênicas bialélicas no gene *VPS13B*. Caracteriza-se por obesidade truncal de início na infância, deficiência intelectual variável, microcefalia adquirida, hipotonia, hipermobilidade articular, incisivos centrais superiores proeminentes, alta miopia progressiva, degeneração coriorretiniana/distrofia retiniana e neutropenia intermitente. O reconhecimento dessa combinação de obesidade sindrômica associada a alterações oftalmológicas progressivas é fundamental para o diagnóstico.

A alternativa A está incorreta porque a síndrome de Bardet-Biedl é realmente uma condição autossômica recessiva associada a distrofia retiniana, obesidade, polidactilia, anomalias renais e dificuldades de aprendizagem. Entretanto, a deficiência intelectual grave não é uma característica típica e a polidactilia característica é geralmente pós-axial, e não pré-axial.

A alternativa C está incorreta porque a osteodistrofia hereditária de Albright apresenta face arredondada, baixa estatura, obesidade, braquidactilia e calcificações ectópicas, mas decorre de variantes patogênicas que levam à perda de função do gene *GNAS*, e não ao ganho de função. Dependendo da origem parental da variante, pode estar associada a pseudohipoparatiroidismo ou pseudopseudohipoparatiroidismo.

A alternativa D está incorreta porque a região cromossômica mais frequentemente associada à obesidade sindrômica envolvendo o gene *SH2B1* corresponde à deleção 16p11.2, e não à duplicação. A deleção envolvendo *SH2B1* está associada à hiperfagia grave, resistência insulínica, obesidade precoce e alterações do neurodesenvolvimento, sendo um importante diagnóstico diferencial da síndrome de Prader-Willi.

Dismorfologia

CLIQUE NA RESPOSTA PARA VOLTAR A QUESTÃO CORRESPONDENTE

Questão 43

Resposta correta: D

A alternativa correta é a letra d. O quadro clínico descrito (baixo peso ao nascer, baixo ganho ponderoestatural, dismorfismos faciais com face triangular e fronte proeminente, assimetria corporal e clinodactilia) associado à dissomia uniparental materna do cromossomo 7 é característico da Síndrome de Silver-Russell (SRS). A SRS é caracterizada por restrição de crescimento intrauterino e pós-natal, macrocefalia relativa, fronte proeminente, dificuldades alimentares e assimetria corporal. Hipoglicemia é uma complicação importante e bem estabelecida da SRS. O manejo nutricional adequado, incluindo evitar períodos prolongados de jejum, é fundamental para prevenir episódios hipoglicêmicos.

Análise das alternativas incorretas:

- a) Pacientes com SRS respondem ao tratamento com hormônio do crescimento (GH). Múltiplos estudos demonstram que o tratamento com GH melhora significativamente a altura. Todos os subtipos genéticos de SRS beneficiam-se do tratamento com GH.
- b) Hiperfagia não é característica da SRS. Pelo contrário, pacientes com SRS apresentam dificuldades alimentares e problemas nutricionais, sendo necessário ênfase precoce no estado nutricional adequado.
- c) Hidrocefalia não comunicante não é uma complicação descrita da SRS.
- e) Embora atraso motor e de fala possam ocorrer na SRS, deficiência intelectual moderada não é uma caracte

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO



02

Oncogenética

Questões

Oncogenética

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 1

Paciente masculino, 24 anos, diagnóstico de leucemia. O irmão faleceu aos 12 anos com diagnóstico de osteosarcoma. Tem uma irmã de 26 anos saudável. Os pais não são consanguíneos. O pai é adotado e desconhece dados de sua família biológica. Não tem casos de câncer na família materna. Fez painel de sequenciamento de câncer hereditário expandido em sangue, incluindo genes para formas hereditárias de síndromes hematológicas. O resultado mostra uma variante patogênica não fundadora em *TP53* com frequência alélica de 23%. Sobre este caso é correto afirmar que:

- A** É possível confirmar o diagnóstico de síndrome de Li-Fraumeni e o paciente tem indicação de iniciar rastreamento com protocolo de Toronto imediatamente.
- B** O diagnóstico de síndrome de Li-Fraumeni pode ser afastado, já que a frequência alélica não é compatível com variante em heterozigose.
- C** Como o exame foi feito em sangue, é necessário realizar o sequenciamento do gene em saliva e, caso a mesma variante seja encontrada, confirma o diagnóstico de Li-Fraumeni.
- D** Os pais e a irmã devem ser testados para a variante encontrada e, caso um deles apresente, o diagnóstico de Li-Fraumeni pode ser confirmado.

Questão 2

Masculino, 18 anos, diagnóstico de neurofibromatose tipo 1, com hipertensão arterial sistêmica de início recente. Qual exame está indicado para a investigação neste momento?

- A** Ultrassonografia com doppler de artérias renais
- B** Dosagem de T4 livre e TSH
- C** Polissonografia
- D** Ecocardiograma

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Oncogenética

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 3

Criança de 1 ano é diagnosticada com retinoblastoma unilateral, e é encaminhada para sequenciamento do gene *RB1*, mas os pais estão com dúvidas sobre a realização do exame. Qual a orientação correta?

- A** A criança não tem indicação do exame, pois o tumor é unilateral e ela não está numa faixa etária jovem, portanto, sugere inativação somática do gene.
- B** A paciente tem indicação de realizar o exame, pois se houver uma alteração neste importante proto-oncogene, ela poderá ter outros tumores ao longo da vida.
- C** No momento não há indicação da realização do exame, pois apenas 40% dos casos de retinoblastoma são de forma hereditária e a chance de inativação somática é baixa.
- D** Ainda que o padrão do retinoblastoma seja multifocal, há a indicação da realização do exame para aconselhamento genético reprodutivo.

Questão 4

Assinale a alternativa com o caso clínico onde há clara indicação de investigação de síndromes de predisposição a câncer em homem com câncer de próstata.

- A** Paciente com adenocarcinoma de próstata aos 72 anos, Gleason 8 (Grade 4), PET-TC mostrando doença em linfonodo. Não tem história familiar de câncer.
- B** Paciente com adenocarcinoma de próstata aos 63 anos, Gleason 6 (Grade 1). Pai com câncer de próstata aos 65 anos.
- C** Paciente com adenocarcinoma de próstata aos 65 anos, Gleason 5 (Grade 2) e irmão com câncer de próstata aos 60 anos. Família de origem judia Mizrahim.
- D** Paciente com adenocarcinoma de próstata aos 60 anos e irmã com câncer de mama aos 70 anos.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Oncogenética

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 5

A salpingooforectomia profilática é uma intervenção recomendada em diversas síndromes de predisposição a câncer. Sobre este procedimento é correto afirmar:

- A** Nos pacientes com variante patogênica/provavelmente patogênica em *MSH2* a salpingooforectomia deve ser oferecida a partir de 45 anos e nas pacientes que recusam o procedimento, o rastreamento com ultrassonografia transvaginal e CA-125 deve ser oferecido a partir desta idade.
- B** Em mulheres com variante patogênica/provavelmente patogênica em *BRIP1* ou *PALB2*, a salpingooforectomia deve ser oferecida a partir de 45-50 anos de idade.
- C** Nos casos com variante patogênica/provavelmente patogênica no gene *ATM*, a intervenção cirúrgica para ovário deve ser indicada a partir de 50 anos.
- D** Nas famílias com variante patogênica/provavelmente patogênica em *BRCA2*, a salpingooforectomia deve ser oferecida por volta de 30 anos e antes da idade que habitualmente está recomendada para pacientes com variante patogênica/provavelmente patogênica em *BRCA1*.

Questão 6

Acerca da genética de tumores pancreáticos, assinale a alternativa correta conforme o *National Comprehensive Cancer Network* (v3.2023):

- A** Está indicada testagem somática de pacientes portadores de tumor neuroendócrino de pâncreas
- B** Está indicada testagem germinativa de pacientes portadores de tumor exócrino de pâncreas ou de parentes em primeiro grau de pacientes com tumor exócrino de pâncreas
- C** O gene *ATM* tem evidência moderada de associação com estes tumores
- D** Os genes *STK11* e *CDN2A* têm menor aumento de risco relativo para estes tumores

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Oncogenética

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 7

Lactente, sexo masculino, encaminhado por aumento assimétrico de um dos membros inferiores desde o nascimento, com progressão gradual ao longo da infância. A assimetria é de aproximadamente 2 cm no diâmetro de coxa e 1,5 cm no diâmetro da perna. Sem outras dismorfias craniofaciais ou macroglossia. Ressonância magnética da perna direita demonstrou aumento da massa muscular sem sinais de lesões neoplásicas, infiltrativas ou inflamatórias. Não foram observadas alterações ósseas significativas, apenas aumento do volume do tecido muscular e subcutâneo.

Assinale a alternativa que indica tumores frequentemente associados à principal hipótese diagnóstica.

- A** Tumor de Wilms e hepatoblastoma
- B** Carcinoma de células renais e leucemia linfoblástica
- C** Leucemia megacariocítica e neuroblastoma
- D** Tumor adrenocortical e glioblastoma

Questão 8

Paciente do sexo feminino, de 35 anos de idade, vem ao consultório devido a carcinoma mamário a direita aos 30 anos. Tem histórico familiar de um irmão falecido aos 20 anos devido a osteossarcoma. Foi realizado o sequenciamento do gene *TP53*, cujo resultado revelou a seguinte variante: *TP53:c.1010G>A* (p.Arg337His), em heterozigose. Sobre o caso, segundo o NCCN é correto afirmar:

- A** É indicada a complementação propedêutica do gene *TP53* por MLPA
- B** É indicada a complementação propedêutica com painel multigênico para câncer de mama e ovário hereditários
- C** A paciente tem indicação de realização de ressonância de corpo inteiro anualmente
- D** A paciente tem indicação de realizar salpingooforectomia bilateral redutora de risco

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Oncogenética

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 9

A respeito do Xeroderma Pigmentoso assinale a alternativa correta:

- A** Indivíduos com Xeroderma Pigmentoso apresentam defeitos no sistema de excisão por reparo de base, o que leva à falência na remoção de dímeros de pirimidina induzidos por radiação ultravioleta.
- B** A forma clínica de Xeroderma Pigmentoso com manifestações neurológicas progressivas está associada a variantes bialélicas no gene *XPC*, que resultam em ausência completa de reparo por excisão de nucleotídeos.
- C** Crianças com Xeroderma Pigmentoso geralmente desenvolvem sinais cutâneos após exposição solar, com aparecimento precoce de efélides, xerose e atrofia da pele antes dos 2 anos de idade.
- D** O risco de câncer cutâneo é similar entre os subtipos genéticos de Xeroderma Pigmentoso, uma vez que todos afetam igualmente a capacidade de reparar lesões induzidas por radiação ultravioleta.

Questão 10

Sobre síndrome de deficiência constitucional do sistema de reparo de pareamento de bases (CMMRD) assinale alternativa correta:

- A** A maioria dos indivíduos com CMMRD desenvolve câncer colorretal ou hematológico apenas na idade adulta, o que dificulta a diferenciação clínica precoce da síndrome de Lynch.
- B** A presença de múltiplas manchas café-com-leite e outros sinais cutâneos semelhantes à neurofibromatose tipo 1 são achados comuns na CMMRD, podendo levar à confusão diagnóstica em crianças.
- C** A detecção de instabilidade de microssatélites em tumores é pouco sensível para o diagnóstico de CMMRD, uma vez que a maioria dos tumores associados à síndrome não apresenta esse padrão molecular.
- D** Diferente da síndrome de Lynch, os indivíduos com CMMRD geralmente não apresentam predisposição a tumores do sistema nervoso central, o que auxilia na distinção clínica entre as duas condições.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Oncogenética

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 11

As síndromes de predisposição ao câncer estão associadas a diversos genes e com o desenvolvimento de painéis de genes, a investigação está otimizada. Contudo, a clínica segue fundamental para adequada suspeição. Assim, assinale a alternativa que contempla a associação adequada:

- A** Variantes patogênicas no *CHEK2* são mais propensas a serem identificadas em pessoas com história pessoal e familiar de cânceres de mama, cólon, próstata, tumores de sistema nervoso central e osteossarcoma
- B** Variantes patogênicas em *BRCA1* e *BRCA2* são comumente associadas a histórias familiares que incluem câncer de mama masculino, câncer de ovário, câncer de próstata avançado e cânceres infantis.
- C** A deficiência de reparo de mal pareamento constitucional é uma condição autossômica dominante e deve ser considerada em pessoas com câncer gastrointestinal, câncer hematológico e/ou máculas de café com leite.
- D** A predisposição a tumores associada ao gene *POT1* deve ser considerada em pessoas com histórico pessoal ou familiar de melanoma, leucemia linfocítica crônica, glioma e/ou angiossarcoma.

Questão 12

Mulher 49 anos, com diagnóstico de câncer de endométrio aos 48 anos. Filha de casal não consanguíneo. O pai teve diagnóstico de câncer colorretal aos 52 anos e o irmão do pai teve diagnóstico de câncer colorretal aos 48 anos. Assinale a alternativa que contém uma síndrome que não pode deixar de ser investigada nesta paciente:

- A** Síndrome de Li-Fraumeni
- B** Síndrome de Gorlin
- C** Complexo Carney
- D** Síndrome de Lynch

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Oncogenética

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 13

Homem, 35 anos, história prévia de hemangioblastoma de retina aos 25 anos, tratado com terapia a laser. História familiar de pai falecido aos 50 anos com câncer renal. Ressonância nuclear magnética de abdome mostra cisto em topografia pancreática, cisto em topografia renal e duas massas em topografia renal direita com aparência heterogênea em T1, sinal sugestivo de necrose interna e com sinal hiperintenso em T2. Uma localizada em pólo renal superior medindo 4,0 cm em seu maior diâmetro e outra medindo 2 cm e localizada em polo renal inferior. O exame de sequenciamento de gene confirmou o diagnóstico da condição. Paciente será submetido a cirurgia renal. Excluindo exames realizados no contexto de risco cirúrgico e no estadiamento, qual exame deve ser realizado no preparo cirúrgico de paciente com este diagnóstico?

- A** Ressonância nuclear magnética de crânio.
- B** Dosagem de calcitonina no plasma.
- C** Tomografia computadorizada de região cervical e tórax.
- D** Dosagem de metanefrinas e catecolaminas fracionadas em urina 24 horas e plasma.

Questão 14

Sobre o uso de Sulfato de Selumetinibe em Neurofibromatose tipo 1 (NF1), é correto afirmar que:

- A** A administração da medicação é por via oral, diariamente. Para o cálculo da dose é utilizada a superfície de área corporal do paciente.
- B** É indicado para pacientes com diagnóstico de Neurofibromatose tipo 1 e gliomas de vias ópticas inoperáveis e sintomáticos.
- C** É necessário a identificação de mutações patogênicas ou provavelmente patogênicas no gene *NF1* antes do início da medicação.
- D** A medicação age inibindo as enzimas poli (ADP-ribose) polimerase (PARP-1, PARP-2 e PARP-3) humanas, levando a seu efeito antineoplásico.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Oncogenética

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 15

Sobre os pólipos e as síndromes de predisposição a câncer, assinale a alternativa correta:

- A** Para considerar a síndrome de Peutz-Jeghers é indispensável a observação de pólipos do tipo adenoma túbulo-viloso localizados no intestino grosso.
- B** Na síndrome de polipose juvenil são observados pólipos do tipo hamartomatoso no estômago, intestino delgado, intestino grosso e reto, podendo chegar a mais de 100 pólipos.
- C** Na polipose associada ao *APC* são observados pólipos adenomatosos no intestino grosso e a ausência de pólipos em estômago.
- D** Na síndrome de predisposição relacionada ao *PTEN*, os pólipos hamartomatosos surgem após 35 anos de idade, sendo um critério maior para o diagnóstico da condição.

Questão 16

Os genes relacionados a tumores gastrointestinais têm sido cada vez mais estudados e proporcionado olhar ampliado para o melhor rastreio. Acerca desses genes, assinale a alternativa correta:

- A** O gene *NTHL1* está associado a condição autossômica recessiva e risco de câncer de cólon porém não cursa com polipose.
- B** Variantes patogênicas em *MUTYH* devem ser pesquisadas, se uma variante patogênica *APC* não for identificada em uma pessoa com polipose colônica.
- C** Adenomas colorretais e duodenais estão associados ao gene *POLD1* porém este gene também está associado a síndrome dismórfica autossômica recessiva
- D** Uma condição autossômica dominante associada ao *MSH3* é caracterizada por adenomas colorretais e duodenais, câncer gástrico e astrocitoma de início precoce

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Oncogenética

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 17

A respeito do manejo de mulheres com variante patogênica/provavelmente patogênica em *BRCA1* ou *BRCA2* é correto afirmar que:

- A** A mastectomia redutora de risco está indicada em todas as mulheres, independentemente da idade e da presença de câncer de mama.
- B** A salpingooforectomia redutora de risco reduz em 80% o risco de câncer de ovário, havendo risco residual de carcinomatose primária de peritônio.
- C** O rastreamento para câncer de ovário, com ultrassonografia transvaginal e dosagem sérica de CA-125 a cada 6 meses deve ser mantido após a salpingooforectomia.
- D** Se a paciente for submetida a salpingooforectomia, seu risco de câncer de mama também se reduziria, não havendo mais indicação para mastectomia redutora de risco.

Questão 18

Sobre a síndrome de Peutz-Jeghers é correto afirmar que:

- A** Clinicamente é caracterizada por pigmentação mucocutânea, pólipos hamartomatosos no trato gastrointestinal e predisposição a tumores malignos do tecido conjuntivo.
- B** Está associada a variantes patogênicas bialélicas no gene *STK11*, responsável pela síntese de uma serina/treonina quinase da via mTOR.
- C** A maioria dos pacientes diagnosticados é resultante de mutação nova, isto é, sem descrição de genitores afetados.
- D** O espectro de tumores inclui tumores gonadais em ambos os sexos, incluindo tumores do cordão sexual e tumores calcificantes de células de Sertoli.
- E** A vigilância clínica deve incluir endoscopia digestiva alta, colonoscopia e ultrassom mamário ou mamografia a partir da terceira década de vida.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Oncogenética

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 19

Mulher com adenocarcinoma de cólon transverso aos 49 anos vem para consulta de aconselhamento genético. Não foi realizada imuno-histoquímica para proteínas MMR no material tumoral. É filha de casal não consanguíneo e nega outros casos de câncer na família. Sobre este caso, conforme a *NCCN*, é correto afirmar que:

- A** É necessário realizar o exame de imuno-histoquímica para MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2 em material tumoral visto que a paciente não preenche os critérios de Amsterdam para teste.
- B** Independente da história prévia de pólipos, o exame indicado neste momento é um painel de câncer hereditário contendo minimamente os genes *APC*, *MUTYH*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*, *BMPR1A*, *SMAD4*, *PTEN* e *STK11*.
- C** Como a paciente não tem nenhuma história de câncer na família, é seguro afirmar que não se trata de uma síndrome de predisposição a câncer.
- D** A indicação de teste genético neste cenário depende de uma decisão terapêutica. O teste genético estará indicado caso seja um tumor T3 com indicação de realizar tratamento com terapia bloqueadora de pontos de controle (*checkpoint inhibitors*).

Questão 20

Criança de 3 anos com diagnóstico de tumor de Wilms. Assinale a alternativa que indica uma condição a ser investigada neste caso:

- A** Síndrome de Weaver
- B** Síndrome de Cohen
- C** Síndrome de Perlman
- D** Síndrome de Lujan

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Oncogenética

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 21

O aconselhamento genético em câncer hereditário deve ir além da orientação sobre os riscos específicos de câncer em cada condição e considerar a chance de os familiares terem a condição. Assim, a orientação sobre padrões de herança e síndromes associadas deve ser levada em conta em todos os casos. Assinale a alternativa que contém as síndromes que colocam uma pessoa em risco de ter filhos com uma condição de padrão autossômico recessivo caso seu parceiro tenha uma variante patogênica no mesmo gene.

- A** Síndrome de Gorlin e síndrome de predisposição a câncer de mama relacionada ao *ATM*.
- B** Síndrome de predisposição a câncer de mama e ovário hereditário relacionada ao *BRCA2* e polipose adenomatosa familiar relacionada ao *APC*.
- C** Retinoblastoma hereditário e carcinoma renal de células claras relacionado ao *FH*.
- D** Síndrome de Lynch e síndrome de predisposição a câncer de mama relacionada ao *PALB2*.

Questão 22

Paciente do sexo feminino, 39 anos, encaminhada para avaliação por histórico de exérese de 3 carcinomas basocelulares em face. Ao exame físico, apresenta hipertelorismo ocular e macrocefalia. Sua estatura é normal e não foram observadas máculas ou outras lesões na pele. Radiografia de tórax evidencia costelas bífidas. Assinale a alternativa que indica exame complementar que auxilia na definição da principal hipótese diagnóstica.

- A** Ressonância magnética de crânio.
- B** Ultrassom de vias urinárias.
- C** Ecocardiograma com strain.
- D** Radiografia de crânio e face.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Oncogenética

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 23

Mulher de 40 anos, com diagnóstico de câncer de mama aos 39 anos, realiza investigação para câncer hereditário. Neste cenário, assinale a alternativa correta em relação ao manejo das síndromes de predisposição a câncer.

- A** Caso seja identificada variante no gene *ATM* ou no gene *BARD1*, há indicação de oferecer salpingooforectomia profilática a partir de 45 anos.
- B** Em paciente com mutação em *RAD51C* há indicação de salpingooforectomia profilática, mas não de mastectomia profilática.
- C** Caso o resultado tenha mostrado variante em *TP53* ou *STK11* há indicação de oferecer mastectomia e salpingooforectomia profiláticas.
- D** Em mulheres com mutação em *BRCA2*, a salpingooforectomia deve ser oferecida a partir de 30 anos e nas com mutação em *BRCA1* o procedimento deve ser indicado a partir de 45 anos.

Questão 24

Uma mulher de 45 anos apresenta histórico familiar significativo de câncer de mama em duas tias maternas, ambas diagnosticadas antes dos 50 anos. O teste genético revela uma mutação patogênica no gene *BRCA1*. Qual é a melhor recomendação terapêutica inicial para reduzir o risco de câncer de mama?

- A** Tamoxifeno
- B** Mastectomia redutora de risco
- C** Quimioterapia preventiva
- D** Radioterapia profilática

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Questão 25

Homem, 44 anos, realizou colonoscopia por história de pai com diagnóstico de câncer colorretal aos 70 anos. No primeiro exame de colonoscopia, realizado com 39 anos, foram observados 9 pólipos. Desde então vem realizando exames anualmente com a identificação de 5 pólipos, 2 pólipos, 8 pólipos, 6 pólipos e, no mais recente, 5 pólipos. Refere que é filho de casal não consanguíneo. Na família materna uma tia teve câncer de mama aos 55 anos e um primo teve leucemia na infância. Na família paterna, além do caso do pai, refere que uma tia teve câncer colorretal aos 50 anos e a avó teve câncer colorretal após 60 anos. Sobre este caso é correto afirmar.

- A** Recomenda-se a investigação através de sequenciamento por painel dos genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*, *BMPR1A* e *GREM1* para o probando.
- B** A família preenche critérios de Amsterdam II para síndrome de Lynch. Neste cenário, a chance de identificar variante patogênica ou provavelmente patogênica num dos genes associados à condição é de 75%.
- C** A observação de outras gerações afetadas sugere um padrão de herança autossômico dominante, o que afasta a possibilidade de síndrome relacionado ao *MUTYH*.
- D** Independentemente do resultado histopatológico e da análise molecular de *APC*, o probando tem indicação clara de colectomia profilática pelo número de pólipos identificados até o momento.
- E** O resultado do exame histopatológico dos pólipos revelando pelo menos 20 do tipo serrilhado permite definir o diagnóstico de síndrome de pólipos serrilhados.

Questão 26

As leucemias raramente estão associadas a síndromes de predisposição a câncer. No entanto, é importante reconhecer que podem estar associadas a algumas condições. Assinale a alternativa correta.

- A** A síndrome de Shwachman-Diamond é caracterizada por insuficiência pancreática exócrina, déficit de crescimento e síndrome mielodisplásica. Nesta condição, o risco para a ocorrência de leucemia mieloide aguda persiste ao longo da vida.
- B** Em pacientes com diagnóstico clínico de anemia de Fanconi, a definição do fenótipo é importante, uma vez que os pacientes com variante bialélica em *PALB2* e *XRCC9* têm os maiores riscos para leucemia mieloide aguda.
- C** Em pessoas com síndrome de Down, há risco elevado para leucemias, em especial a leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda e leucemia aguda não linfocítica; sendo que esta última é particularmente observada em pacientes com trissomia do 21 associada a translocação 13;21.
- D** A anemia de Diamond-Blackfan predispõe a ocorrência de leucemia linfocítica aguda e é caracterizada pela observação de anemia microcítica iniciada antes de 5 anos de idade associada a redução de megacariócitos em biópsia de medula.
- E** A disceratose congênita aumenta o risco de leucemia mieloide aguda e pode ser reconhecida clinicamente pela tríade clássica de displasia de unhas, lesões atróficas irregulares observadas no primeiro ano de vida e microcefalia de início pré-natal.

Oncogenética

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 27

Mulher, 36 anos, com quadro de osteoma de mandíbula e hipertrofia congênita do epitélio da retina. Tem diagnóstico de uma síndrome de predisposição a câncer confirmado por exames específicos. Qual o tumor maligno mais provável de ser observado neste caso?

- A** Câncer de mama triplo negativo
- B** Câncer renal de células claras
- C** Carcinoma de pulmão não pequenas células
- D** Carcinoma adrenocortical
- E** Adenocarcinoma de cólon

Questão 28

Mulher de 24 anos encaminhada por história pessoal e familiar de câncer gástrico. Traz resultado de biópsia gástrica que mostrou carcinoma em células de anel de sinete. Sua mãe havia falecido de câncer gástrico metastático aos 29 anos e sua avó materna de câncer gástrico aos 32 anos, sem outros casos conhecidos de câncer na família. Um painel genético para câncer revelou a presença da variante p.Arg598Ter no gene *CDH1*. A mesma variante foi então identificada em sua irmã de 18 anos, assintomática. Para a irmã da paciente, além da indicação de gastrectomia redutora de risco, devem ser fornecidas orientações aplicáveis a pessoas em risco elevado para:

- A** Câncer de cólon.
- B** Câncer de mama.
- C** Câncer de ovário.
- D** Câncer de pâncreas.
- E** Melanoma.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO



02

Oncogenética

Respostas

Oncogenética

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 1

Resposta correta: D

Como a frequência alélica é menor que 40% e trata-se de paciente com tumor hematológico, pode ser uma mutação somática relacionada ao tumor. As mutações somáticas aparecem em sangue ou saliva nestes casos. O teste dos familiares pode ser uma estratégia para confirmar o diagnóstico germinativo pois, caso um deles tenha confirmação que foi herdado (mesmo a irmã, já que os pais podem ser um mosaico gonadal).

Questão 2

Resposta correta: A

A estenose de artéria renal é uma complicação rara da neurofibromatose e precisa ser investigada em pacientes com este diagnóstico e hipertensão arterial sistêmica.

Questão 3

Resposta correta: D

Aproximadamente 40% dos casos de retinoblastoma são de forma hereditária, em que a criança herda uma variante patogênica no locus do retinoblastoma (RB1) através da linhagem germinativa de um pai heterozigoto ou, mais raramente, de um pai com mosaicismos da linhagem germinativa para uma mutação RB1. O distúrbio parece ser hereditário como um traço dominante porque o grande número de retinoblastos primordiais e sua rápida taxa de proliferação tornam muito provável que ocorra uma mutação somática como um segundo evento em um ou mais dos mais de 106 retinoblastos já carregando uma mutação RB1 hereditária. Uma vez que a chance de um segundo evento é tão grande, ela ocorre frequentemente em mais de uma célula e, desse modo, heterozigotos para o distúrbio frequentemente apresentam tumores originando-se em sítios múltiplos, como os tumores multifocais em um olho, em ambos os olhos (retinoblastoma bilateral), ou em ambos os olhos, bem como na glândula pineal (denominado de retinoblastoma "trilateral"). O gene RB1 é um supressor de tumor, e não proto-oncogene.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Oncogenética

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 4

Resposta correta: A

Em doença avançada e com metástase há indicação de investigação de síndromes de predisposição à câncer, em especial para tratamento.

Questão 5

Resposta correta: B

Não há evidência que suporte a indicação de rastreamento com USG transvaginal associado ou não a CA-125. Em MSH2, a recomendação para a intervenção cirúrgica é a partir de 40 anos, no ATM não há indicação de salpingooforectomia. Em BRCA2 o procedimento é recomendado mais tarde do que em BRCA1.

Questão 6

Resposta correta: B

A alternativa **B** está correta. As diretrizes do NCCN recomendam avaliação genética germinativa para pacientes com adenocarcinoma pancreático exócrino, devido à frequência relativamente elevada de variantes patogênicas em genes de predisposição ao câncer e ao impacto terapêutico e familiar desses achados.

Alternativas:

- A) Incorreta. A recomendação não se aplica universalmente aos tumores neuroendócrinos pancreáticos.
- B) Correta.
- C) Incorreta. ATM é considerado gene de predisposição reconhecido.
- D) Incorreta. STK11 e CDKN2A estão entre os genes de maior risco.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Oncogenética

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 7

Resposta correta: A

A hemihipertrofia/hemihiperplasia corpórea isolada, ou não sindrômica, está associada com o aumento de risco de tumores de origem embrionária, sendo os mais frequentes: o tumor de Wilms e o hepatoblastoma.

Questão 8

Resposta correta: C

O caso apresenta características clássicas da síndrome de Li-Fraumeni: câncer de mama precoce (aos 30 anos) e história familiar de osteossarcoma em irmão jovem, associados a variante patogênica em heterozigose no gene *TP53*. Segundo as diretrizes do NCCN para vigilância de adultos com síndrome de Li-Fraumeni, a ressonância magnética de corpo inteiro anual é recomendação central do protocolo de rastreamento, juntamente com ressonância de mama anual (com mamografia a partir dos 30 anos), exame físico abrangente a cada 6-12 meses, colonoscopia e endoscopia digestiva alta a cada 2-5 anos a partir dos 25 anos, e exame dermatológico anual. A ressonância de corpo inteiro permite detecção precoce de diversos tipos de tumores característicos (sarcomas, tumores cerebrais, carcinoma adrenocortical, entre outros) e tem demonstrado melhorar a sobrevida global e reduzir a mortalidade relacionada ao câncer nesta população. A salpingo-ooforectomia bilateral redutora de risco não é recomendada pois o risco de câncer ovariano não está significativamente aumentado nesta síndrome, diferentemente das síndromes hereditárias de câncer de mama e ovário relacionadas a *BRCA1/2*. A complementação com MLPA ou painel multi-gênico não está indicada quando já foi identificada variante patogênica no gene *TP53* por sequenciamento.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Oncogenética

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 9

Resposta correta: C

- a) Incorreta: O defeito no XP não é no sistema BER, mas sim no sistema de reparo por excisão de nucleotídeos (NER), que corrige lesões como dímeros de pirimidina causados por UV.
- b) Incorreta: As manifestações neurológicas progressivas estão mais associadas aos genes XPA, XPB, XPD, e XPG, que afetam tanto a via NER quanto transcrição.
- c) Correta: Crianças com XP desenvolvem efélides faciais (sardas), xerose e atrofia cutânea frequentemente antes dos 2 anos de idade. Esses achados ocorrem especialmente em áreas fotoexpostas após exposição solar mínima.
- d) Incorreta: O risco de câncer cutâneo varia entre os subtipos de XP, sendo em XPV muito menor que nas outras formas

Questão 10

Resposta correta: B

- a) Incorreta: frequentemente desenvolvem neoplasias ainda na infância ou adolescência.
- b) Correta: frequentemente apresentam manchas café-com-leite, efélides axilares/inguinais e até neurofibromas cutâneos isolados. Esses achados podem simular NF1, especialmente porque muitos pacientes são diagnosticados inicialmente com suspeita de neurofibromatose, antes da detecção de neoplasias múltiplas.
- c) Incorreta: A instabilidade de microssatélites está presente na maioria dos tumores associados à CMMRD.
- d) Incorreta: Tumores do sistema nervoso central (glioblastomas, meduloblastomas, astrocitomas de alto grau) são frequentes na CMMRD e raros na síndrome de Lynch heterozigótica.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Oncogenética

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 11

Resposta correta: D

- A. não inclui tumores de sistema nervoso central nem osteossarcoma
- B. não inclui tumores infantis
- C. é uma condição recessiva

Questão 12

Resposta correta: D

Critérios de Amsterdam para a síndrome de Lynch. Presença de câncer color-retal ou câncer do espectro de Lynch em 3 parentes, sendo relacionados em primeiro grau com um deles, um dos tumores ocorrendo antes de 50 anos.

Questão 13

Resposta correta: D

O diagnóstico de síndrome von Hippel-Lindau pode ser suspeitado pela presença de hemangioblastoma de retina, cisto pancreático e dois tumores renais. Esta condição aumenta o risco de feocromocitoma, sendo indicado o rastreamento anual, além de rastrear este tumor antes de intervenções cirúrgicas pelo risco de descompensação intraoperatória ou pós operatória.

Questão 14

Resposta correta: A

O selumetinibe representa um dos principais avanços terapêuticos recentes na neurofibromatose tipo 1 (NF1), sendo o primeiro medicamento aprovado especificamente para o tratamento de neurofibromas plexiformes sintomáticos e inoperáveis. Trata-se de um inibidor seletivo das proteínas MEK1 e MEK2, componentes fundamentais da via RAS/MAPK, hiperativada em consequência da perda da função da neurofibromina. A neurofibromina, proteí-

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Oncogenética

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

na codificada pelo gene *NF1*, atua como reguladora negativa da sinalização mediada por RAS. Quando sua função está comprometida, ocorre ativação constitutiva da cascata de sinalização intracelular, favorecendo proliferação celular e crescimento tumoral. O bloqueio farmacológico da via por meio do selumetinibe reduz a atividade proliferativa dos neurofibromas, resultando em diminuição volumétrica tumoral e melhora de sintomas relacionados à dor, limitação funcional e comprometimento estético.

O medicamento é administrado por via oral, em esquema contínuo, com cálculo da dose baseado na superfície corporal do paciente, característica importante para a prática clínica pediátrica. Um aspecto frequentemente explorado em provas é a distinção entre os diferentes alvos terapêuticos utilizados em oncologia molecular. Enquanto o selumetinibe atua sobre a via MEK, os inibidores de PARP exercem mecanismos completamente distintos, relacionados ao reparo do DNA e utilizados em outros contextos oncológicos.

Outro ponto relevante é que a indicação do tratamento não depende obrigatoriamente da confirmação molecular de uma variante patogênica em *NF1*, desde que o paciente preencha critérios clínicos diagnósticos estabelecidos para a doença. Essa observação reflete o fato de que a *NF1* permanece sendo, em grande parte dos casos, um diagnóstico clínico.

Questão 15

Resposta correta: B

Na síndrome de Peutz-Jeghers os pólipos típicos são do tipo hamartomatoso, embora pólipos adenomatosos possam existir. Na síndrome de polipose juvenil alguns indivíduos têm mais de 100 pólipos embora a maioria tenha em torno de 20, os pólipos típicos são do tipo hamartomatoso. A diferença entre polipose associada ao *MUTYH* e *APC* é feita pelo número de pólipos e molecular e não pela localização dos pólipos. A polipose associada ao *APC* é possível observar pólipos gástricos. Os pólipos no *PTEN* surgem desde a infância, após 30 anos aumenta o risco para câncer colorretal indicando rastreamento a partir desta idade. É um critério maior para a suspeita da síndrome (NCCN), mas não para diagnóstico.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Oncogenética

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 16

Resposta correta: B

cursa com polipose

c) a síndrome dismórfica também é dominante

d) é recessiva

Questão 17

Resposta correta: B

Em pacientes com mutação em BRCA1 ou BRCA2, a mastectomia profilática deverá ser indicada caso a caso, sendo que para mulheres com diagnóstico de câncer de mama avançado este procedimento não traz benefício clínico para redução de mortalidade. O rastreamento para câncer de ovário com exames de imagem e/ou sangue é discutível, sendo indicado a salpingooforectomia que reduz em 80% o risco de câncer de ovário. A mastectomia profilática mantém a indicação mesmo após realizar a salpingooforectomia profilática.

Questão 18

Resposta correta: D

A alternativa D é a correta. A síndrome de Peutz-Jeghers é uma condição autossômica dominante causada por variantes patogênicas no gene STK11, caracterizada por pigmentação mucocutânea, pólipos hamartomatosos gastrointestinais e risco elevado de neoplasias. Entre os tumores associados encontram-se os tumores gonadais dos cordões sexuais, especialmente os tumores calcificantes de células de Sertoli nos homens e os tumores ovarianos dos cordões sexuais com túbulos anulares nas mulheres. A alternativa A está incorreta porque a síndrome predispõe principalmente a tumores epiteliais e gonadais, e não especificamente a tumores malignos do tecido conjuntivo. A alternativa B está incorreta porque a condição está associada a variantes patogênicas em heterozigose (mono-

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Oncogenética

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

alélicas) em STK11. A alternativa C está incorreta porque a síndrome apresenta herança autossômica dominante, sendo frequente a história familiar positiva, embora mutações de novo possam ocorrer. A alternativa E está incorreta porque a vigilância oncológica deve ser iniciada precocemente, geralmente ainda na infância ou adolescência para o trato gastrointestinal, e antes da terceira década para vários dos tumores associados.

Questão 19

Resposta correta: B

Paciente teve câncer colorretal antes de 50 anos, não preenche os critérios de Amsterdam para sugerir síndrome de Lynch. A investigação de síndrome de predisposição a câncer está indicada e poderá ser feita com o uso de painel de câncer hereditário incluindo os genes citados no item b. A ausência de história familiar não deverá excluir a possibilidade de câncer hereditário.

Questão 20

Resposta correta: C

Das síndromes indicadas, é a síndrome de Pearlman que aumenta o risco de tumor de Wilms.

Questão 21

Resposta correta: D

Tem padrão autossômico recessivo a ataxia telangiectasia, que está ligada ao gene *ATM*; a anemia de Fanconi relacionada aos genes *PALB2* e *BRCA2*; e a síndrome de deficiência constitucional de genes de reparo de DNA, relacionada aos genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Oncogenética

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 22

Resposta correta: D

A alternativa D é a correta. O quadro clínico é altamente sugestivo da síndrome de Gorlin-Goltz (síndrome do carcinoma basocelular nevoide), caracterizada por carcinomas basocelulares múltiplos, macrocefalia, hipertelorismo e anomalias esqueléticas, como costelas bífidas. Um dos principais critérios diagnósticos é a presença de ceratocistos odontogênicos da mandíbula, cuja investigação é realizada por radiografias de crânio e face, tornando este um exame fundamental para confirmação diagnóstica. A alternativa A está incorreta porque a ressonância magnética de crânio pode ser útil em situações específicas, mas não constitui o exame complementar mais importante para estabelecer o diagnóstico. A alternativa B está incorreta porque o ultrassom de vias urinárias não faz parte da investigação diagnóstica rotineira da síndrome de Gorlin. A alternativa C está incorreta porque o ecocardiograma com strain não está relacionado aos critérios diagnósticos da condição, mas sim em condições associadas à miocardiopatia hipertrófica.

Questão 23

Resposta correta: B

O gene *RAD51C* habitualmente aumenta o risco de câncer de ovário e, por isso a indicação de mastectomia. A síndrome de Li-Fraumeni não tem evidência para aumento de risco de câncer de ovário e, por isso, sem indicação para salpingooforectomia. A salpingooforectomia deve ser oferecida entre 35 - 45 para pacientes com variante em *BRCA1* e após 45 anos em *BRCA2*. Não há consenso sobre salpingooforectomia em pacientes com variante no *ATM* e não há indicação para o procedimento em pacientes com variante em *BARD1*.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Oncogenética

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 24

Resposta correta: B

Mastectomia profilática bilateral

A) Tamoxifeno: pode ser usado para reduzir o risco de câncer de mama, mas não é tão eficaz quanto a mastectomia profilática.

C) Quimioterapia preventiva: não é uma prática comum para prevenção em portadores de mutação BRCA1.

D) Radioterapia profilática: não é indicada como prevenção em pacientes com risco genético aumentado.

Questão 25

Resposta correta: Letra E

Paciente apresenta 35 pólipos, sem dados do histopatológico que são fundamentais para a análise adequada do caso. A síndrome de pólipos serrilhados é definida pela presença de pelo menos 20 pólipos ainda que não seja identificada uma alteração genética. O sequenciamento de APC e de MUTYH estão indicados para investigação de poliposes, a história de pai com câncer colorretal não afasta a polipose associada ao MUTYH e, tampouco há indicação absoluta de colectomia profilática baseada no número de pólipos, visto que não se trata de polipose clássica. Os critérios de Amsterdam incluem 3 familiares, em duas gerações, um deles com caso antes de 50 anos e a probabilidade de variante patogênica/provavelmente patogênica em um dos genes de Lynch é em torno de 50%. Considerando caso de polipose, o painel não pode excluir os genes APC e MUTYH.

Questão 26

Resposta correta: A

A presença de translocação em paciente com síndrome de Down não muda o risco para leucemias. A anemia de Diamond-Blackfan é caracteri-

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Oncogenética

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

zada por anemia normocrômica e macrocítica com preservação de série de neutrófilos e plaquetas. Na disceratose congênita a tríade clássica é de lesões ungueais displásicas, pigmentação reticular rendilhada em tronco, leucoplaquia oral; a microcefalia costuma ser observada posteriormente. O quadro descrito para a síndrome de Shwachman-Diamond é típico.

Questão 27

Resposta correta: E

O osteoma de mandíbula e hipertrofia congênita do epitélio da retina são sinais sugestivos de polipose adenomatosa familiar. Esta condição aumenta o risco para câncer colorretal, duodeno, estômago, tireóide.

Questão 28

Resposta correta: B

A alternativa correta é a letra b. Variantes germinativas patogênicas no gene CDH1 causam a síndrome de câncer gástrico difuso hereditário (HDGC), que está associada a risco elevado para dois tipos principais de câncer: câncer gástrico difuso e câncer de mama lobular. Os outros cânceres listados (cólon, ovário, pâncreas, melanoma) não fazem parte do espectro tumoral associado à síndrome de câncer gástrico difuso hereditário relacionada ao CDH1.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO



03

Doenças neurogenéticas e neuromusculares

Questões

Doenças neurogenéticas e neuromusculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 1

Paciente, 18 anos, em seguimento ortopédico por escoliose e pés cavos, foi encaminhado ao geneticista por apresentar ataxia progressiva mista, com início aos 13 anos, evoluindo com dificuldade progressiva para caminhar, com episódios frequentes de queda. Ele relatava formigamento nas mãos e pés, além de fadiga constante. É filho de pais consanguíneos. Ao exame físico, observa-se ataxia nos membros inferiores, reflexos tendinosos diminuídos e sinal de Babinski. Ressonância magnética de crânio normal, porém a de coluna demonstra atrofia do cordão espinhal. Assinale a alternativa que indica uma terapia específica para esse paciente.

- A** Monoidrato de creatina
- B** Omaveloxona
- C** Dieta cetogênica
- D** Imunoglobulina e amantadina

Questão 2

Paciente masculino, 18 anos, quadro de discreta fraqueza muscular de início há 5 anos, apesar de aspecto musculoso, tal qual um *body builder*. Nega fazer exercícios físicos de rotina. Tem câimbras desde a infância. No exame apresenta rigidez muscular induzida pelo aperto de mãos que melhora com a repetição de abrir e fechar as mãos. Reflexos profundos presentes, sem alteração de sensibilidade. O quadro clínico sugere qual dos diagnósticos abaixo?

- A** Distrofia miotônica de Steinert
- B** Miotonia congênita
- C** Paramiotonia congênita
- D** Distrofia muscular de Myoshi

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças neurogenéticas e neuromusculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 3

Paciente masculino, negro, 22 anos, advogado, com queixa de fraqueza muscular e fadiga iniciada há 2 anos. Tem dificuldade para subir e descer escadas, sentar e levantar, caminhar e levantar os braços. Nega alteração de sensibilidade ou dor. No exame físico, os reflexos profundos estavam reduzidos, cutâneo plantar em flexão, força muscular proximal 3/5, eudiado-cocinesia, sensibilidade superficial e profunda preservadas, nervos de pares cranianos sem alterações, escapulas aladas e escoliose. É filho de casal não consanguíneo, sem casos semelhantes na família, os pais e avós são vivos e saudáveis. A eletroneuromiografia mostrava potenciais de unidade motora polifásicos e de pequena amplitude. A dosagem de CK era 2500U/L. O médico assistente optou por realizar exames disponibilizados gratuitamente que tinha disponível em seu consultório e recebeu os seguintes resultados:

Sequenciamento completo do gene *TTR*

Identificada a variante NM_000371.4:c.424G>A – p.Val142Ile.

Classificação: patogênica

Zigosidade: heterozigose

MLPA de *SMN1* e *SMN2*

Presença de deleção de *SMN1* em heterozigose. Presença de 1 cópia de *SMN2*.

Frente a estes achados assinale a alternativa correta sobre o caso:

- A** Os achados não explicam o quadro clínico do paciente, tem indicação de realizar sequenciamento de exoma.
- B** O resultado do sequenciamento de *TTR* explica o quadro clínico e deverá iniciar o tratamento com tafamidis.
- C** É necessário solicitar sequenciamento do gene *SMN1* para complementar o estudo do caso.
- D** É indicado segregar a variante do *TTR* nos pais, visto que a manifestação da doença é influenciada pela gametogênese.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças neurogenéticas e neuromusculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 4

Masculino, 2 anos, com história de fraqueza muscular progressiva e epilepsia mioclônica. Durante o acompanhamento com neurologista, revelou CK 2x acima do limite superior da normalidade e presença de ragged red fibers na biópsia muscular. História familiar positiva com quadros semelhantes, mas nenhum com diagnóstico fechado. Qual o exame indicado para investigar a principal suspeita diagnóstica?

- A** Dosagem da atividade enzimática da alfa-glicosidase
- B** Painel de sequenciamento de múltiplos genes mitocondriais
- C** MLPA para calpainopatias
- D** Pesquisa de amplificação no alelo D4Z4

Questão 5

Sobre a doença de Huntington é correto afirmar que:

- A** É uma condição classificada dentro dos distúrbios do movimento hiperkinéticos, com manifestação de movimentos involuntários e preservação dos movimentos voluntários.
- B** Em pessoas com 38 repetições CAG no gene *HTT* os sintomas de Huntington não serão observados, mas esta pessoa está em risco de ter filhos com a condição.
- C** A fase prodrômica pode durar até 20 anos e os sintomas podem incluir mudanças cognitivas sutis e sinais de depressão ou apatia.
- D** Em torno de 90% dos pacientes com a forma clássica de Huntington apresentam o quadro por volta de 40 anos.
- E** As alterações neuropatológicas são observadas primordialmente nos tálamos que estão localizados próximo aos cornos anteriores de ventrículos, dando aspecto de hidrocefalia na ressonância de crânio.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças neurogenéticas e neuromusculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 6

As doenças de expansão são doenças genéticas causadas por um aumento anormal de repetições de sequências de nucleotídeos no genoma humano.

Sobre este grupo de doenças é correto afirmar:

- A** CANVAS é caracterizada por uma expansão do trinucleotídeo CAG, intrônica bialélica, no gene *RFC1* e apresenta quadro de início na infância com ataxia cerebelar, neuropatia e arreflexia vestibular.
- B** A Coreia de Huntington é caracterizada por uma expansão da repetição CAG no gene *HTT*. O quadro clínico clássico se inicia na infância ou adolescência com distonia cervical.
- C** A SCA7 é devida a uma expansão de repetição de trinucleotídeos CAG em heterozigose no gene *ATXN7*. A degeneração da retina é uma distrofia cone-bastonete progressiva que pode resultar em perda visual total.
- D** A Ataxia de Friedreich apresenta clínica característica com ataxia de marcha, arreflexia e sinal de Babinski. Todas as variantes patogênicas resultam em ganho da função da proteína frataxina.

Questão 7

Qual das situações abaixo é um desencadeador em potencial de um episódio de paralisia na paralisia periódica hipercalêmica?

- A** Dias de calor extremo
- B** Bebidas ricas em açúcar
- C** Ingestão excessiva de proteínas
- D** Ingestão excessiva de potássio

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças neurogenéticas e neuromusculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 8

Sobre as distrofias musculares, marque a alternativa correta:

- I. A distrofia muscular de Emery-Dreifuss é caracterizada por contraturas articulares que começam na primeira infância, fraqueza muscular lentamente progressiva e atrofia inicialmente em uma distribuição úmero-fibular que mais tarde se estende aos músculos da cintura escapular e pélvica, e envolvimento cardíaco.
- II. Variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas no gene *DYSF*, podem causar distrofia muscular de Miyoshi que tem progressão lenta e cursa fraqueza muscular proximal precoce afetando os membros inferiores.
- III. Na distrofia miotônica tipo 1 (DM1), defeitos de condução cardíaca de vários graus de gravidade são comuns. Esses defeitos são uma causa significativa de mortalidade precoce em indivíduos com DM1.

- A** Somente a I está correta
- B** Somente a II está correta
- C** Somente I e II estão corretas
- D** Somente I e III estão corretas

Questão 9

O diagnóstico molecular pode auxiliar no manejo das síndromes epiléticas hereditárias. Qual dos tratamentos abaixo é contra-indicado no tratamento de pacientes com síndrome de Dravet (*SCN1A*)?

- A** Fenitoína
- B** Estiripentol
- C** Canabidiol
- D** Dieta cetogênica

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças neurogenéticas e neuromusculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 10

Paciente masculino, 60 anos evoluindo com quadro neurodegenerativo. O exame genético confirmou a demência frontotemporal relacionada ao gene *MAPT*. Qual dos quadros clínicos abaixo descritos é compatível com esse diagnóstico?

- A** Perda de memória progressiva há 5 anos, irritabilidade, dificuldade de reconhecer os familiares. História de deficiência intelectual e comunicação interventricular na infância. Exame físico com face arredondada, fendas palpebrais com inclinação superior, perfil plano, braquidactilia, orelhas pequenas e aumento de espaço entre primeiro e segundo pododáctilos.
- B** Quadro iniciou nos últimos 10 meses, com dificuldade cognitiva percebida inicialmente no trabalho de advocacia. Perdeu mais de 10kg sem causa aparente e apresentou depressão. Atualmente não consegue mais executar tarefas simples sem auxílio. Ao exame físico tem mioclonia, rigidez e ataxia de marcha.
- C** Quadro de instalação insidiosa ao longo de anos com perda de memória lentamente progressiva. Teve episódios de confusão em que se perdeu na rua e não sabia retornar para a casa nova da família, não consegue mais lidar com dinheiro, por vezes fica agitado, não reconhece os familiares. O pai teve quadro semelhante. Ressonância de crânio com atrofia cortical difusa.
- D** Iniciou com alterações comportamentais com falas inapropriadas nas festas e comportamento hipersexualizado. Brigava muito pois queria as coisas em casa em uma ordem específica. A memória não foi muito afetada, mas aos poucos perdeu a capacidade de realizar as tarefas do dia-a-dia. Apresenta rigidez nos membros e marcha em pequenos passos.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças neurogenéticas e neuromusculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 11

Paciente, sexo feminino, 49 anos, com história de mudança do humor, alternando comportamento depressivo e irritabilidade, há 4 anos. Há cerca de 6 meses, iniciou o quadro de coreia. É tabagista de longa data. Tem ressonância de encéfalo evidenciando alargamento dos cornos frontais dos ventrículos laterais. Acerca do seguimento desta paciente é correto afirmar:

- A** Cessar o tabagismo não tem impacto no prognóstico da paciente.
- B** A investigação dos filhos deve ser realizada para todos os maiores de 18 anos.
- C** É necessário repetir ressonância de encéfalo a cada 6 meses.
- D** Iniciar um composto com L-Dopa pode piorar a coreia.

Questão 12

Paciente com 2 anos e 8 meses, feminino, é atendida com queixa de astenia, fraqueza muscular e quedas frequentes. Ao ser questionada, a mãe refere que a paciente acorda bem disposta; porém, ao longo do dia a fraqueza se torna mais evidente. Refere que no período neonatal teve dificuldade de sucção e atraso no desenvolvimento motor. Nega alteração no desenvolvimento cognitivo. Ao exame neurológico, paciente apresentava ptose bilateral, oftalmoplegia, hipotonia global e fraqueza muscular proximal. Traz dosagem sérica de creatinofosfoquinase normal. O principal diagnóstico a ser considerado neste caso é:

Alternativas

- A** Distrofia Muscular de Duchenne
- A** Síndrome Miastênica Congênita
- A** Síndrome de Prader-Willi
- A** Glicogenose do tipo 2

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças neurogenéticas e neuromusculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 13

Assinale a alternativa que descreve o padrão observado na ressonância nuclear magnética que é sugestivo de leucodistrofia metacromática.

- A** Sinal do esquilo no bulbo
- B** Sinal do olho do tigre em núcleos da base
- C** Padrão tigróide em substância branca
- D** Sinal do panda no mesencéfalo

Questão 14

Menino, 8 anos, com dificuldade escolar e sintomas de fraqueza. Filho de casal não consanguíneo, sem história familiar de síndromes ou sintomas semelhantes. Histórias gestacional e neonatal sem intercorrências. Sustentou o segmento cefálico com 3 meses, sentou-se sem apoio com 6 meses, andou sem apoio com 1 ano 2 meses e falou dissílabos com 1 ano e 1 mês. Apresentando dificuldade de alfabetização. Teve diagnóstico de transtorno de déficit de atenção. Aos 3 anos começou a ter quedas frequentes quando corria e progressivamente tem tido dificuldade para subir escadas e caminhar. Ao exame físico não são observadas dismorfias, força muscular proximal reduzida, reflexos profundos reduzidos, sensibilidade superficial e profunda preservadas, cutâneo plantar em flexão. Cariótipo em banda G e ressonância de crânio sem alterações, dosagem de CK 19000U/L, amônia 25 mg/dL, ácido láctico 2,1 mmol/L, TGO 136 U/L, TGP 160 U/L, hemograma dentro do normal. Considerando a necessidade de prosseguir a investigação, qual exame mais indicado neste momento?

- A** Perfil tandem de acilcarnitinas
- B** MLPA para o gene *DMD*
- C** Eletroneuromiografia dos quatro membros
- D** Cromatografia de oligossacarídeos em urina

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças neurogenéticas e neuromusculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 15

As paraparesias espásticas hereditárias (SPGs) são um grupo de condições neurológicas com grande heterogeneidade genética, ou seja, com grande número de genes envolvidos. Sobre as SPGs é correto afirmar:

- A** São caracterizadas por fraqueza muscular de origem periférica (segundo neurônio motor) nos membros inferiores.
- B** Ao exame físico, costuma-se observar sinais de liberação piramidal, tais como o sinal de Babinski e o sinal de Horner.
- C** Podem ser divididas clinicamente em formas puras e formas complicadas, na presença ou não de outras manifestações neurológicas associadas.
- D** Ressonância de crânio com sinal da orelha de lince é patognomônico de uma das formas de SPG.

Questão 16

Sobre os estudos clínicos em terapia gênica em doenças neuromusculares, é correto afirmar que:

- A** Os vetores para terapia gênica em Distrofia Muscular de Duchenne não comportam o gene completo *DMD*, sendo utilizada uma forma modificada do gene, chamada microdistrofina.
- B** A resposta imunológica após administração da terapia gênica não ocorre em pacientes comprovadamente soronegativos ao AAV (vírus adeno-associado).
- C** O vetor viral AAV tem como destino o núcleo celular. Uma vez lá, o produto terapêutico é totalmente inserido no DNA, permitindo a correção da mutação germinativa.
- D** A terapia gênica Zolgensma está incorporada no SUS para pacientes com Atrofia Muscular Espinhal do tipo 1 com até 5 anos de idade e que estejam fora de ventilação invasiva por mais de 16 horas/dia.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças neurogenéticas e neuromusculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 17

Lactente de 2 meses, feminino, tem hipotonia generalizada (*"floppy baby"*) e apresenta desconforto respiratório leve. Na investigação inicial, foi identificado aumento de CPK sérica, a biópsia muscular foi inconclusiva e ecocardiograma revelou hipertrofia concêntrica de ventrículo esquerdo. Qual o diagnóstico mais provável?

- A** Miopatia nemalínica
- B** Distrofia muscular congênita por deficiência da merosina
- C** Atrofia muscular espinhal 5q
- D** Doença de Pompe

Questão 18

A atrofia muscular espinhal (AME) 5q é uma condição neuromuscular hereditária autossômica recessiva caracterizada pela degeneração dos neurônios motores na medula espinhal e tronco encefálico. A AME 5q é a causa mais frequente de morte infantil decorrente de uma condição monogênica. Sobre o tratamento da AME 5q, é correto afirmar:

- A** Uma das possibilidades de tratamento no SUS é a terapia gênica que é indicada para crianças até 3 anos de idade.
- B** Até o momento, os medicamentos específicos para o tratamento de AME 5q são escassos. O Nusinersena e o Risdiplam são as alternativas medicamentosas, porém, indisponíveis no SUS.
- C** Risdiplam e Nusinersena devem ser administrados por profissional médico habilitado. As infusões são intratecais por punção lombar.
- D** Nos casos de pacientes que iniciaram tratamento com Risdiplam, o médico assistente poderá modificar o tratamento para Nusinersena.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças neurogenéticas e neuromusculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 19

Uma mulher de 35 anos apresenta fraqueza muscular proximal, intolerância ao exercício e elevação discreta da creatina quinase (CK). A biópsia muscular revela acúmulo de vacúolos autofágicos e grânulos PAS positivos. Qual é a recomendação terapêutica mais apropriada?

- A** Terapia de reposição enzimática
- B** Corticoesteroides
- C** Plasmaférese
- D** Anticolinesterásicos

Questão 20

Menino, 8 anos, com quadro de tremor e bradicinesia iniciado há aproximadamente 6 meses. É filho de casal não consanguíneo, sem história familiar de casos semelhantes ou doenças neurodegenerativas. Não são relatadas intercorrências no período gestacional ou perinatal. O desenvolvimento motor, de linguagem e cognitivo estão dentro dos padrões de normalidade. Ao exame clínico, é possível notar distonia de membros inferiores, especialmente ao caminhar; força muscular preservada; exame dos nervos cranianos dentro da normalidade; hiperreflexia nos quatro membros; espasticidade de membros inferiores e bradicinesia. Os pais referem que no início da manhã os sintomas não são tão evidentes, sendo capazes de notar melhor quando a criança está mais cansada. Assinale a alternativa que indica o diagnóstico mais provável:

- A** Adrenoleucodistrofia
- B** Doença de Refsum
- C** Deficiência de tirosina hidroxilase
- D** Doença de Menkes

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças neurogenéticas e neuromusculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 21

Lactente de 45 dias, masculino, assintomático, é encaminhado para investigação de atrofia muscular espinhal (AME) 5q, pois seu irmão mais velho, atualmente com 2 anos de idade acabou de ser diagnosticado com AME 5q. Qual o exame deve ser realizado como investigação inicial?

- A** Dosagem de creatinofosfoquinase (CPK)
- B** Biópsia muscular
- C** Sequenciamento por NGS do gene *SMN2*
- D** MLPA dos genes *SMN1* e *SMN2*

Questão 22

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica de Polineuropatia amiloidótica familiar é indicação de tratamento com tafamidis:

- A** Homem de 60 anos com cardiomiopatia hipertrófica assimétrica, sem sintomas neurológicos.
- B** Mulher de 18 anos, assintomática, com variante p.Val30Met herdada da família paterna.
- C** Mulher, 23 anos, que deambula de forma independente, com diminuição de força em pés e parestesia em mãos e pés.
- D** Homem, 45 anos, com sintomas de diarreia e perda ponderal, necessitando de cadeira de rodas para locomoção.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças neurogenéticas e neuromusculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 23

Jean-Martin Charcot, Pierre Marie e Howard Tooth foram os pesquisadores que inicialmente descreveram as características de “atrofia muscular progressiva do tipo peroneal”, atualmente conhecida com doença de Charcot-Marie-Tooth. Leia atentamente as assertivas abaixo e assinale a alternativa correta:

- I. O quadro clínico de neuropatia sensitivo-motora hereditária sempre é classificado como uma das formas de doença de Charcot-Marie-Tooth
 - II. O subtipo 1A é caracterizado por variabilidade de sintomas, tais como redução de força distal, dificuldade de caminhar, parestesia, perda de sensibilidade, entre outros.
 - III. A velocidade de condução nervosa, avaliada pelo exame de eletroneuromiografia, é um importante aliado na diferenciação dos subtipos de CMT.
 - IV. A doença de Charcot-Marie-Tooth pode se manifestar exclusivamente por *pes cavus*.
 - V. Os sintomas de CMT1X são observados somente em homens com mutação no gene *GJB1*.
- A** Somente as alternativas III e IV estão corretas
 - B** Somente as alternativas I, II e V estão corretas.
 - C** Somente as alternativas II, III e IV estão corretas.
 - D** Somente as alternativas I, II, III e IV estão corretas.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças neurogenéticas e neuromusculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 24

Homem, 57 anos, encaminhado para avaliação por perda de memória iniciada há 3 meses e distúrbio do movimento. Os familiares referem que começou a ter perda ponderal importante há aproximadamente 6 meses, considerado depressão por conta de alterações de humor e fadiga. Há 3 meses, foi percebida no trabalho a dificuldade de executar cálculos e finalizar os projetos de engenharia. A alteração de memória começou a ser percebida pelos familiares próximos e atualmente tem até dificuldade de reconhecer a esposa e filhos. Ao exame clínico é possível observar a dificuldade de executar movimentos voluntários, de seguir ordens simples, tem mioclonia em membros superiores e inferiores. A força muscular parece pouco reduzida, considerando a dificuldade de examinar; reflexos profundos exaltados, tremor de ação e dismetria. Não consegue mais caminhar. Os familiares referem que estes movimentos involuntários e a dificuldade de marcha são mais recentes e mesmo com a perda de memória ainda conseguia caminhar e realizar as atividades de vida diária de forma independente. A ressonância nuclear magnética mostrava alterações inespecíficas. O exame de líquido mostrou presença de proteína 14-3-3 e tau. É filho de casal não consanguíneo e a mãe faleceu antes de 60 anos com doença neurodegenerativa desconhecida. O diagnóstico mais provável é:

- A** Demência fronto-temporal
- B** Demência de corpúsculos de Lewy
- C** Doença de Creutzfeld-Jakob
- D** CADASIL
- E** Doença de Niemann-Pick tipo C

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças neurogenéticas e neuromusculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 25

Paciente avaliada aos 45 anos por história de incoordenação motora progressiva. É filha de pais consanguíneos, com dois irmãos saudáveis e sem história familiar de outras doenças neurológicas conhecidas. Aos cinco anos, iniciou com distúrbio de marcha progressivo com piora ao caminhar no escuro, progredindo para necessidade de apoio com bengala aos 12 anos, restrição a cadeira de rodas aos 15 anos e dependência para todas as atividades de vida diária aos 40 anos, apesar de cognição normal. Ao exame físico, apresenta: incapacidade de ficar de pé ou caminhar mesmo com apoio bilateral; titubação da cabeça; perseguição sacádica, sem outras alterações do movimento ocular; ataxia de tronco e membros grave; fala disártrica; força reduzida em membros superiores e inferiores, com tônus normal; pés cavos; redução da sensibilidade vibratória e proprioceptiva, reflexos tendinosos profundos abolidos; reflexos cutâneos plantares extensores. A ressonância magnética do crânio revela atrofia cerebelar leve, sem outros achados relevantes. A eletroneuromiografia revela neuropatia sensitiva grave em todos os nervos avaliados e neuropatia sensitiva e motora combinada em membros inferiores. A investigação laboratorial inicial não identificou expansões no gene da frataxina, os níveis de alfafe-toproteína estavam normais. Considerando o quadro clínico apresentado, qual das seguintes condições é a hipótese mais provável:

- A** Ataxia-telangiectasia.
- B** Síndrome de tremor/ataxia associada ao X frágil
- C** Doença de Niemann Pick tipo C.
- D** Doença de Machado-Joseph
- E** Ataxia com deficiência de vitamina E

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças neurogenéticas e neuromusculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 26

Paciente masculino de 32 anos, iniciou, há aproximadamente 2 anos, queixa de fraqueza muscular e câimbras.

Assinale a alternativa correta sobre diagnósticos diferenciais.

- A** A miotonia congênita pode ser afastada pela idade de início dos sintomas, uma vez que é uma condição cujos sintomas de fraqueza se iniciam tipicamente antes de 10 anos de idade.
- B** O diagnóstico de distrofia miotônica de Steinert pode ser considerado quando o paciente refere que os sintomas de câimbra ou rigidez muscular pioram com o movimento repetido.
- C** Dentre os fatores desencadeadores de câimbras na miotonia de Thomsen são referidos o uso de beta-bloqueadores e alimentação rica em carboidratos.
- D** Na distrofia miotônica tipo 2, não são observadas manifestações extra-musculares, tal como na distrofia de Steinert.
- E** A paramiotonia congênita deve ser considerada quando a história clínica revela sintomas de rigidez muscular induzida pelo frio seguida de hipotonia da região atingida pela temperatura fria e piora de miotonia com a contração muscular repetida.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO



03

Doenças neurogenéticas e neuromusculares

Respostas

Doenças neurogenéticas e neuromusculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 1

Resposta correta: B

A ataxia de Friedreich é uma doença neurodegenerativa e é considerada a forma mais comum de ataxia recessiva. Vários estudos com vitamina E, coenzima Q10 e quelantes de ferro não mostraram resultados satisfatórios e o uso do antioxidante idebenona parece ter benefício nos pacientes com hipertrofia ventricular. O efeito da Omevalona (Skyclarys) é o de ativar a proteína Nrf2, diminuindo o estresse oxidativo mitocondrial associado ao quadro clínico.

Questão 2

Resposta correta: B

O fenômeno muscular de warm-up (melhora de rigidez com a contração) é típico de miotonia congênita, assim como o aspecto físico dos pacientes que tem projeção de musculatura. Na distrofia miotônica de Steinert e na paramiotonia congênita o warm-up não ocorre. E a distrofia muscular de Myoshi é fraqueza muscular de padrão distal sem fenômeno miotônico.

Questão 3

Resposta correta: A

O quadro clínico é padrão de distrofia de cinturas e, por este motivo nem o exame de sequenciamento de *TTR* nem o MLPA de *SMN1* estão indicados. A variante do *TTR* é a mais comum em negros e está associado ao fenótipo cardíaco da polineuropatia amiloidótica. Há indicação de prosseguir a investigação para as distrofias de cinturas, grupo de condições com diversos genes envolvidos e tanto o exoma quanto um painel específico poderão atender.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças neurogenéticas e neuromusculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 4

Resposta correta: B

Painel de sequenciamento de múltiplos genes mitocondriais

A descrição sugere o diagnóstico da miopatia mitocondrial MERRF (Myoclonic Epilepsy Associated with Ragged Red Fibers), cujo diagnóstico deve ser suscitado nos indivíduos com epilepsia generalizada, mioclonia, ataxia e ragged red fibers na biópsia muscular. Quatro variantes patogênicas no gene *MT-TK* (m.8344A>G, m.8356T>C, m.8363G>A e m.8361G>A) correspondem a aproximadamente 90% das variantes patogênicas identificadas em indivíduos com MERRF.

Questão 5

Resposta correta: C

A doença de Huntington faz parte do grupo de distúrbios do movimento hiper-cinéticos, mas movimentos voluntários podem ser igualmente prejudicados. 38 repetições está dentro da faixa de normalidade para este gene, mas é uma faixa de penetrância reduzida e existe o risco de apresentar sintomas. A penetrância é dependente da idade e se relaciona com o número de repetições que um indivíduo apresenta. As alterações neuropatológicas levam a redução volumétrica dos núcleos da base, em especial o caudado e putâmem que compõe as paredes dos cornos anteriores dos ventrículos laterais.

Questão 6

Resposta correta: C

CANVAS é causada por uma expansão bialélica do pentanucleotídeo AA-GGG, e não do trinucleotídeo CAG, no íntron do gene *RFC1*. Além disso, a doença geralmente tem início na idade adulta.

A Doença de Huntington resulta da expansão do trinucleotídeo CAG no gene *HTT*, porém o quadro clínico clássico inicia-se na vida adulta, com coreia, alterações cognitivas e manifestações psiquiátricas. A Ataxia de Friedreich apresenta um mecanismo de perda de função.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças neurogenéticas e neuromusculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 7

Resposta correta: D

Os dias de frio, ingestão excessiva de potássio, fadiga, estresse, descanso após o exercício são situações que levam a episódios de paralisia periódica.

Questão 8

Resposta correta: D

A Distrofia Muscular de Miyoshi causada por variantes patogênicas/provavelmente patogênicas no gene *DYSF* tem como manifestação típica fraqueza muscular distal.

Questão 9

Resposta correta: A

A fenitoína pode piorar as crises convulsivas e desencadear coreoatetose.

Questão 10

Resposta correta: D

O quadro A corresponde a evolução de demência semelhante a Alzheimer em pessoa com síndrome de Down. No item B é o quadro típico de doença priônica. O quadro C é correspondente a história de doença de Alzheimer.

Questão 11

Resposta correta: D

A alternativa D está correta. O quadro de alterações psiquiátricas progressivas associadas ao surgimento de coreia e atrofia do núcleo caudado é típico da doença de Huntington. Fármacos dopaminérgicos, como a L-Dopa, podem intensificar os movimentos coreicos e geralmente devem ser evitados. Sobre as demais alternativas:

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças neurogenéticas e neuromusculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

- A) Incorreta. Há evidências de impacto negativo do tabagismo na saúde geral desses pacientes.
- B) Incorreta. O teste preditivo deve respeitar a autonomia do indivíduo.
- C) Incorreta. Não existe recomendação de neuroimagem seriada sem indicação clínica.
- D) Correta.

Questão 12

Resposta correta: B

A - Incorreta: Sexo feminino e CPK normal falam contra o diagnóstico

B - Correta: A fraqueza flutuante, que piora com o esforço (ao longo do dia), é característica de distúrbios da transmissão neuromuscular. A ptose e oftalmoplegia são sinais típicos de comprometimento da junção neuromuscular. A hipotonia global e fraqueza muscular proximal reforçam o quadro. A ausência de déficit cognitivo ajuda a afastar doenças neurodegenerativas centrais. O início neonatal com dificuldades de sucção é compatível com algumas formas congênitas.

C - incorreta: A característica flutuante do quadro fala contra o diagnóstico, além da presença da ptose que é um sinal clínico muito importante

D - Incorreta: Doença de Pompe não cursa com ptose e com os sintomas flutuantes

Questão 13

Resposta correta: C

O sinal do esquilo está descrito na doença de Alexander. O sinal do olho do tigre em globo pálido é observado em doenças do grupo de acúmulo de ferro, em especial a neurodegeneração associada a pantotenato-quinase. O sinal do panda no mesencéfalo é sugestivo de doença de Wilson. O padrão tigróide em substância branca é observado na leucodistrofia metacromática.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças neurogenéticas e neuromusculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 14

Resposta correta: B

O caso sugere diagnóstico de distrofia muscular relacionada ao *DMD*. O exame indicado para confirmação de diagnóstico é MLPA no gene *DMD*, visto que a maioria dos casos está associada a grandes rearranjos neste gene.

Questão 15

Resposta correta: C

A origem é central e é o primeiro neurônio motor o afetado obrigatoriamente
Sinal de Horner não está relacionado

CORRETA

Não é patognomônico, é característico de SPG11 mas pode estar presente em outras formas

Questão 16

Resposta correta: A

O desenvolvimento das terapias gênicas para doenças neuromusculares representa uma das áreas mais promissoras da medicina translacional contemporânea. Entre os diversos desafios enfrentados pelos pesquisadores, destaca-se a limitação da capacidade de empacotamento dos vetores virais adeno-associados (AAV), amplamente utilizados nesses estudos.

A distrofia muscular de Duchenne exemplifica claramente essa dificuldade. O gene *DMD* é um dos maiores do genoma humano, possuindo aproximadamente 2,2 milhões de pares de bases e produzindo um RNA mensageiro de tamanho incompatível com a capacidade dos vetores AAV. Como consequência, as estratégias atuais utilizam versões reduzidas do gene, conhecidas como microdistrofinas, capazes de preservar funções essenciais da proteína original e, ao mesmo tempo, serem acomodadas dentro do vetor viral.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças neurogenéticas e neuromusculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Outro aspecto frequentemente abordado em exames refere-se ao comportamento biológico dos vetores AAV. Após a administração, o DNA terapêutico alcança o núcleo celular predominantemente na forma episomal, sem integração obrigatória ao genoma do hospedeiro. Por essa razão, não ocorre correção da mutação germinativa nem transmissão da alteração terapêutica às gerações futuras. Também é incorreto assumir que pacientes soronegativos para AAV estejam completamente protegidos contra respostas imunológicas. A ativação do sistema imune continua sendo uma preocupação importante, podendo influenciar tanto a eficácia quanto a segurança dos tratamentos.

A questão destaca ainda a importância de distinguir conceitos de terapia gênica somática daqueles relacionados à edição genômica. As abordagens atualmente aprovadas para doenças neuromusculares têm como objetivo fornecer uma cópia funcional do gene ou de seu produto, sem promover necessariamente correção permanente da sequência genômica original.

Questão 17

Resposta correta: D

Todas as alternativas apresentam patologias que cursam com hipotonia generalizada, mas apenas a alternativa correta cursa com a hipertrofia miocárdica. A doença de Pompe de início precoce precisa ser prontamente reconhecida, pois é uma doença neuromuscular para a qual há um PCDT para tratamento modificador de doença.

Questão 18

Resposta correta: D

A) A VNI é recomendada para todas as crianças com AME com sintomas respiratórios, com insuficiência respiratória aguda ou crônica agudizada, e para as crianças que não se assentam mesmo antes do surgimento de sinais de insuficiência respiratória, visando a prevenir e minimizar a distorção da parede torácica, melhorar o funcionamento e desenvolvimento pulmonar e atenuar a dispneia.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças neurogenéticas e neuromusculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

B) Até o momento, os medicamentos específicos para o tratamento de AME 5q são escassos. O nusinersena e o risdiplam são as alternativas medicamentosas, porém, indisponíveis no Sistema Único de Saúde.

C) Nusinersena devem ser administrados por profissional médico habilitado. As infusões são intratecais por punção lombar. Risdiplam é administrado por via oral.

D) Nos casos de pacientes que tenham iniciado o tratamento com nusinersena, o médico assistente poderá prescrever risdiplam, após preenchimento de relatório médico descrevendo os motivos para suspensão e troca de tratamento:

o ocorrência de reações adversas graves ao nusinersena que demandem a suspensão do 18 tratamento;

o evolução para contraturas graves ou de escoliose grave que, de acordo com o médico assistente, possam interferir na administração do medicamento, trazendo riscos para o paciente, evidenciados por radiografia ou outros exames de imagem;

o surgimento de doença cerebral ou da medula espinhal que impeça a administração intratecal de medicamento ou a circulação do líquido cefalorraquidiano; o necessidade de uso de derivação implantada para drenagem do líquido cefalorraquidiano ou de cateter de sistema nervoso central implantado;

o Inefetividade do tratamento caracterizada pela regressão nos indicadores de mobilidade (escalas CHOP-INTEND ou HFMSE) após 12 meses de tratamento.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças neurogenéticas e neuromusculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 19

Resposta correta: A

B) Corticosteroides: não são indicados para doenças de depósito lisossomal como a doença de Pompe.

C) Plasmaférese: usada em condições como miastenia grave, mas não na doença de Pompe.

D) Anticolinesterásicos: utilizados para tratar miastenia grave, mas não são indicados para miopatias de depósito.

Questão 20

Resposta correta: letra C

A presença de distonia flutuante (piora ao longo do dia), mais evidente em membros inferiores e induzida pelo movimento (piora ao caminhar), associada a parkinsonismo (tremor e bradicinesia) com hiperreflexia sugere a deficiência de tirosina-hidroxilase, uma forma de distonia responsiva à levodopa. Na doença de Refsum, os sintomas neurológicos correspondem a ataxia e polineuropatia sensitivo-motora. Na adrenoleucodistrofia, além de alterações comportamentais, observa-se síndrome medular e neuropatia periférica. Na doença de Menkes há atraso do desenvolvimento, crises convulsivas e disfunção autonômica na forma mais clássica.

Questão 21

Resposta correta: D

Como a AME 5q é uma doença genética, causada pela ausência homozigótica do éxon 7 e, eventualmente, do éxon 8 do gene SMN1, seu diagnóstico é baseado em testes genéticos moleculares. De forma geral, não há necessidade de realização de biópsia muscular, eletromiografia ou mensuração dos níveis séricos de creatinoquinase (CK). O padrão-ouro do teste genético para AME é uma análise quantitativa de SMN1 e SMN2, usando MLPA (do inglês, multiplex ligation-dependent probe amplification) ou qPCR (do inglês,

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças neurogenéticas e neuromusculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

quantitative polymerase chain reaction). A ausência das duas cópias completas de *SMN1* (homozigose), comprovada por qPCR ou MLPA confirmará o diagnóstico da AME 5q. Os pacientes com heterozigose composta (deleção em um alelo e mutação de ponto no outro alelo) ou mutação de ponto em homozigose (em casos de consanguinidade) deverão ser submetidos ao procedimento de identificação de mutação por sequenciamento por amplicon para confirmar o diagnóstico da AME 5q tipo 1 ou tipo 2

Questão 22

Resposta correta: C

A indicação para tratamento é paciente com sintoma neurológico em estágio II de doença. O paciente do item D tem doença avançada, o item B é assintomático e não há previsão de tratamento para pacientes somente com cardiopatia no PCDT.

Questão 23

Resposta correta: letra C

Nem toda neuropatia periférica corresponde a doença de Charcot-Marie-Tooth, existem outras causas. Embora a CMT1X seja uma doença ligada ao X, as mulheres também podem apresentar sintomas. As demais assertivas estão corretas.

Questão 24

Resposta correta: C

A demência fronto-temporal e a demência com corpúsculos de Lewy costumam cursar com sintomas de parkinsonismo associado ao quadro de perda de memória e disfunção executiva. CADASIL é uma condição que afeta os vasos evoluindo com uma imagem típica de isquemias em especial na região temporal. Os sintomas descritos são cefaléia com padrão migrânea, associada a alterações motoras agudas que podem evoluir com sequelas e alteração de memória. Na doença de Niemann-Pick tipo C o

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças neurogenéticas e neuromusculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

principal distúrbio do movimento é ataxia cerebelar. O quadro descrito é de um adulto com início de sintomas há 6 meses com apatia rapidamente evoluindo com disfunção executiva e alterações de memória. Do ponto de vista motor apresenta sinais piramidais, cerebelares, além de mioclonia caracterizando os sintomas que habitualmente são observados nas doenças priônicas e com a evolução rápida.

Questão 25

Resposta correta: E

A alternativa correta é a letra e. O quadro clínico apresentado é altamente sugestivo de ataxia com deficiência de vitamina E (AVED), uma ataxia cerebelar autossômica recessiva causada por mutações no gene da proteína de transferência de α -tocoferol (α -TTP). Os elementos-chave que sustentam este diagnóstico incluem: início precoce (5 anos) com progressão lenta e curso prolongado; ataxia cerebelar progressiva com titubeação da cabeça (presente em 40% dos casos); arreflexia profunda (reflexos tendinosos abolidos) - achado característico das ataxias autossômicas recessivas; neuropatia sensitiva grave com perda de sensibilidade vibratória e proprioceptiva; sinais piramidais (reflexos plantares extensores); pés cavos e deformidades esqueléticas; cognição preservada e herança autossômica recessiva (pais consanguíneos).

Análise das alternativas incorretas:

A) Ataxia-telangiectasia: improvável pela descrição de alfafetoproteína em nível normal. Além disso, geralmente apresenta progressão mais rápida.

B) Síndrome de tremor/ataxia associada ao X frágil: Afeta predominantemente homens idosos (>50 anos) portadores de pré-mutação do gene FMR1, não compatível com o perfil desta paciente.

C) Doença de Niemann-Pick tipo C: Caracteriza-se por comprometimento cognitivo progressivo e paralisia supranuclear do olhar vertical, ausentes neste caso.

D) Doença de Machado-Joseph (SCA3): É uma ataxia autossômica dominante e, geralmente, de início mais tardio.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças neurogenéticas e neuromusculares

[CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS](#)

Questão 26

Resposta correta: E

Na distrofia miotônica tipo 2 pode ocorrer catarata como manifestação extra-muscular. A miotonia congênita de Thomsen é caracterizada por episódios de rigidez que podem ser aliviados com o movimento (fenômeno de warm-up) e os sintomas podem iniciar em diversas idades. Na paramiotonia os sintomas podem ser desencadeados pelo frio. A alimentação rica em carboidratos costuma causar paralisia flácida em pacientes com paralisia periódica hipocalêmica. A distrofia miotônica de Steinert também apresenta fenômeno de warm-up.

[CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO](#)



04

Técnicas diagnósticas e mecanismos moleculares

Questões

Técnicas diagnósticas e mecanismos moleculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 1

Menino, 8 anos, em investigação por deficiência intelectual, hipotonia central, epilepsia generalizada, hipoplasia de corpo caloso, dismorfias cranio-faciais e escoliose. Realizou sequenciamento completo do exoma com a identificação da variante de significado incerto c.1540C>T ou p.Arg514Cys, em heterozigose no gene *TRPM3*, associado ao fenótipo de “transtorno do neurodesenvolvimento com hipotonia, fácies dismórfica e anomalias esqueléticas, com ou sem convulsões”. Assinale a alternativa que indica o critério do ACMG a ser pontuado após a exclusão da segregação dessa variante nos genitores (variante “de novo”).

- A** PM2
- B** PP4
- C** PM6
- D** PP2

Questão 2

Os bancos ou repositórios públicos de variantes genéticas e fenótipos clínicos são ferramentas essenciais para o médico geneticista. Abaixo há a descrição de um desses repositórios.

“Trata-se de um banco de dados internacional que integra dados clínicos e genômicos, permitindo a visualização de variações genéticas em diferentes escalas — de um único par de bases a megabases — e suas correlações fenotípicas. Foi desenvolvido para auxiliar na interpretação de desequilíbrios cromossômicos submicroscópicos, inversões e translocações”.

Assinale a opção que corresponde a descrição acima:

- A** Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans Using Ensembl Resources (DECIPHER)
- B** Genome Aggregation Database (gnomAD)
- C** Exome Aggregation Consortium (ExAC)
- D** Human Phenotype Ontology (HPO)

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Técnicas diagnósticas e mecanismos moleculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 3

Assinale a alternativa correta sobre a técnica de southern-blot.

- A** Muito utilizada no passado, a técnica de southern-blot segue como primeira escolha para a investigação de variantes no DNA que envolvem pouco pares de bases.
- B** A digestão de um fragmento de DNA de interesse com endonucleases e sua separação por eletroforese em gel são etapas desta técnica.
- C** Algumas alterações genômicas não podem ser detectadas por esta técnica, tais como aquelas relacionadas a doenças que envolvem o mecanismo de imprinting.
- D** As regiões de interesse para a investigação são preparadas com sondas complementares fluorescentes e a revelação ocorre por microscopia em campo escuro.

Questão 4

Sobre a avaliação de achados incidentais do sequenciamento de exoma, assinale a alternativa correta:

- A** Recomenda-se reportar variantes de significado incerto (VUS) em genes associados a síndromes de predisposição a câncer, sendo essa a única exceção para reportar VUS.
- B** A lista de genes avaliados não inclui sequências gênicas que tem alta homologia a pseudogenes, nem genes que contêm variantes de número de cópia.
- C** Alguns genes, tal como *ABCD1*, são reportados em pacientes até uma determinada idade, por conta da inexistência de benefício para tratamento em pessoas mais velhas.
- D** O aconselhamento pré-teste é fundamental, em especial em exames realizados em crianças, já que muitas das doenças investigadas terão manifestações somente na vida adulta.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Técnicas diagnósticas e mecanismos moleculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 5

Durante a investigação de uma criança com suspeita clínica de síndrome de Angelman por dissomia uniparental, marque a alternativa que contém a técnica laboratorial que deve ser realizada para a detecção deste evento específico:

- A** SNP-array com resolução mínima de 750K
- B** Hibridização genômica comparativa por array
- C** MS-MLPA para a região 11p15.5
- D** Cariótipo com FISH para região 15q11-13

Questão 6

Foi realizado o sequenciamento do gene *SLC2A1* em um paciente com atraso do neurodesenvolvimento, crises convulsivas de difícil controle e ataxia, devido a suspeita clínica da Síndrome da Deficiência de GLUT1. O teste revelou a presença da seguinte variante em heterozigose:

- *SLC2A1*:c.227G>C; p.Gly76Ala

Frequência alélica nos bancos de dados GnomadV4 e ExAC: 0/0

Sobre o caso, assinale a alternativa correta, segundo as diretrizes de interpretação de variantes do Colégio Americano de Genética Médica

- A** A ausência da variante nos bancos de dados GnomadV4 e ExAC requer estudo adicional com sequenciamento de RNA.
- B** A ausência da variante nos bancos de dados GnomadV4 e ExAC permite estabelecer o diagnóstico da Síndrome da Deficiência de GLUT1.
- C** A ausência da variante nos bancos de dados GnomadV4 e ExAC está associada a um critério patogenicidade para essa variante.
- D** Devido à ausência da variante nos bancos de dados GnomadV4 e ExAC, não é possível aplicar critérios específicos, analisando apenas os dados apresentados.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Técnicas diagnósticas e mecanismos moleculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 7

Com a evolução das técnicas para diagnóstico genético, é possível não apenas escolher a técnica mais indicada para a identificação de diferentes tipos de variações, como também a estratégia de investigação a ser adotada para cada situação clínica. Considerando as limitações associadas a cada técnica, assinale a alternativa correta:

- A** Para expansões de repetição de nucleotídeos, podem ser usadas técnicas de PCR, eletroforese capilar e Southern Blot
- B** Para análise citogenética, não há diferença quanto ao número de bandas visualizadas no cariótipo
- C** Se detectada deleção em sonda única por MLPA, não há necessidade de confirmação por outra técnica
- D** O CGH-array avalia adequadamente áreas de perda de heterozigosidade ou dissomias uniparentais (UPD)

Questão 8

Sobre as técnicas para diagnóstico recomendadas na investigação deste caso é correto afirmar que:

- A** O resultado alterado de um exame de FISH para a região cromossômica específica, quando usado de forma isolada, não permite confirmar o diagnóstico.
- B** Pelo expressivo número de genes associados à esta condição, o uso de sequenciamento de exoma ou de painel de genes resolverá 87% dos casos.
- C** A técnica de MLPA-MS confirma o diagnóstico em 90% dos casos quando revela ausência de expressão do alelo paterno.
- D** O sequenciamento de gene único com identificação de variante em homozigose ou heterozigose composta confirma o diagnóstico em 60% dos casos.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Técnicas diagnósticas e mecanismos moleculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 9

Paciente do sexo masculino, 35 anos, encaminhado da Urologia para investigação por ginecomastia, redução do volume testicular e infertilidade conjugal. Trazia o resultado de cariótipo: 46,XY[30]. Na sua anamnese, você identificou história de fraqueza proximal progressiva e dificuldade de deglutição com engasgos para sólidos, além de disartria. O exame físico demonstrava alopecia bifrontal, tremor de extremidades, fasciculações de língua e hiporreflexia. Assinale a alternativa que indica a técnica molecular indicada para definição da sua principal hipótese diagnóstica.

- A** Técnica de sequenciamento de nova geração
- B** Amplificação dependente de ligação de múltiplas sondas (MLPA)
- C** Técnica de sequenciamento por Sanger
- D** Análise de comprimento de fragmentos por PCR

Questão 10

Durante a investigação de uma criança com quadro de baixa estatura de origem pré-natal, face triangular e assimetria corporal, você recebe dos pais os exames genéticos solicitados pelo pediatra e já realizados: cariótipo, SNP array e exoma, todos sem alterações. Qual deve ser a estratégia laboratorial que pode confirmar a hipótese diagnóstica e o resultado esperado?

- A** Painel incluindo os genes *CDKN1C*, *H19*, *IGF2* por sequenciamento em “long-read”, com detecção de expansão em um destes genes.
- B** Hibridização genômica comparativa por array, com detecção de duplicação em 7q32 de tamanho inferior ao convencionalmente detectado por SNP array.
- C** MS-MLPA (Methylation-Specific Multiplex Ligation-Dependent Probe), com detecção de hipometilação da região 11p15.5 de origem paterna.
- D** Genoma completo, com detecção de variante de nucleotídeo único em região intrônica profunda do gene *CDKN1C*, responsável por mais de 60% dos casos semelhantes.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Técnicas diagnósticas e mecanismos moleculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 11

A técnica de Southern-blot tem sido cada vez menos usada na investigação clínica de doenças genéticas. Em qual das doenças abaixo esta técnica ainda é bastante empregada?

- A** Distrofia facioescapuloumeral
- B** Miopatia *central core*
- C** Síndrome de Melnick-Needles
- D** Miopatia de Miyoshi

Questão 12

O diagnóstico correto dos erros inatos do metabolismo requer atenção não só à técnica utilizada em cada ensaio, mas também à coleta e manuseio da amostra. Sobre os exames utilizados para o diagnóstico deste grupo de doenças, assinale a alternativa correta:

- A** Em um homem com doença de Fabry clássica, a dosagem de atividade enzimática de alfa-galactosidase A é habitualmente maior em leucócitos do que em fibroblastos.
- B** O diagnóstico de sialidose pode ser confirmado a partir da cromatografia de oligossacarídeos em urina mostrando um padrão altamente específico e da excreção aumentada de ácido siálico em urina.
- C** A cromatografia líquida em camada fina de oligossacarídeos em urina mostra um padrão altamente sugestivo de alfa-manosidose, sendo o diagnóstico confirmado pela dosagem de atividade enzimática de alfa-manosidase em leucócitos.
- D** Embora a dosagem de atividade enzimática de lipase ácida lisossomal seja possível a partir de papel filtro impregnado com sangue, a análise molecular do gene *LIPA* é considerado padrão-ouro para o diagnóstico.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Técnicas diagnósticas e mecanismos moleculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 13

A compreensão da patologia molecular é essencial não só para o diagnóstico, mas também aconselhamento genético e busca de terapias específicas. Sobre esse tema, assinale a alternativa correta:

- A** A heterogeneidade alélica é uma característica comum nos fenótipos associados à perda de função
- B** Variantes de ganho de função produzem fenótipos dominantes quando há haploinsuficiência
- C** Um heterozigoto composto é definido pela detecção de duas variantes diferentes de ganho de função em um mesmo gene
- D** O efeito dominante negativo, comumente associado a ganho de função, ocorre quando um produto gênico interfere na função do produto normal

Questão 14

O Projeto “Caminho de Volta” foi desenvolvido na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em parceria com a Secretaria de Segurança Pública. Sua finalidade é auxiliar as famílias na identificação de crianças ou adolescente desaparecidos por meio da análise do DNA e da criação de bancos de dados e de DNA dos familiares e das crianças ou adolescentes desaparecidos. Assinale a alternativa que indica a técnica utilizada para a identificação de variantes que permitem a identificação desses indivíduos:

- A** Sequenciamento de nova geração de genes localizados em Yq.
- B** Sequenciamento completo do genoma.
- C** Reação em cadeia da polimerase de short tandem repeats (STR).
- D** SNP+CGH array.
- E** Estudo de Genome-wide association (GWAS).

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Técnicas diagnósticas e mecanismos moleculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 15

Paciente, sexo masculino, em investigação por infertilidade conjugal realiza cariótipo cujo resultado é 46,XY,add(15p). Assinale a alternativa que indica a técnica diagnóstica que identifica as regiões dos satélites.

- A** Bandeamento Q.
- B** Bandeamento NOR.
- C** Bandeamento R.
- D** Bandeamento T.
- E** Bandeamento C.

Questão 16

A interpretação de variantes é uma etapa importante do processo de diagnóstico de doenças genéticas, que tem se tornado cada vez mais complexo. Qual dos critérios descritos abaixo permite a classificação automática (ou seja, sem necessidade de critérios adicionais) de uma variante como benigna?

- A** A variante encontrada segrega em uma família em pessoas com o fenótipo associado ao gene e em pessoas sem fenótipo.
- B** A variante tem frequência >5% em bancos de dados populacionais (ExAC, entre outros), excluindo algumas poucas variantes em genes específicos.
- C** A variante é observada em um homem adulto saudável, sendo o gene localizado no cromossomo X e associado à condição de penetrância completa na infância.
- D** Os estudos funcionais *in vivo* ou *in vitro* mostram que a variante não causa dano à proteína e não altera o *splicing*.
- E** A variante é do tipo silenciosa e os algoritmos de predição (GeneSplicer, entre outros) mostram que não há impacto no *splicing*.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Técnicas diagnósticas e mecanismos moleculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 17

Menina encaminhada para avaliação por baixa estatura proporcionada associada à microcefalia, hipoplasia de polegares, três grandes manchas café com leite e agenesia renal esquerda. Ela é a segunda filha de casal consanguíneo (pais primos em 1° grau). Assinale a alternativa que identifica o mecanismo molecular associado a esse quadro síndrome:

- A** Reparo de quebra de fita dupla do DNA.
- B** Reparo por excisão de nucleotídios (NER).
- C** Reparo por excisão de base (BER).
- D** Reparo por mau pareamento.
- E** Reparo de quebra de fita simples do DNA.

Questão 18

Um médico geneticista avaliou um paciente e após a anamnese e o exame físico suspeitou de um diagnóstico. Para investigação, solicitou o exame de sequenciamento de exoma que confirmou a suspeita clínica. Dentre as opções abaixo, qual é a mais provável de ter sido sua suspeita clínica?

- A** Distrofia fascioescapuloumeral
- B** Síndrome de Kagami-Ogata
- C** Atrofia dentato-rubro-palido-luisiana
- D** Síndrome de Bardet-Biedl
- E** Doença de Huntington tipo 2

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Técnicas diagnósticas e mecanismos moleculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 19

São indicações clássicas para dosagem quantitativa de ácidos orgânicos em urina e aminoácidos em sangue:

- A** Hipoglicemia e ácido láctico elevado em plasma
- B** Hiperamonemia e elevação de creatinina em plasma
- C** Ácido láctico elevado em Líquor e Cálcio elevado em urina
- D** Hiperpotassemia e elevação de creatinina urinária
- E** Ureia elevada em plasma e ácido úrico elevado em plasma

Questão 20

Sobre o processo de decaimento do mRNA mediado por mutações sem sentido (nonsense) é correto afirmar que esse processo:

- A** Ocorre principalmente em variantes localizadas no último éxon do gene.
- B** Resulta na formação de uma proteína truncada.
- C** Resulta na adição de uma cauda poli-A através da poli A polimerase
- D** Evita a tradução do mRNA contendo o códon mutante.
- E** Resulta na inativação do mRNA do alelo selvagem através do complexo RISC.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO



04

Técnicas diagnósticas e mecanismos moleculares

Respostas

Técnicas diagnósticas e mecanismos moleculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 1

Resposta correta: C

O critério ACMG PM6 descreve “Suposição de *de novo* (sem confirmação de paternidade e maternidade) em um paciente com a doença e sem histórico familiar.” Em outras palavras: O critério é aplicado quando uma variante aparece em um indivíduo afetado, não está presente nos pais (sugerindo que seja uma mutação *de novo*), mas a paternidade e a maternidade não foram confirmadas por teste genético de vínculo (apenas pela história familiar). Por isso, tem peso moderado e não tão forte quanto o PS2 (que é o mesmo cenário, mas com paternidade e maternidade confirmadas).

Questão 2

Resposta correta: A

O **DECIPHER** (Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans using Ensembl Resources) é um repositório internacional, criado em 2004, que integra informações clínicas e genômicas de pacientes com doenças raras. Ele permite visualizar variações genéticas em diferentes escalas — desde um único par de bases até megabases — e correlacioná-las com fenótipos humanos anotados pela Human Phenotype Ontology (HPO). Além disso, oferece um sistema de compartilhamento flexível de dados entre clínicos e pesquisadores, com o objetivo de apoiar o diagnóstico e a descoberta de novas associações genótipo-fenótipo.

Questão 3

Resposta correta: B

A técnica para investigação de variações em poucas bases de DNA passou a ser o PCR. O Southern-blot pode ser utilizado para avaliação de regiões metiladas e doenças que envolvem imprinting. As sondas são colocadas na membrana nitrogenada e não ligadas ao DNA previamente, além disso a revelação é por método de radiografia e não por emissão de fluorescência.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Técnicas diagnósticas e mecanismos moleculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 4

Resposta correta: D

Variantes de significado incerto nunca são reportadas, assim como a lista não é adaptada de acordo com a idade. Alguns genes com homologia a pseudogenes bem conhecidos estão incluídos na lista, tal como o *PMS2*.

Questão 5

Resposta correta: A

Dentre as opções contidas nas alternativas, a única capaz de detectar dis-somia uniparental é o SNP-array. O MS-MLPA seria outra alternativa possível, se na alternativa que contém esta técnica estivesse descrito o locus correto relacionado a síndrome de Angelman, 15q11-13.

Questão 6

Resposta correta: C

Avaliar a frequência de uma variante em uma população de controle ou geral é útil para avaliar seu potencial de patogenicidade. Isso pode ser feito pesquisando bancos de dados populacionais disponíveis publicamente (por exemplo, 1000 Genomes, NHLBI Exome Sequencing Project (ESP) Exome Variant Server, Exome Aggregation Consortium (ExAC)).

Se uma variante estiver ausente (ou abaixo da frequência de portadora esperada se recessiva) de uma grande população geral ou de uma coorte de controle (> 1.000 indivíduos) e a população for compatível com a raça do paciente que abriga a variante identificada, então essa observação pode ser considerada uma evidência moderada de patogenicidade (PM2).

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Técnicas diagnósticas e mecanismos moleculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 7

Resposta correta: A

A alternativa **A** está correta. As doenças causadas por expansões de repetição podem ser investigadas por PCR convencional, PCR com análise por eletroforese capilar e Southern blot, dependendo do gene envolvido e do tamanho da expansão. Conhecer as limitações de cada método é essencial para escolher a estratégia diagnóstica adequada. Sobre as demais alternativas:

B) Incorreta. Quanto maior o número de bandas, maior a resolução do cariótipo.

C) Incorreta. Alterações detectadas em sonda única por MLPA devem ser confirmadas.

D) Incorreta. CGH-array não detecta adequadamente regiões de perda de heterozigosidade ou UPD.

Questão 8

Resposta correta: A

A técnica de FISH permite avaliar a presença de deleção da região 15q11 mas não é exame de primeira linha, visto que a confirmação do diagnóstico irá depender de técnicas que avaliem o padrão de metilação da região 15q11 para o diagnóstico da síndrome.

Questão 9

Resposta correta: D

A síndrome de Kennedy, é uma doença genética neurodegenerativa que afeta predominantemente homens, resultando em fraqueza muscular progressiva, atrofia dos músculos esqueléticos e comprometimento da função bulbar. Essa condição é causada por mutações no gene do receptor de andrógenos, levando à degeneração dos neurônios motores na medula espinhal e no bulbo. O diagnóstico da síndrome de Kennedy envolve uma avaliação clínica

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Técnicas diagnósticas e mecanismos moleculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

detalhada, incluindo o histórico familiar e a observação dos sintomas, como fraqueza muscular, fasciculações e alterações na fala e deglutição. Exames neurológicos são realizados para avaliar a força muscular e reflexos. A confirmação do diagnóstico é feita pela identificação de uma expansão de trinucleotídeos CAG (> 35 repetições), em hemizigose, no gene *AR*. O número de repetições CAG pode ser determinado pela análise de comprimento de fragmentos pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR).

Questão 10

Resposta correta: C

A descrição clínica do caso é compatível com o classicamente observado na síndrome de Silver Russel, em que grande parte dos casos são devidos a falhas de imprinting da região 11p15.5 que incluem os genes *H19* e *IGF2*.

Questão 11

Resposta correta: A

A etiologia da distrofia facioescapuloumeral envolve a presença de um haplótipo permissivo na região 4q35 com a contração da região D4Z4 ou a hipometilação. Tal alteração pode ser avaliada pela técnica de Southern-blot, enquanto as outras alternativas indicam doenças monogênicas associadas a mutações de ponto que são melhor avaliadas com sequenciamento de nova geração ou sequenciamento de Sanger.

Questão 12

Resposta correta: C

A atividade enzimática costuma ser maior em fibroblastos do que leucócitos. A excreção de ácido siálico livre é observada na sialúria e não na sialidose e o teste diagnóstico é atividade enzimática em fibroblastos. A cromatografia de oligossacarídeos pode sugerir alfa-manosidose com a confirmação de diagnóstico pela atividade enzimática em leucócitos. A atividade enzimática de LAL pode ser feita em papel filtro e o teste molecular não é padrão-ouro.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Técnicas diagnósticas e mecanismos moleculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 13

Resposta correta: A

A alternativa A é a correta. A heterogeneidade alélica refere-se à ocorrência de diferentes variantes patogênicas em um mesmo gene produzindo um fenótipo semelhante. Esse fenômeno é particularmente comum em doenças causadas por perda de função (LOF), nas quais diversas variantes truncantes, de splicing ou missense severas podem resultar em redução ou ausência da função proteica. A alternativa B está incorreta porque ganho de função (GOF) e Haploinsuficiência (HI) são mecanismos moleculares distintos. A HI ocorre quando uma única cópia funcional do gene não é suficiente para manter a função normal, caracterizando um mecanismo de perda de função. A alternativa C está incorreta porque um heterozigoto composto é definido pela presença de duas variantes patogênicas diferentes em um mesmo gene, uma em cada alelo. A alternativa D está incorreta porque o efeito dominante negativo ocorre quando o produto da proteína mutante interfere na função da proteína normal produzida pelo outro alelo. Embora possa produzir fenótipos dominantes, não é considerado um mecanismo clássico de ganho de função, mas sim um mecanismo específico de ação deletéria da proteína mutante.

Questão 14

Resposta correta: C

A alternativa C é a correta. A identificação forense de indivíduos e os testes de vínculo biológico utilizam principalmente a análise de short tandem repeats (STRs) por reação em cadeia da polimerase (PCR). Os STRs são sequências altamente polimórficas distribuídas pelo genoma, permitindo a construção de perfis genéticos com elevado poder discriminatório. Essa é a metodologia empregada em bancos de DNA para identificação de pessoas desaparecidas e investigação de parentesco. A alternativa A está incorreta porque a análise de genes localizados no cromossomo Y avalia apenas a linhagem paterna e possui poder discriminatório insuficiente para identificação individual. A alternativa B está incorreta porque o

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Técnicas diagnósticas e mecanismos moleculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

sequenciamento completo do genoma não é a técnica rotineiramente utilizada em genética forense devido ao custo, complexidade e necessidade de interpretação extensa dos dados. A alternativa D está incorreta porque SNP-array e CGH-array são utilizados principalmente para investigação de alterações cromossômicas (CNVs) e não para identificação forense de indivíduos. A alternativa E está incorreta porque estudos de associação genômica ampla (GWAS) são ferramentas de pesquisa destinadas à identificação de variantes associadas a doenças e características complexas, não sendo utilizados para identificação individual.

Questão 15

Resposta correta: B

A alternativa B é a correta. O bandeamento NOR (Nucleolar Organizer Region) utiliza impregnação pela prata para identificar as regiões organizadoras do nucléolo, localizadas nos braços curtos dos cromossomos acrocêntricos (13, 14, 15, 21 e 22). Essas regiões correspondem aos satélites cromossômicos e são particularmente úteis na investigação de alterações envolvendo os braços curtos desses cromossomos, como no caso descrito com add(15p). A alternativa A está incorreta porque o bandeamento Q utiliza fluorocromos, como a quinacrina, produzindo um padrão de bandas semelhante ao bandeamento G, mas não é empregado para identificar especificamente as regiões de satélites. A alternativa C está incorreta porque o bandeamento R produz um padrão inverso ao bandeamento G, destacando principalmente regiões teloméricas ricas em GC.

A alternativa D está incorreta porque o bandeamento T é uma variação do bandeamento R que evidencia preferencialmente as regiões teloméricas dos cromossomos. A alternativa E está incorreta porque o bandeamento C evidencia regiões de heterocromatina constitutiva, especialmente na região centromérica, não sendo específico para os satélites dos cromossomos acrocêntricos.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Técnicas diagnósticas e mecanismos moleculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 16

Resposta correta: B

O critério de maior peso para definição e variante como benigna é a frequência populacional.

Questão 17

Resposta correta: A

A alternativa A é a correta. O quadro clínico é altamente sugestivo de anemia de Fanconi, caracterizada por baixa estatura, microcefalia, anomalias dos polegares e raios radiais, manchas café com leite, malformações renais e herança autossômica recessiva. A anemia de Fanconi resulta de defeitos em genes envolvidos na via de reparo de quebras de fita dupla do DNA (DNA double-strand break repair) e na manutenção da estabilidade genômica, justificando a predisposição à falência medular e neoplasias. A alternativa B está incorreta porque o reparo por excisão de nucleotídeos (NER) está associado principalmente a condições como o xeroderma pigmentoso e a síndrome de Cockayne. A alternativa C está incorreta porque o reparo por excisão de bases (BER) corrige pequenas lesões oxidativas ou alterações de bases nitrogenadas, não estando relacionado à fisiopatologia da anemia de Fanconi. A alternativa D está incorreta porque o reparo por malpareamento (mismatch repair) está associado principalmente à síndrome de Lynch e a outras condições com instabilidade de microssatélites. A alternativa E está incorreta porque defeitos no reparo de quebras de fita simples não explicam o fenótipo clássico observado nesse caso.

Questão 18

Resposta correta: D

Dentre as condições descritas, a síndrome de Bardet-Biedl é a única com variantes habitualmente identificadas por sequenciamento de nova geração. A doença de Huntington tipo 2 tem mecanismo de expansão, assim como a atrofia dentato-rubro-palido-luisiana. A distrofia fascioescapuloumeral necessita southern-blot e PCR para identificação de haplótipo específico e a síndrome de Kagami-Ogata tem relação com alterações de imprinting.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Técnicas diagnósticas e mecanismos moleculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 19

Resposta correta: A

Elevação de amônia, lactato e hipoglicemia são alterações observadas no sangue que devem ser complementadas com a análise de ácidos orgânicos.

Questão 20

Resposta correta: D

A Resposta correta: é a alternativa d. O decaimento do mRNA mediado por mutações sem sentido (nonsense-mediated decay - NMD) é um mecanismo de controle de qualidade celular que degrada mRNAs contendo códons de terminação prematuros (PTCs), impedindo assim a tradução desses mRNAs defeituosos em proteínas truncadas potencialmente deletérias. Análise das alternativas incorretas:

A) O NMD é desencadeado principalmente quando um códon de terminação prematuro se posiciona a mais de 50 a 54 nucleotídeos a montante da última junção éxon-éxon.

B) O NMD previne a formação de proteínas truncadas ao degradar o mRNA defeituoso antes que a tradução ocorra.

C) A adição da cauda poli-A ocorre durante o processamento normal do mRNA no núcleo, não como resultado do NMD.

D) O mecanismo de NMD atua de forma independente do complexo RISC (RNA-induced silencing complex), o qual é característico das vias de regulação por microRNAs e RNA de interferência (RNAi).

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO



05

Distúrbios do neurodesenvolvimento

Questões

Distúrbios do neurodesenvolvimento

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 1

Diversas síndromes genéticas apresentam perfis neurocomportamentais peculiares, que podem ser úteis na hipótese diagnóstica, especialmente na infância. A seguir, associe corretamente cada perfil neurocomportamental ao quadro sindrômico mais compatível.

- 1 Alegria persistente, episódios de riso imotivado, hipermotricidade e atração intensa por estímulos sensoriais visuais
 - 2 Perfil hiperverbal com linguagem afetiva elaborada, iniciativa social exagerada e baixa inibição frente a estranhos
 - 3 Perda de habilidades adquiridas após desenvolvimento típico inicial, presença de estereotipias motoras e apraxia
 - 4 Agressividade dirigida, comportamentos autolesivos, alteração do ritmo circadiano
-
- A Síndrome de Angelman
 - B Síndrome de Williams
 - C Síndrome de Rett
 - D Síndrome de Smith-Magenis

Alternativas:

- A 1-A, 2-B, 3-C, 4-D
- B 1-B, 2-A, 3-C, 4-D
- C 1-A, 2-C, 3-B, 4-D
- D 1-D, 2-A, 3-C, 4-B
- E 1-C, 2-B, 3-A, 4-D

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios do neurodesenvolvimento

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 2

Criança de 2 anos com atraso global do desenvolvimento, história de crises epiléticas desde os 6 meses, parcialmente controladas. Exame físico revela microcefalia progressiva, hipotonia axial e estrabismo convergente. Ressonância magnética mostrou lisencefalia em regiões posteriores, áreas de polimicrogiria, agenesia parcial do corpo caloso, fusão de núcleos da base e hipoplasia cerebelar.

Assinale a alternativa que indica o grupo de doenças genéticas que melhor caracteriza o quadro clínico.

- A** Ciliopatia
- B** Tubulinopatias
- C** Coesinopatias
- D** Ribossomopatias

Questão 3

Masculino, 10 anos, filho de casal não consanguíneo, sem história familiar pregressa, apresenta apraxia da fala - com antecedente de atraso da aquisição da linguagem, dificuldade escolar e diagnóstico de autismo. Ao exame, macrocefalia, obesidade, sem outros desvios fenotípicos. Exames complementares revelam malformação de Chiari I, anormalidade de vértebras e ecocardiograma sem alterações. Considerando a variação do número de cópias, a alteração em qual região cromossômica mais provavelmente explica o caso?

- A** 22q11.2
- B** 7q11.23
- C** 15q11-13
- D** 16p11.2

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios do neurodesenvolvimento

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 4

Com relação às manifestações clínicas características do Transtorno do Espectro Autista (TEA) em crianças, analise as afirmativas abaixo:

- I. Criança que começou a andar aos 3 anos de idade.
- II. Criança que apresenta estereotipias com as mãos
- III. Criança com desinteresse por jogos de faz de conta.
- IV. Criança que não responde quando chamada pelo nome.

Assinale a alternativa que indica sinais clínicos de TEA:

- A** Apenas as afirmativas II e III estão corretas.
- B** Apenas as afirmativas II, III e IV estão corretas.
- C** Apenas as afirmativas I, II e III estão corretas.
- D** Todas as afirmativas estão corretas.

Questão 5

Paciente masculino, 8 anos, com deficiência intelectual moderada, até o momento não fala e não caminha de forma independente. Está fazendo treinamento para comunicação alternativa. No primeiro ano de vida apresentava hipotermia e hipersonolência. Tinha crises de soluço que melhoraram parcialmente. Começou a apresentar crises convulsivas do tipo tônico-clônica por volta de 5 anos. Tem distonia de membros. Ao exame não apresenta dismorfias relevantes. Qual dos diagnósticos abaixo é o mais provável para este caso?

- A** Síndrome de Angelman
- B** Síndrome de Pelizaeus-Merzbacher
- C** Síndrome PURA
- D** Síndrome de Mullibrey

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios do neurodesenvolvimento

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 6

Assinale a alternativa que indica o exame clínico compatível com o transtorno do espectro autista (TEA) do subgrupo “complexo”, segundo os subgrupos definidos por J.H. Milles e colaboradores.

- A** Menina com histórico de prematuridade (28s), devido a trabalho de parto prematuro, filha de pais não consanguíneos. Apresenta obesidade central e retrognatia. Tomografia de crânio com discreta ectasia ventricular.
- B** Menino com TEA, nível de suporte 1, com descrição de três primos do lado paterno com TEA, sendo que um desses primos realizou exoma que identificou uma variante de significado incerto em um gene SFARI categoria 3.
- C** Menino com histórico de atraso global do desenvolvimento associado à hipotonia e crises convulsivas. É o filho mais novo de casal não consanguíneo. Exame físico com discreta macrostomia e microcefalia.
- D** Menina com TEA com nível de suporte 2 e histórico de mãe com epilepsia e uso de Depakene na gestação. Tem histórico de primo do lado materno com a identificação de uma deleção de 8Mb envolvendo a região 15q11.2.

Questão 7

Na avaliação de uma criança com diagnóstico de Transtorno do Espectro Autista com presença de macrocefalia, alterações cutâneas com triquilemomas e papilomas orais. Tem história familiar positiva sendo o seu pai também com macrocefalia, alterações cutâneas com triquilemomas, papilomas orais e história prévia de carcinoma folicular da tireoide. A sua avó paterna com câncer de mama, macrocefalia e dificuldades importantes na aprendizagem escolar na infância. Qual o diagnóstico provável?

- A** Síndrome de Peutz-Jeghers
- B** Síndrome de Proteus
- C** Síndrome de Cowden
- D** Síndrome de Birt-Hogg-Dubé

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios do neurodesenvolvimento

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 8

De acordo com o PCDT de deficiência intelectual (DI), é correto afirmar que:

- A** Em menino com DI, se houver suspeita de causa genética, o exame de cariótipo em banda G deve ser realizado inicialmente para afastar síndrome de Klinefelter e duplo Y, condições comumente identificadas neste exame.
- B** O exame de exoma está indicado como primeira linha em casos de homens ou mulheres com DI, após afastadas causas ambientais e quando não há distorções significativas ao exame clínico.
- C** O PCDT recomenda a realização de microarray-CGH e sequenciamento de exoma de forma sequencial em casos de DI em mulheres com ou sem distorções.
- D** O teste molecular para X-frágil está indicado de rotina para todos os meninos com deficiência intelectual, após afastar causas ambientais.

Questão 9

Menino, 7 anos de idade, apresenta crises convulsivas, microcefalia pós-natal, atraso na fala, deficiência intelectual, distonia e ataxia. Atualmente apresenta crises convulsivas diárias, mesmo com o uso de fenobarbital e levetiracetam. Relação glicose líquor/glicose plasma de 0,39 (valor de referência: maior que 0,45). Realizou sequenciamento completo do exoma que evidenciou a seguinte variante:

*SLC2A1:c.855_856insTT;p.Gly286Leufs*55*, em heterozigose, classificada como patogênica.

Qual o diagnóstico e conduta imediata?

- A** Síndrome de Dravet, adicionar ácido valproico
- B** Síndrome da deficiência de GLUT1, iniciar dieta cetogênica
- C** Epilepsia responsiva a Piridoxina, iniciar piridoxina
- D** Distonia responsiva a levodopa, iniciar levodopa

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios do neurodesenvolvimento

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 10

Paciente, sexo feminino, 15 anos, vem acompanhada pela mãe para consulta. Ao cumprimentá-las, você nota a contratura mantida das mãos após apertá-las. Durante anamnese, mãe refere que o motivo do encaminhamento foi o quadro de deficiência intelectual da filha. Tem história de tia materna cadeirante aos 45 anos e mãe com diabetes e histórico de exérese de pilomatrixomas em fronte. De acordo com a principal hipótese diagnóstica para o caso, qual a alternativa correta?

- A** Pacientes com a forma leve podem ter apenas miotonia leve, diabetes mellitus ou catarata, que tem aparência característica de “árvore de Natal” no exame de lâmpada de fenda
- B** A aparência facial típica é causada principalmente pela fraqueza dos músculos faciais e da musculatura ocular extrínseca
- C** A fraqueza muscular é progressiva, mas lenta e se correlaciona com a duração da doença e o tipo de mutação envolvida
- D** A manobra de Gowers positiva e elevação de CPK são achados comuns nesta condição

Questão 11

Acerca da síndrome de Joubert, assinale a alternativa correta:

- A** é caracterizada por três achados primários: uma malformação cerebelar e tronco cerebral, hipotonia e atraso no desenvolvimento
- B** é comum encontrar alterações respiratórias, como taquipnéia, que persiste ao longo da vida, além de oculares associadas, que melhoram
- C** Variações intra e interfamiliares são observadas, porém a deficiência intelectual é uma característica em comum
- D** A condição está associada a mais de 30 genes, com modo de herança autossômico recessivo.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios do neurodesenvolvimento

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 12

A síndrome de Phelan-McDermid é uma relevante causa sindrômica do Transtorno do Espectro Autista. Assinale a alternativa que apresenta o principal mecanismo molecular, exame para diagnóstico e mecanismo de herança?

- A** É uma condição genética geralmente causada por deleção em 22q13, envolvendo o gene *SHANK3*, sendo o microarray genômico capaz de identificar mais de 80% dos casos, os quais são, na maioria, de novo.
- B** É uma condição genética geralmente causada por hipometilação do gene *NSD1*, sendo o *MS-MLPA* capaz de identificar cerca de 90% dos casos, os quais são, na maioria, herdados da mãe.
- C** É uma condição genética geralmente causada por variantes patogênicas em homozigose ou heterozigose composta no gene *MED12*, sendo o sequenciamento de nova geração capaz de identificar 100% dos casos, os quais são, herdados de forma autossômica recessiva.
- D** É uma condição genética geralmente causada por deleção em 17p11.2, envolvendo o gene *RAI1*, sendo o microarray genômico capaz de identificar mais de 80% dos casos, os quais são, na maioria, de novo.

Questão 13

Transtornos do neurodesenvolvimento têm etiologias diversas, e incluem alterações genéticas com amplos espectros. Destaca-se o papel do gene *FOXP2*, um dos principais genes associados à apraxia de fala isolada. Acerca do tema, assinale a alternativa com informações corretas:

- A** *FOXP2* também está associado a déficits de leitura e ortografia; e dificuldades motoras finas.
- B** O QI não verbal (de desempenho) é normalmente também afetado, assim como as habilidades motoras grossas
- C** O modo de herança é autossômico recessivo e a condição é rara na população
- D** As síndromes de microdeleção 16p11.2 e microdeleção 7q11.23 são diagnósticos diferenciais.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios do neurodesenvolvimento

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 14

Sobre o aconselhamento genético no transtorno do espectro autista (TEA), é correto afirmar:

- A** Os casos de TEA sindrômico correspondem a 10-15% do total, tendo menor positividade dos exames genéticos em comparação com os casos de TEA não sindrômicos.
- B** O TEA apresenta alta herdabilidade, de forma que os exames genéticos apresentam alto rendimento na sua confirmação diagnóstica, estimando-se em torno de 50% de positividade.
- C** O risco de recorrência para as formas não sindrômicas é maior quando o probando é do sexo feminino ou quando já há recorrência na família, mesmo com os exames genéticos negativos.
- D** Nos indivíduos com TEA de alto funcionamento, o padrão de herança observado é o autossômico dominante, ou ligado ao X nos casos da síndrome do X frágil.

Questão 15

Menino com atraso no desenvolvimento e crises convulsivas refratárias à terapia anticonvulsivante desde os 7 meses de vida. Admitido em UTI após novas crises e glicemia de 32mg/dL (VR>70mg/dL). Investigação com IGF1, ACTH, cortisol, TSH, lipidograma TGO, TGP, aminoacidograma, acilcarnitinas e ácidos orgânicos sem alterações. Apresenta peptídeo C 3,5ng/dL (VR 1,1-4,4nd/dL), insulina 9,7 uU/mL (VR 2 a 23 uUI/mL), ausência de corpos cetônicos urinários, amônia 122 µmol/dL (VR 11-32 µmol/dL), lactato 1,4mmol/L (VR 1-1,5mmol/L) e ácido úrico 3,5mg/dL (VR 1,8-5,5 mg/dL). Qual o diagnóstico e gene associado?

- A** Hiperinsulinismo primário, *GLUD1*
- B** Deficiência de Ornitina Carbamoiltransferase, *OTC*
- C** Doença de Von Gierke, *G6PC1*
- D** Deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média - *MCAD, ACADM*

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios do neurodesenvolvimento

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 16

Menino de 9 anos de idade, encaminhado ao geneticista devido a atraso global do neurodesenvolvimento e diagnóstico de deficiência intelectual e dismorfismos leves. Trata-se de único filho de casal não consanguíneo e saudável. Não há dados relevantes do ponto de vista genético na história familiar. A sua mãe trás um relatório do médico assistente do paciente descrevendo algumas orientações e esclarecimentos sobre a deficiência intelectual:

- I. Cerca de 25% a 50% do atraso global de desenvolvimento e da deficiência intelectual moderada ou grave tem origem genética.
- II. Cerca de 40% dos casos de deficiência intelectual e atraso no neurodesenvolvimento, a etiologia permanece indeterminada.
- III. Indivíduos do sexo masculino com atraso no desenvolvimento deve-se realizar sequenciamento do gene *MECP2*.
- IV. Em casos de pacientes com deficiência intelectual e histórico familiar de falência ovariana precoce, deve-se realizar a pesquisa de expansão no gene *FMR1*.

Estão corretas as afirmativas:

- A** I e II, apenas
- B** I, II e III, apenas
- C** I, II e IV, apenas
- D** Todas as alternativas

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios do neurodesenvolvimento

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 17

Lactente masculino, 10 meses, avaliado em unidade pediátrica. Filho de casal jovem e não consanguíneo, história familiar negativa para doenças genéticas, transtorno do desenvolvimento ou malformações congênitas. Antecedentes gestacionais sem intercorrências clínicas. Nasceu por parto vaginal, a termo, medidas antropométricas (estatura, peso e perímetro cefálico) dentro do adequado para a idade gestacional, Apgar 9/10. Evoluiu com crises de cianose nas primeiras 48 horas de vida e foi transferido para unidade intensiva neonatal, necessitando de suporte ventilatório. Ao longo do tempo apresentou diversas crises de hipoventilação durante a vigília. No momento com gastrostomia, apresenta atraso grave do desenvolvimento, perímetro cefálico abaixo de percentil 3, estatura e peso em percentil 15. Nota-se braquicefalia e hipoplasia de andar médio de face, hipertonia em membros superiores e inferiores, movimentos distônicos em membros. A ressonância de crânio revela leve atrofia cerebral difusa. Qual a conduta mais adequada no momento?

- A** Solicitar sequenciamento completo do gene *MECP2* para confirmar o diagnóstico de distúrbio relacionado ao *MECP2*.
- B** Solicitar MLPA para a região 17p11.2 para confirmar o diagnóstico de síndrome de Smith-Magenis
- C** Solicitar cromatografia de glicosaminoglicanos, como exame de triagem para mucopolissacaridose tipo III.
- D** Orientar sobre o diagnóstico clínico desta condição, não havendo indicação de exames complementares pela ausência de etiologia genética conhecida.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios do neurodesenvolvimento

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 18

A deficiência intelectual é um distúrbio do neurodesenvolvimento bastante associado a fatores genéticos. Sua prevalência global é em torno de 1 a 3% e pode ser subdividida em formas sindrômicas e não-sindrômicas.

Analise as sentenças abaixo:

- I. A maior incidência de variantes de nucleotídeo único e estruturais ocorre nas formas mais prevalentes de deficiência intelectual.
- II. O termo deficiência intelectual na infância deve ser preferencialmente utilizado para crianças com idade superior a 6 anos, já que testes padronizados de inteligência podem ser aplicados.
- III. Mais de 100 genes associados à deficiência intelectual foram descritos no cromossomo X. Dentre eles está o gene *MED12* associado à síndrome de Lujan-Fryns.
- IV. O transtorno do espectro autista é um distúrbio do neurodesenvolvimento diretamente associado à deficiência intelectual.

São corretas as sentenças:

- A** I e III
- B** II e IV
- C** I, II e III
- D** II e III

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios do neurodesenvolvimento

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 19

Paciente, sexo masculino, 15 anos, foi avaliado em ambulatório de Genética por quadro de deficiência intelectual moderada a grave. Seu exame dismorfológico evidenciou baixa estatura, turribraquicefalia, alopecia parietoccipital bilateral, opacidade corneana bilateral, estrabismo e hipoplasia de face média. Seu cariótipo foi normal e RNM de crânio evidenciou malformação de fossa posterior caracterizada por romboencefalosinapse. O diagnóstico mais provável é:

- A** Síndrome de Gomez-Lopez-Hernandez.
- B** Síndrome de Baggio-Yoshinar.
- C** Síndrome de Joubert.
- D** Síndrome de Richieri-Costa-Pereira.
- E** Síndrome de Wiedemann-Steiner.

Questão 20

Menino 6 anos com deficiência intelectual. Ao exame clínico apresenta macrocrania, peso e estatura dentro dos limites da normalidade. É possível observar um lipoma em dorso, três manchas café-com-leite de 1cm e pápulas em região periocular. O diagnóstico clínico foi confirmado por exame molecular. Qual exame está indicado para acompanhamento, visando prevenção de complicações específicas da condição neste momento?

- A** Avaliação oftalmológica anual
- B** Ultrassonografia de tireoide anual
- C** Ressonância nuclear magnética de crânio, incluindo técnica de STIR anual
- D** Colonoscopia anual
- E** Ultrassonografia abdominal a cada 6 meses

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios do neurodesenvolvimento

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 21

Menina, 6 anos, encaminhada para avaliação por atraso global do desenvolvimento. É filha de casal não consanguíneo com história de primo de segundo grau do pai com diagnóstico de transtorno do espectro autista. Gestação e período neonatal sem intercorrências, dados antropométricos do nascimento dentro do padrão esperado. Começou a apresentar crise convulsiva t nico clínica com 2 anos. Apresentou atraso de todos os marcos motores, andando sem apoio somente após 1 ano 8 meses. Emite sons e grita mas não fala e não tem padrão de comunicação não verbal. Os pais referem que sempre está colocando coisas na boca e que parece não sentir dor. Recentemente perceberam dificuldade de manipular objetos com a mão e tem usado menos as mãos. Avaliação auditiva dentro da normalidade. Ao exame   possível notar dolicocefalia, sobrancelhas grossas, cílios longos, face triangular com queixo pontiagudo, bochechas cheias, região periorbitária com aspecto edemaciado, nariz bulboso, unhas dos p s displásicas. Ressonância nuclear magnética de crânio mostra atraso de mielinização e dilatação de ventrículos laterais. Sobre este caso é correto afirmar.

- A** O exame de car t po em banda G vai ser capaz de confirmar a principal hipótese diagnóstica.
- B** Não há indicação de exames adicionais. Com a história familiar de autismo, o mais provável é transtorno do espectro autista multifatorial com dismorfias familiares.
- C** A melhor alternativa para iniciar a investigação é a pesquisa de uma variante específica (*hotspot*) em um gene único relacionado a principal hipótese diagnóstica.
- D** O sequenciamento de exoma é a alternativa com melhor custo-benefício, uma vez que permite a diferenciação entre as três hipóteses mais plausíveis.
- E** Há indicação de realizar a técnica considerada padrão-ouro para pesquisa da microdeleção responsável por este quadro clínico.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios do neurodesenvolvimento

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 22

Durante a avaliação de um paciente com transtorno do neurodesenvolvimento, você registra histórico de hipotonia neonatal, crises convulsivas e traços de autismo. O paciente tem 10 anos e ainda não desenvolveu fala. A família traz resultado de exame molecular com variante frameshift, provavelmente patogênica, em heterozigose no gene *SHANK3*. Sobre este caso, assinale a alternativa correta.

- A** Ainda não é possível estabelecer diagnóstico, uma vez que a variante identificada está em heterozigose.
- B** O paciente receberia o mesmo diagnóstico se o exame apontasse microdeleção em 22q13.33.
- C** Não é possível estabelecer o diagnóstico, porque a variante foi classificada como provavelmente patogênica.
- D** Seria esperado padrão dismórfico facial característico para dar relevância à variante identificada.

Questão 23

Durante a avaliação de um paciente com transtorno do neurodesenvolvimento associado a algumas dismorfias (hábito longilíneo, perfil plano, fendas palpebrais discretamente oblíquas para baixo), você recebe o resultado do exame de um CGH array com detecção de uma microduplicação de 530kb no cromossomo 17q22.11 classificada como de significado clínico incerto. Assinale a alternativa que apresenta afirmação correta em relação a este caso.

- A** Este resultado não está relacionado ao quadro, portanto, deve ser realizado exoma completo do menor.
- B** O resultado do CGH array permite o diagnóstico da síndrome de microduplicação 17q22.11.
- C** A patogenicidade desta duplicação será definida com o aumento de casos brasileiros nos bancos de dados internacionais.
- D** A realização do CGH array dos pais, demonstrando que a duplicação é 'de novo', auxiliará na interpretação no caso.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios do neurodesenvolvimento

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 24

Um menino de nove anos foi encaminhado por história de atraso de desenvolvimento neuropsicomotor (sentou-se com 9 meses e até o momento fala apenas poucas palavras). É filho de pais consanguíneos (primos em primeiro grau) e tem uma irmã de 15 anos com quadro semelhante, sem outros casos de doença do neurodesenvolvimento na família. A gestação e o parto foram sem intercorrências. Traz avaliação de neuropediatra que diagnosticou ele e sua irmã com transtorno do espectro autista por apresentar déficit de comunicação social, padrões comportamentais repetitivos, interesses restritos e alteração da linguagem. Ao exame físico não se observam dismorfismos, porém há presença de hipotonia axial e hiporreflexia, disdiadococinesia, dismetria e marcha atáxica. A investigação metabólica mostra excreção acentuada de gama-hidroxibutirato por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas. As dosagens de acilcarnitinas em papel filtro, aminoácidos no plasma, lactato, creatinoquinase, tireotrofina e amônia tem resultados normais. O diagnóstico mais provável é:

- A** Deficiência de ornitina transcarbamilase
- B** Homocistinúria clássica
- C** Hiperglicinemia não cetótica atenuada
- D** Deficiência de biotinidase
- E** Deficiência de semialdeído succínico desidrogenase

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios do neurodesenvolvimento

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 25

Ao avaliar uma criança com encefalopatia crônica e hiperuricemia, assinale a alternativa que contém o cenário que pode justificar esta associação.

- A** Quadro sequelar de hipóxia perinatal com hiperuricemia como efeito colateral do uso de baclofeno para controle da espasticidade.
- B** Síndrome de Lesch-Nyhan em que há falha no metabolismo de purinas, culminando em elevação de ácido úrico.
- C** Encefalopatia mitocondrial com produção energética por vias alternativas, portanto, com elevação de uricemia.
- D** Doença de Krabbe em que a deficiência de beta-galactosidase resulta em acúmulo de ácido úrico.

Questão 26

Lactente de 9 meses, feminino, apresenta convulsões desde os dois meses de idade e atraso na aquisição dos marcos motores. Durante a investigação, foi diagnosticada agenesia de corpo caloso e lacuna coriorretiniana central. As manifestações clínicas apresentadas fazem parte da tríade clássica de qual diagnóstico?

- A** Distúrbios relacionados ao *CDK-13*
- B** Síndrome *FOXP1*
- C** Síndrome *FOXP1*
- D** Síndrome de Aicardi

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios do neurodesenvolvimento

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 27

Menino, 2 anos e 6 meses avaliado por atraso do desenvolvimento. Filho de casal não consanguíneo, sem malformações, atraso do desenvolvimento ou síndromes na família. Gestação sem intercorrências. Nasceu por parto vaginal, 38 semanas e 2 dias, medidas antropométricas (peso, comprimento e perímetro cefálico) dentro do esperado para a idade gestacional, sem intercorrências no período neonatal. Sustentou segmento cefálico com 5 meses, sentou-se sem apoio com 1 ano 6 meses, ficou de pé com apoio com 2 anos e não anda até o momento. Emite sons e não fala dissílabos. Primeira crise convulsiva com 2 anos, vem apresentando pelo menos uma crise por mês, apesar de medicação anticonvulsivante. Ressonância de crânio sem alterações. Eletroencefalograma com padrão de alta amplitude com descargas em ponta-onda. Ao exame clínico tem estatura e peso em percentil 25, perímetro cefálico abaixo de percentil 3, macrostomia, prognatismo, lábio superior fino, sorridente, pele e cabelos claros.

Assinale a alternativa que indica uma manifestação clínica encontrada nesta síndrome.

- A** Incapacidade de manipular objetos com as mãos.
- B** Insensibilidade à dor.
- C** Fascinação por água.
- D** Sensibilidade aumentada ao frio.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios do neurodesenvolvimento

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 28

Menino, 5 anos, com hipotonia. Filho de casal não consanguíneo, o irmão da mãe tinha quadro de deficiência intelectual e problemas de movimento, lembrando movimentos involuntários (não sabem especificar) e faleceu aos 8 anos. Sem intercorrências clínicas na gestação, era possível notar hipotonia no período neonatal, apesar de não ter tido intercorrências no parto. Apresentou atraso nos marcos motores e de fala e tem grave atraso de aprendizado. Tem dificuldade de ganho ponderal, estatura e peso abaixo de percentil 3. Perímetro cefálico em percentil 15. Tem movimentos distônicos em membros induzidos pelo toque como trocar de roupas. Dentre os exames bioquímicos realizados na primeira fase de investigação, T4 total, T4 livre, T3 reverso estavam abaixo do valor de referência, T3 livre estava elevado e TSH normal. Qual o diagnóstico mais provável?

- A** Síndrome de Allan-Herndon-Dudley
- B** Síndrome de Kleeftstra
- C** Síndrome de Dravet
- D** Doença de Wilson

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO



05

Distúrbios do neurodesenvolvimento

Respostas

Distúrbios do neurodesenvolvimento

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 1

Resposta correta: A

- 1) Síndrome de Angelman: Entre as alterações mais marcantes estão a hiperatividade, o comportamento excêntrico com sorriso frequentes, excitabilidade exagerada, e uma expressão facial constantemente alegre.
- 2) A Síndrome de Williams é marcada por sociabilidade excessiva, empatia intensa e desinibição frente a estranhos, associadas a dificuldades na regulação emocional. É comum a presença de TDAH, fobias específicas e preservação da linguagem, contrastando com déficits visuoespaciais.
- 3) A Síndrome de Rett apresenta um perfil neurocomportamental característico, com regressão do neurodesenvolvimento entre 1 e 4 anos após desenvolvimento inicial aparentemente normal. As principais manifestações incluem perda de habilidades manuais e de linguagem adquiridas, estereotipias manuais (como torcer ou esfregar as mãos), crises de riso ou choro imotivado, autismo, apraxia e distúrbios respiratórios.
- 4) A Síndrome de Smith-Magenis é marcada por distúrbios do sono com inversão do ritmo circadiano, comportamentos autolesivos (como bater-se, morder-se e arrancar unhas), agressividade, impulsividade e crises de raiva. Estereotipias motoras, como o “abraço em si mesmo”, e dificuldades sensoriais também são frequentes, compondo um perfil comportamental típico que emerge por volta dos 18 meses de idade

Questão 2

Resposta correta: B

As tubulinopatias são um grupo de doenças raras do neurodesenvolvimento causadas por variantes patogênicas em genes que codificam isoformas da tubulina. Essas proteínas são fundamentais para a formação e organização dos microtúbulos, essenciais na proliferação, migração e organização neuronal durante o desenvolvimento cerebral. Elas formam um espectro clínico-radiológico, variando desde quadros graves com

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios do neurodesenvolvimento

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

malformações extensas do sistema nervoso central, epilepsia intratável e atraso profundo, até formas mais leves com apenas deficiência intelectual e alterações sutis de movimento ocular. As ciliopatias são doenças genéticas causadas por defeitos nos cílios celulares, estruturas essenciais para sinalização celular e desenvolvimento embrionário. Caracterizam-se por serem multissistêmicas, incluindo malformações renais (como rim policístico), hepáticas, retinianas, cerebrais (como Joubert) e alterações esqueléticas. As coesinopatias são doenças genéticas resultantes de variantes em genes que codificam proteínas do complexo coesina ou seus reguladores, fundamentais para a coesão cromossômica, divisão celular e regulação da expressão gênica. Apresentam-se com baixa estatura pré e pós-natal, dismorfismos faciais típicos, malformações múltiplas e deficiência intelectual. Exemplos incluem a síndrome de Cornelia de Lange e a síndrome de Roberts, caracterizando-se por fenótipos heterogêneos, mas com padrão clínico reconhecível. As ribossomopatias são doenças genéticas causadas por variantes que afetam a biogênese ou função dos ribossomos, comprometendo a síntese proteica celular. Caracterizam-se por restrição do crescimento, malformações, alterações hematológica e, em alguns casos, predisposição a neoplasias. Exemplos incluem a anemia de Diamond–Blackfan, síndrome de Treacher Collins e síndrome de Shwachman–Diamond, formando um grupo heterogêneo de distúrbios com manifestações clínicas multissistêmicas.

Questão 3

Resposta correta: D

O fenótipo associado à deleção recorrente 16p11.2 é caracterizado por distúrbio da fala motora, transtorno de linguagem, dificuldades de coordenação motora, condições psiquiátricas e traços autísticos. Embora a maioria – senão todos – os indivíduos com a deleção recorrente 16p11.2 apresentem algum grau de atraso no desenvolvimento, a gravidade varia significativamente. O diagnóstico da deleção recorrente 16p11.2 é estabelecido pela detecção de uma deleção heterozigótica recorrente de aproximadamente 593 kb. A deleção recorrente 16p11.2 é mais frequentemente

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios do neurodesenvolvimento

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

causada por uma variante patogênica de novo, a maioria dos casos corresponde a um caso esporádico (simplex). Todas as outras alternativas estão relacionadas a síndromes do neurodesenvolvimento, mas que não têm semelhança clínica com o caso apresentado: alternativa A síndrome velocardiofacial, alternativa B síndrome de Williams e alternativa C Prader-Willi/Angelman.

Questão 4

Resposta correta: B

I – Incorreta - O atraso importante da marcha (apenas aos 3 anos) não é uma característica típica ou central do TEA.

II - Estereotipias motoras são comportamentos restritos e repetitivos, um dos domínios centrais do diagnóstico de TEA.

III - A ausência ou limitação do jogo simbólico/imaginativo é um sinal precoce de TEA, frequentemente observado antes dos 3 anos.

IV - A falta de resposta ao nome é um marcador precoce de prejuízo na comunicação social, um dos domínios diagnósticos centrais do TEA.

Questão 5

Resposta correta: C

Quadro clínico é típico de síndrome PURA. Na síndrome de Angelman há epilepsia e atraso grave do desenvolvimento com afasia e não aquisição de caminhar, mas os pacientes não apresentam hipotermia, hipersonolência ou crises de soluço. Na síndrome de Mullibrey é uma das formas de baixa estatura com derrame pericárdico e a síndrome de Pelizaeus-Merzbacher tem espasticidade e ataxia além do atraso do desenvolvimento.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios do neurodesenvolvimento

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 6

Resposta correta: C

O transtorno do espectro autista (TEA) é um tipo de transtorno do neurodesenvolvimento bastante heterogêneo e frequente na prática do médico geneticista. A diferenciação nos grupos de TEA essencial e complexo ajudam não só quanto as informações relacionadas ao diagnóstico, mas também na indicação da investigação genética mais acurada e aconselhamento genético específico.

Questão 7

Resposta correta: C

A) Incorreta: Na síndrome de Peutz-Jeghers não há descrição de macrocefalia ou transtorno do neurodesenvolvimento associado.

B) Incorreta: Na síndrome de Proteus os casos são esporádicos por se tratar de uma alteração somática e não germinativa.

C) Correta: O paciente apresenta critérios para o diagnóstico clínico da síndrome de Cowden. Na criança com macrocefalia, apenas um dos critérios clínicos a seguir é sugestivo da presença desse diagnóstico (1) Autismo ou atraso no desenvolvimento, (2) Características dermatológicas, incluindo lipomas, triquilemomas, papilomas orais ou sardas penianas, (3) Características vasculares, como malformações arteriovenosas ou hemangiomas, (4) Pólipos gastrointestinais e (5) Câncer de tireoide ou tumores de células germinativas de início pediátrico. Seu pai e sua avó paterna atendem independentemente os critérios apresentando cada um deles dois critérios maiores que são macrocefalia e câncer folicular da tireoide para o pai e macrocefalia e câncer de mama para avó.

D) Incorreto: Macrocefalia não é uma característica dessa condição.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios do neurodesenvolvimento

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 8

Resposta correta: B

O sequenciamento de exoma é a primeira escolha por ter maior rendimento de diagnóstico

Questão 9

Resposta correta: B

O caso apresenta achados típicos da síndrome da deficiência de GLUT1: hipoglicorraquia com relação glicose líquor/plasma reduzida (0,39; normal >0,45), epilepsia refratária, distúrbios do movimento (distonia e ataxia), deficiência intelectual e microcefalia pós-natal. A variante *frameshift* patogênica em heterozigose no gene *SLC2A1* confirma o diagnóstico, pois este gene codifica o transportador de glicose GLUT1, responsável pelo transporte de glicose através da barreira hematoencefálica. A dieta cetogênica é o tratamento de primeira linha e deve ser iniciada imediatamente, pois fornece corpos cetônicos como fonte alternativa de energia para o cérebro, contornando o defeito no transporte de glicose.

Questão 10

Resposta correta: A

A alternativa **A** está correta. A associação de miotonia, deficiência intelectual e história familiar de catarata precoce, diabetes e alterações musculares sugere **distrofia miotônica tipo 1**. A doença apresenta expressividade variável e indivíduos com formas leves podem manifestar apenas catarata característica, diabetes mellitus ou miotonia discreta. Sobre as demais alternativas:

B) Incorreta. A fraqueza facial é comum, mas acometimento importante da musculatura ocular extrínseca não é característico.

C) Incorreta. A correlação genótipo-fenótipo não é suficientemente consistente para tornar a afirmativa correta.

D) Incorreta. Não é uma distrofia muscular proximal típica, sendo incomuns sinal de Gowers e elevação importante de CPK.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios do neurodesenvolvimento

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 11

Resposta correta: A

- B) as alterações respiratórias são transitórias
- C) há casos sem deficiência intelectual
- D) há modos de herança ligado ao X e digênico

Questão 12

Resposta correta: A

- a) Correta: A causa mais comum da síndrome de Phelan-McDermid é a deleção terminal em 22q13 com envolvimento do gene *SHANK3*, sendo o microarray capaz de identificar ao menos 86.4% dos casos e a maioria dos casos é de novo, sendo em raras ocasiões herdado de pais com translocações balanceadas, cromossomo 22 em anel ou mosaicos.
- b) Incorreta: O gene *NSD1* está relacionado a síndrome de Sotos, o exame de escolha seria o sequenciamento de nova geração para a investigação e a herança é autossômica dominante sendo a maioria dos casos de novo.
- c) Incorreta: O gene *MED12* está relacionado aos fenótipos da síndrome FG tipo 1, síndrome de Lujan, síndrome de Ohdo ligada ao X, síndrome de Hardikar e deficiência intelectual não específica, e tem herança ligada ao X recessiva.
- d) Incorreta: A deleção em 17p11.2, envolvendo o gene *RAI1* está relacionada a síndrome de Smith-Magenis cuja o microarray é capaz de detectar cerca de 95% dos casos

Questão 13

Resposta correta: A

- B) QI não é afetado
- C) dominante e comum
- D) microduplicação 7q11.23 (a microdeleção é a síndrome de williams)

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios do neurodesenvolvimento

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 14

Resposta correta: C

Comentários:

A) A positividade dos testes genéticos é maior no TEA sindrômico

B) Estima-se apenas 10-25% de positividade em TEA

CORRETA

C) TEA de alto funcionamento é poligênico e multifatorial; X frágil está associado a TEA com DI

Questão 15

Resposta correta: A

O quadro clínico apresentado é altamente sugestivo de hiperinsulinismo hiperamonêmico, uma forma específica de hiperinsulinismo congênito associada a variantes patogênicas no gene *GLUD1*. O raciocínio diagnóstico baseia-se fundamentalmente na interpretação do perfil bioquímico durante o episódio hipoglicêmico. Em situações de hipoglicemia grave, espera-se supressão quase completa da secreção de insulina, com consequente mobilização de ácidos graxos e produção de corpos cetônicos. Neste caso, entretanto, observa-se hipoglicemia associada à ausência de cetose e presença de níveis detectáveis de insulina, indicando secreção inadequadamente elevada do hormônio. Esse padrão caracteriza hipoglicemia hiperinsulinêmica.

O elemento adicional que praticamente define o diagnóstico é a hiperamonemia persistente. A associação entre hiperinsulinismo e hiperamonemia constitui a marca registrada da síndrome causada por variantes ativadoras do gene *GLUD1*, que codifica a glutamato desidrogenase. A hiperatividade dessa enzima leva simultaneamente ao aumento da secreção de insulina pelas células beta pancreáticas e à elevação dos níveis séricos de amônia.

Outras hipóteses diagnósticas tornam-se menos prováveis diante do conjunto de achados. Defeitos do ciclo da ureia, como a deficiência de ornitina carbamoiltransferase, explicariam a hiperamonemia, mas não o hiperinsu-

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios do neurodesenvolvimento

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

linismo. A deficiência de MCAD pode cursar com hipoglicemia hipocetótica, porém não apresenta hiperamonemia persistente como característica principal. Já a glicogenose tipo I geralmente se acompanha de hiperlactatemia, hiperuricemia e hepatomegalia, achados ausentes neste paciente.

Portanto, a integração dos dados clínicos e laboratoriais permite identificar um padrão metabólico clássico, direcionando o diagnóstico para hiperinsulinismo hiperamonêmico associado ao gene *GLUD1*.

Questão 16

Resposta correta: C

I - Estima-se que 25% a 50% do atraso global de desenvolvimento e da deficiência intelectual moderada ou grave tenham origem genética.

II - Cerca de 40% dos casos, a deficiência intelectual tem causa indeterminada.

III - Indivíduos do sexo FEMININO com atraso no desenvolvimento deve-se realizar sequenciamento do gene *MECP2*.

IV - Em casos de pacientes com deficiência intelectual e histórico familiar de falência ovariana precoce, deve-se realizar a pesquisa de expansão no gene *FMR1*, devido a possibilidade da síndrome do X-fragil.

Questão 17

Resposta correta: A

Trata-se de distúrbio relacionado ao *MECP2*. Em meninos, um dos fenótipos descritos é a encefalopatia neonatal.

Questão 18

Resposta correta: letra D

A alternativa D é a correta, pois apenas as assertivas II e III estão corretas. A assertiva I está incorreta porque as variantes patogênicas de nucleotídeo único (SNVs) e variantes estruturais são mais frequentemente identificadas nos casos de deficiência intelectual moderada a grave, especialmente

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios do neurodesenvolvimento

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

quando associada a malformações congênitas ou outras manifestações sindrômicas, e não nas formas mais prevalentes da condição. A assertiva II está correta. Em crianças menores de aproximadamente 5 a 6 anos, geralmente utiliza-se o termo atraso global do desenvolvimento, uma vez que os testes padronizados para avaliação do coeficiente intelectual apresentam menor acurácia nessa faixa etária. O diagnóstico formal de deficiência intelectual é preferencialmente estabelecido em crianças mais velhas. A assertiva III está correta. Mais de uma centena de genes associados à deficiência intelectual ligada ao cromossomo X já foram descritos. Entre eles encontra-se o gene *MED12*, relacionado à síndrome de Lujan-Fryns e a outras formas de deficiência intelectual ligada ao X. A assertiva IV está incorreta porque o transtorno do espectro autista (TEA) e a deficiência intelectual são condições distintas do neurodesenvolvimento. Embora frequentemente coexistam e compartilhem causas genéticas em comum, uma não é consequência direta da outra, podendo ocorrer isoladamente.

Questão 19

Resposta correta: A

A alternativa A é a correta. A síndrome de Gomez-Lopez-Hernandez é uma condição rara caracterizada pela associação de romboencefalossinapse, alopecia bilateral parieto-occipital e alterações craniofaciais, como turri-braquicefalia e hipoplasia de face média. Deficiência intelectual, estrabismo e alterações oculares também podem estar presentes. O achado de romboencefalossinapse na RNM associado à alopecia parieto-occipital é altamente sugestivo do diagnóstico. A alternativa B está incorreta porque a síndrome de Baggio-Yoshinari é uma doença infecciosa e não uma síndrome malformativa. A alternativa C está incorreta porque a síndrome de Joubert apresenta o sinal do dente molar na RNM, e não romboencefalossinapse. A alternativa D está incorreta porque a síndrome de Richieri-Costa-Pereira cursa principalmente com alterações craniofaciais e de membros. A alternativa E está incorreta porque a síndrome de Wiedemann-Steiner caracteriza-se por hipertricrose, deficiência intelectual e baixa estatura, sem associação com romboencefalossinapse.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios do neurodesenvolvimento

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 20

Resposta correta: B

Macrocrania, lipoma, deficiência intelectual e pápulas perioculares devem sugerir a síndrome ligada ao *PTEN* (síndrome de Cowden). O diagnóstico é confirmado por análise molecular do gene, sendo que a maioria das variantes serão identificadas em exame de sequenciamento por se tratar de mutação de ponto. Dentre as complicações, nódulos tireoideanos e aumento de risco para câncer de tireóide são observados já nesta idade e por isso há indicação de rastreamento com ultrassonografia de tireóide.

Questão 21

Resposta correta: E

O quadro clínico com atraso motor por hipotonia, linguagem expressiva pobre ou ausente e perda de marcos adquiridos anteriormente, perda de uso das mãos e as dismorfias descritas são sugestivas de síndrome de deleção 22q13 (síndrome de Phelan-McDermid) que pode ser investigada por FISH, array-CGH ou outras técnicas capazes de identificar microdeleções.

Questão 22

Resposta correta: B

Variantes que cursam com haploinsuficiência do gene *SHANK3* estão relacionadas à síndrome Phelan-McDermid, assim como deleções na região 22q13.33. O padrão de herança é autossômico dominante. Portanto, a variante provavelmente patogênica em heterozigose pode estabelecer o diagnóstico. Ademais, esta síndrome pode não estar associada a nenhum padrão dismórfico.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios do neurodesenvolvimento

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 23

Resposta correta: D

Como a CNV é de significado incerto, não é possível afirmar que ela não se relaciona com o quadro clínico, tampouco que confirma um diagnóstico. O aumento de representação brasileira em bancos de dados pode auxiliar na classificação apenas se a referida CNV revelar-se frequente nesta população, caso contrário, permanecerá a dúvida quanto à patogenicidade. Por outro lado, o estudo de segregação com genotipagem dos pais poderá corroborar com a classificação da patogenicidade, sobretudo se confirmar-se 'de novo'.

Questão 24

Resposta correta: E

A alternativa correta é a letra e. O caso apresenta características altamente específicas da deficiência de semialdeído succínico desidrogenase (SSA-DH), também conhecida como acidúria gama-hidroxibutírica, incluindo excreção acentuada de gama-hidroxibutirato (GHB) na cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas e um quadro clínico compatível com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, com comprometimento predominante da linguagem expressiva, hipotonia axial e hiporreflexia, ataxia cerebelar com disdiadococinesia e dismetria, características comportamentais que podem mimetizar transtorno do espectro autista (déficit de comunicação social, padrões repetitivos, interesses restritos). A presença de consanguinidade é compatível com o padrão de herança autossômica recessiva dessa condição. Análise das alternativas incorretas:

- a) A deficiência de ornitina transcarbamilase causaria hiperamonemia, aumento da glutamina e redução da citrulina que estão normais no caso.
- b) A homocistinúria clássica apresentaria dismorfismos característicos (hábito marfanoide) e aumento de metionina.
- c) A hiperglicinemia não cetótica manifestaria elevação de glicina no plasma e não excreção de GHB

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios do neurodesenvolvimento

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

d) A deficiência de biotinidase causaria aumento de C5-OH acilcarnitina e padrão de ácidos orgânicos urinários semelhante a deficiência de múltiplas caboxilases, com elevação de outros ácidos e acilglicinas (como 3-hidroxi-isovalérico, 3-hidroxi-propionico, metilcitrato e 3-metilcrotonilglicina).

Questão 25

Resposta correta: B

Apenas Lesch-Nyhan se relaciona com o metabolismo do ácido úrico.

Questão 26

Resposta correta: D

Todas as alternativas apresentam distúrbios do neurodesenvolvimento, mas a agenesia do corpo caloso, lacuna coriorretiniana central e convulsões na infância, fazem parte da tríade clássica da síndrome de Aicardi, que é um distúrbio do neurodesenvolvimento que afeta primariamente pacientes do sexo feminino.

Questão 27

Resposta correta: C

O diagnóstico é de síndrome de Angelman e há descrição de fascinação por água nestes pacientes.

Questão 28

Resposta correta: A

O padrão de hormônios tireoideanos, padrão de herança ligado ao X, distonia induzida por estímulo sensorial, hipotonia de déficit de ganho ponderal e crescimento são altamente sugestivos de Síndrome de Allan-Herndon-Dudley

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO



06

Doenças metabólicas e triagem neonatal

Questões

Doenças metabólicas e triagem neonatal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 1

Você é chamado para orientar a conduta terapêutica de um recém-nascido de 7 dias, recém-diagnosticado com Colestase Intra-hepática Familiar Progressiva tipo 7 (PIFC7). O paciente apresenta icterícia, prurido intenso e dificuldade no ganho de peso. Qual deve ser a melhor orientação em relação ao tratamento inicial desse paciente?

- A** O paciente preenche critérios para inclusão em protocolo de terapia gênica específica para a doença.
- B** Iniciar suporte nutricional voltado para má absorção de gorduras e reposição de vitaminas hidrossolúveis.
- C** Prescrever o ácido ursodesoxicólico para estimular a secreção hepatobiliar de sais biliares e melhorar o fluxo biliar.
- D** A derivação biliar externa parcial está indicada nos casos com resposta insatisfatória ao transplante hepático.

Questão 2

Lactente de 2 meses, com histórico de hipotonia central, estridor laríngeo, convulsões e dermatite seborreica. Evoluiu com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, dificuldades alimentares, alopecia e dermatite eczematosa, principalmente periorifical. O pediatra solicitou avaliação do geneticista por ter observado alteração no teste de triagem neonatal realizado no SUS. Assinale a alternativa que indica o exame padrão-ouro preconizado para o diagnóstico da condição subjacente ao quadro clínico.

- A** Sequenciamento gênico
- B** Dosagem enzimática qualitativa no plasma
- C** Dosagem enzimática quantitativa no plasma
- D** Dosagem enzimática qualitativa em papel filtro

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças metabólicas e triagem neonatal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 3

Menino, 5 anos, em avaliação por atraso global do desenvolvimento associado a intensa agitação e hiperatividade, além de macrocefalia, fácies infiltrada, pescoço curto e hérnia umbilical. Ele tem histórico de infecções de via aérea superior, roncos e colocação de tubos de aeração. Assinale a alternativa que indica o metabólito primariamente acumulado no seu organismo.

- A** Dermatan e heparan sulfato
- B** Condroitina e heparan sulfato
- C** Keratan e condroitina sulfato
- D** Keratan e dermatan sulfato

Questão 4

Sobre fatores que podem levar a resultados falso-positivos na triagem neonatal para galactosemia, assinale a alternativa incorreta:

- A** A variante Duarte, quando presente em heterozigose composta com uma variante clássica em *GALT*, pode ser identificada na triagem, mesmo que não cause sintomas clínicos.
- B** A coleta inadequada da amostra, especialmente o uso de anticoagulantes como EDTA ou exposição a calor, pode interferir na estabilidade da enzima *GALT*, levando a falso-positivos.
- C** A deficiência de G6PD pode resultar em uma atividade aumentada da enzima *GALT*, produzindo resultados falso-negativos na triagem neonatal.
- D** Condições clínicas como shunts portossistêmicos congênitos podem causar elevação de galactose sanguínea, mesmo sem deficiência enzimática, sendo um possível fator de falso-positivo.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças metabólicas e triagem neonatal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 5

Adolescente, 17 anos, com baixa estatura, atraso puberal, hepatoesplenomegalia de aumento progressivo desde os 15 anos, anemia e plaquetopenia aos 16 anos, sem dores ósseas, sem envolvimento neurológico. Atualmente queixa-se de dor abdominal recorrente, e fadiga importante que o impede de participar das atividades de educação física. Ao exame, z-score de estatura para idade = -2,5, descolorado, fígado palpável a 9 cm do rebordo costal direito e baço a 20 cm do rebordo costal esquerdo, palpável na fossa ilíaca esquerda. Exames complementares: hemoglobina: 9 g/dl, leucócitos: 3.500/mm³, plaquetas: 50.000/mm³. Ausência de dislipidemia. Radiografia de ossos longos com imagem de “frasco de Erlenmeyer” em fêmur bilateral, radiografia de tórax sem alterações e espirometria sem alteração. Feito diagnóstico bioquímico e iniciada a terapia de reposição enzimática na dose de 60 U/Kg quinzenal. Na reavaliação após um ano, não apresentava nenhuma queixa algica, negava sangramentos ativos, exame físico permanecia inalterado e exames complementares: hemoglobina: 9,1 g/dl, leucócitos: 3.200/mm³, plaquetas: 39.000/mm³. Qual a justificativa para a evolução do paciente?

- A** Dose inadequada do medicamento.
- B** Falha terapêutica.
- C** Erro na indicação da classe da medicação para tratamento.
- D** Erro na indicação do tratamento - há indicação de esplenectomia.

Questão 6

A interpretação do triagem neonatal deve levar em conta os seguintes fatores, exceto:

- A** condições maternas;
- B** tratamentos no recém-nascido;
- C** fatores relacionados à coleta
- D** consanguinidade parental

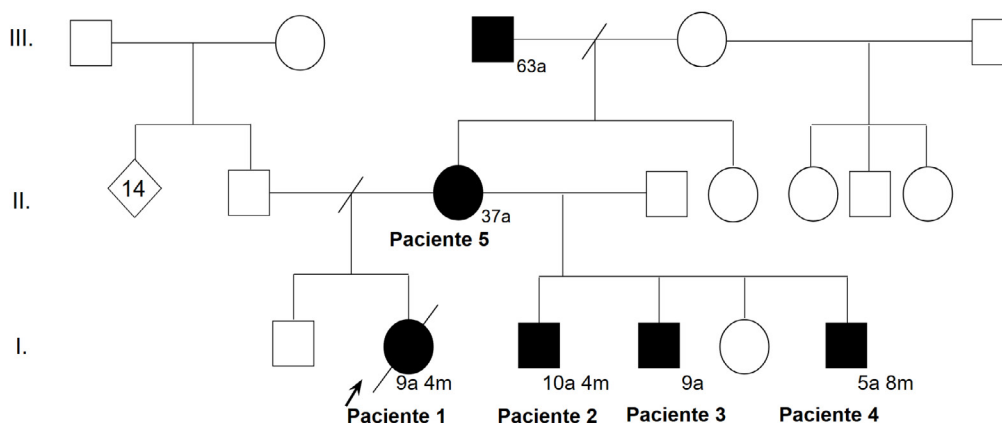
CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças metabólicas e triagem neonatal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 7

Paciente 1 foi acompanhada por hepatoesplenomegalia progressiva, dislipidemia e anemia. Paciente 2 apresenta hepatoesplenomegalia, anemia, dislipidemia e síndrome disabsortiva. Paciente 3 hepatoesplenomegalia e dislipidemia. Paciente 4 hepatoesplenomegalia, dislipidemia e aumento de linfonodos mesentéricos. Paciente 5 hepatoesplenomegalia, anemia e dislipidemia. A biópsia hepática de todos os pacientes revelou depósito de colesterol éster. Nenhum paciente apresenta comprometimento ósseo ou neurológico. Qual o padrão de herança do diagnóstico mais provável do caso apresentado?



- A** Autossômico recessivo
- B** Autossômico dominante
- C** Herança ligada ao X
- D** Herança mitocondrial

Questão 8

Assinale a alternativa que indica o exame complementar capaz de identificar doenças para as quais há contraindicação absoluta para a dieta cetogênica.

- A** Aminoacidograma quantitativo
- B** Dosagem de ácidos orgânicos
- C** Sequenciamento do DNA mitocondrial
- D** Perfil de acilcarnitinas

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças metabólicas e triagem neonatal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 9

Assinale a alternativa correta sobre a hemocromatose hereditária:

- A** O tratamento com flebotomia é capaz de reverter o hipogonadismo e a artropatia, porém a doença cardíaca continua progredindo.
- B** Ferritina acima de 1000mg/dL em duas dosagens com 3 meses de intervalo, na ausência de doença hepática alcoólica, é suficiente indicar o teste terapêutico em locais sem acesso a genotipagem.
- C** O gene *HFE* está localizado próximo ao locus de HLA e a variante H63D é mais comum no mundo do que a variante C282Y.
- D** A doença tem padrão de herança autossômico dominante e autossômico recessivo, sendo que os casos com variante bialélica habitualmente iniciam sintomas mais precocemente que os com variante em um alelo.

Questão 10

Os neurotransmissores são substâncias que mediam as conexões entre os neurônios, mais especificamente nas sinapses. Podem ser divididos em aminoacidérgicos inibitórios e excitatórios, monoaminérgicos, purinérgicos e colinérgicos. Quanto aos erros inatos do metabolismo dessas substâncias, é correto afirmar:

- A** São causados por deficiências enzimáticas na síntese e degradação dessas substâncias, tendo padrão de herança autossômico recessivo.
- B** Cursam de modo geral com manifestações neurológicas como encefalopatia, epilepsia e distúrbios do movimento.
- C** Pela dificuldade dos fármacos em cruzar a barreira hematoencefálica, o tratamento tem pouca resposta clínica.
- D** Praticamente todos são passíveis de triagem neonatal através de espectrometria de massas em tandem no sangue em papel filtro.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças metabólicas e triagem neonatal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 11

Assinale a alternativa que contém uma das causas de aumento de fenilalanina no teste de triagem neonatal.

- A** Deficiência de síntese de biopterinas
- B** Deficiência de síntese de serina
- C** Deficiência do cofator de molibdênio
- D** Deficiência de piruvato carboxilase
- E** Deficiência de síntese do ácido lipóico

Questão 12

Menina de 30 dias de vida, filha de casal consanguíneo (primos em segundo grau), assintomática. Apresentou triagem neonatal alterada: aumento de glutarilcarnitina (C5DC) no perfil de acilcarnitinas em duas amostras. Foram solicitados novos exames bioquímicos confirmatórios, cujo resultado revelou:

- 1** Perfil de acilcarnitinas: aumento de glutarilcarnitina (C5DC) e da razão glutarilcarnitina/acetilcarnitina (C5DC/C2);
- 2** Dosagem de ácidos orgânicos na urina: aumento acentuado dos ácidos glutárico e 3-hidroxiglutárico;
- 3** Atividade da enzima glutaril-CoA desidrogenase em leucócitos: diminuição acentuada.

Sobre o caso é correto afirmar:

- A** O diagnóstico só poderá ser firmado a partir do resultado do sequenciamento do gene *GCDH*
- B** É recomendada dieta com restrição de lisina e triptofano e suplementação de L-carnitina
- C** Diante do resultado dos exames bioquímicos é possível estabelecer o diagnóstico de acidúria glutárica tipo II
- D** É recomendada dieta com restrição de leucina e suplementação de piridoxina

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças metabólicas e triagem neonatal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 13

O programa de triagem neonatal de uma cidade do interior encaminhou JBS, um recém nascido, para o hospital de referência para investigação complementar de fenilcetonúria. Qual dos seguintes testes deve ter sido utilizado para screening da condição?

- A** Espectrometria de massa em tandem (MS/MS)
- A** Cromatografia líquida de alta performance
- A** Teste genético molecular
- A** Dosagem de tripsina imunoreativa

Questão 14

Recém-nascido com 7 dias de vida apresentando desidratação e hiperglicemia durante a internação. Gestação sem intercorrências clínicas, mas as ultrassonografias obstétricas mostravam crescimento intrauterino restrito a partir de 35 semanas. RN nasceu com 38 semanas, por parto vaginal, pequeno para a idade gestacional. Não apresentava malformações ou dismorfias. Na investigação de hiperglicemia, não foi observado cetose em urina nem anticorpos anti-ilhota. O diagnóstico mais provável é:

- A** Deficiência de 21-hidroxilase
- B** Glicogenose tipo 3
- C** Diabetes neonatal transitória associada a 6q24
- D** Síndrome de Silver-Russel

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças metabólicas e triagem neonatal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 15

Qual a alternativa correta em relação à doença de Niemann Pick C (NPC)?

- A** A NPC é uma doença lisossomal rapidamente progressiva cujas principais manifestações são idade dependente.
- B** A forma infantil cursa com ascite fetal, mancha vermelho cereja e atresia biliar.
- C** A forma juvenil é caracterizada por anemia microcítica, esplenomegalia e dor óssea.
- D** Na idade adulta pode apresentar demência de início precoce e sintomas psiquiátricos resistentes ao tratamento.

Questão 16

Sobre o caso de uma garota de 11 anos com hepatoesplenomegalia e baixa estatura, assinale a alternativa que contém um diagnóstico seguido de justificativa correta.

- A** Doença de Niemann-Pick A/B, porque o acúmulo de esfingomielina em múltiplos sistemas, poupando ou não o sistema nervoso, pode ter impacto na estatura.
- B** Doença de Gaucher, porque a deficiência de beta-glicosidase, apesar de poupar os ossos, resulta no acúmulo de esfingolipídeos que impactam a estatura.
- C** Mucopolissacaridose tipo VI, porque o acúmulo progressivo de sulfato de queratan no tecido ósseo compromete o crescimento.
- D** Glicogenose tipo 1a, porque para além da hipoglicemia de repetição, a neutropenia associada cursa com infecções recorrentes que comprometem o crescimento.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças metabólicas e triagem neonatal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 17

Ao receber o resultado de um exame de triagem neonatal com dosagem de 17-OH-progesterona (17-OHP) alterada, é importante assegurar-se de algumas situações especiais. Sobre elas, assinale a alternativa correta.

- A** Crianças com baixo peso devem receber atenção especial porque são mais propensos a falsos negativos.
- B** Em crianças prematuras, os níveis de 17-OHP podem estar diminuídos, sem significar doença.
- C** Bebês pré-termo cujas mães fizeram corticoterapia em até 15 dias antes do parto podem resultar em falsos negativos.
- D** A transfusão sanguínea pode interferir na triagem de outras doenças, mas não interfere nas análises de 17-OHP.

Questão 18

Em relação ao manejo agudo dos erros inatos do metabolismo, é correto afirmar que:

- A** Vitamina B12 na forma cianocobalamina é indicada para pacientes com defeitos do metabolismo intracelular da cobalamina.
- B** O uso de insulina é contraindicado durante as crises agudas nas acidúrias orgânicas.
- C** A dieta isenta em proteína não deve ser mantida por mais do que 48 horas no tratamento das hiperamonemias.
- D** A dieta cetogênica está indicada para o tratamento da epilepsia associada a defeitos de beta-oxidação dos ácidos graxos
- E** A diálise é contraindicada na apresentação neonatal da doença da urina em xarope de bordo

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças metabólicas e triagem neonatal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 19

Lactente, sexo feminino, 60 dias de vida, encaminhado à Genética Médica para avaliação por baixo peso. Ela é o 2º filho de casal jovem e não consanguíneo, porém com óbito neonatal do irmão mais velho, aos 2 meses de vida, decorrente de pneumonia por *Pseudomonas aeruginosa*. Abaixo, está representado o teste de triagem neonatal que a probanda coletou com 72h após o início do aleitamento materno.

TESTE DE TRIAGEM NEONATAL BIOQUÍMICO

Paciente: RN de XXXXXXXXXX

Material: Sangue impregnado em papel filtro

Valor encontrado Valor de referência

Fenilalanina (Fluorimétrico) 1,6 mg/dL <4,0 mg/dL

TSH (Imunofluorimétrico) 1,2 mUI/mL Até 4,5 mUI/mL

17-hidroxi-progesterona (Imunoensaio enzimático) 3,9 ng/mL
>2,500Kg:< 15,3 ng/mL

1,499kg - 2,499Kg:< 26,3 ng/mL

<1,500Kg:<52,6 ng/ml

Tripsina imunorreativa (IRT) (Imunofluorimétrico) 84 ng/mL Até 70 ng/mL

Atividade enzimática da biotinidase (Imunoensaio enzimático)
158,49nmol/min/dL >60nmol/min/dL

Cromatografia líquida de alta resolução -HPLC HbFA Presença de HbF e HbA

Assinale a alternativa que indica o exame padrão-ouro indicado para a definição diagnóstica da probanda:

- A** Recoleta de novo papel filtro para dosagem da IRT
- B** Teste do suor
- C** Pesquisa da variante deltaF508
- D** Sequenciamento do gene *CFTR* nos genitores

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças metabólicas e triagem neonatal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 20

Paciente do sexo masculino, 32 anos, encaminhado à Genética Médica para avaliação por insuficiência renal crônica dialítica. Sua história patológica pregressa evidencia outras comorbidades, como fibrilação atrial, dores crônicas do tipo queimação nas extremidades, desencadeadas por episódios de calor e alteração do hábito intestinal, caracterizado por constipação crônica intercalada com episódios de diarreia. Referiu que sua mãe está em seguimento devido à miocardiopatia hipertrófica assimétrica e distúrbio de condução e que dois tios do lado materno têm doença renal crônica dialítica.

Assinale a alternativa que indica a investigação diagnóstica padrão-ouro para uma condição genética que explica o caso clínico acima.

- A** No sexo masculino é necessário demonstrar tanto a redução da dosagem enzimática em leucócitos quanto a presença de variante patogênica no gene associado ao quadro.
- B** No sexo feminino é necessário demonstrar tanto a redução da dosagem enzimática em plasma quanto a presença de variante patogênica no gene associado ao quadro.
- C** No sexo masculino é necessário apenas a detecção de uma variante patogênica no gene associado ao quadro.
- D** No sexo feminino é necessário apenas a detecção de uma variante patogênica no gene associado ao quadro.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças metabólicas e triagem neonatal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 21

Pré-escolar de 3 anos é encaminhada para investigação com história de desenvolvimento neuropsicomotor adequado para idade até os 2 anos e 6 meses, quando iniciou quadro de involução motora progressiva. Ao exame foi notada oftalmoplegia e hepatomegalia. O quadro clínico é sugestivo de qual doença de depósito lisossômico?

- A** Deficiência da esfingomielinase ácida tipo B
- B** Mucopolissacaridose tipo II
- C** Mucolipidose tipo III
- D** Doença de Gaucher tipo III

Questão 22

Menina de 1 ano de idade com quadro de hipotonia e elevação de CK. Realizou dosagem de atividade enzimática de alfa glicosidade ácida em sangue impregnado em papel filtro com resultado de atividade enzimática <10% do valor de referência para o ensaio. A respeito do tratamento desta paciente, é recomendação do PCDT da doença de Pompe:

- A** O tratamento com alfa-alglicosidade ácida deve ser iniciado o mais brevemente possível, visto que o diagnóstico de doença de Pompe está confirmado neste caso.
- B** Recomenda-se a dosagem de atividade de alfa-glicosidase ácida em leucócitos de sangue periférico, considerado método padrão-ouro para diagnóstico de doença de Pompe.
- C** A análise molecular do gene *GAA* é útil não só para aconselhamento genético, mas também como preditor de resposta a tratamento e risco de efeitos colaterais da TRE.
- D** Sem o teste de CRIM não é possível iniciar a TRE, visto que pacientes CRIM negativo irão desenvolver efeitos colaterais graves e devem realizar infusão dentro de UTIs.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças metabólicas e triagem neonatal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 23

Paciente feminina, 18 anos, com dificuldade no aprendizado, apresentou subluxação do cristalino aos 6 anos no olho direito e aos 7 anos no olho Esquerdo. Aos 17 anos foi internada por trombose semioclusiva acometendo os seios sagital superior, reto, transverso e sigmóides esquerdos. Nega uso de medicações. História perinatal sem intercorrências. História de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Pais são consanguíneos e nega outros casos na família.

- 1 Ao exame apresenta alta estatura, dolicoxenomia, escoliose, pectus excavatum.
- 2 Durante a investigação, realizou Homocisteína total: 330 (VR 5-15 $\mu\text{mol/L}$) e Metionina 226,6 (VR: 7-47 $\mu\text{mol/L}$). Repetida homocisteína total em segunda amostra com o valor de 325 $\mu\text{mol/L}$.

Sobre o diagnóstico mais provável é correto afirmar:

- A Tromboembolismo é a principal causa de morte precoce.
- B Os heterozigotos podem ser sintomáticos e apresentam risco de desenvolver homocistinúria clássica.
- C Indivíduos que respondem à piridoxina e que não conseguiram atingir o controle metabólico com dieta necessitam de suplementação com betaína.
- D Alta hipermetropia está presente, mesmo na ausência de ectopia lentis.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças metabólicas e triagem neonatal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 24

Lactente de 9 meses, com alimentação complementar, é encaminhado para investigação por ter apresentado dois episódios nos últimos 3 dias de hipoglicemia com jejum de 10 horas, associado a hiperlactícemia e ausência de corpos cetônicos urinários. Desenvolvimento neuropsicomotor adequado para a idade e presença de hepatomegalia. Considerando a principal hipótese diagnóstica, qual o exame a ser solicitado?

- A** A. Atividade da alfa glicosidase ácida
- B** B. Biópsia hepática
- C** C. Perfil de acilcarnitinas
- D** D. Insulina sérica e peptídeo C

Questão 25

Menino de 16 anos com nefrolitíase de repetição e diminuição da acuidade visual com retinopatia por depósitos ao fundo de olho. Radiografia e ultrassonografia mostraram cálculos renais bilaterais e hidronefrose obstrutiva. Apresenta creatinina sérica elevada, taxa de filtração glomerular de 42,1 mL/min/1,73m² (VR: > 90mL/min/1,73m²) e hematúria. Dosagem plasmática de potássio, cálcio e fosfatase alcalina dentro dos valores de referência. Ao exame notado lesões escurecidas nas extremidades dos dedos. **Qual o diagnóstico mais provável e tratamento indicado?**

- A** A. Hiperossalúria primária tipo 1, lumasirana sódica
- B** B. Tirosinemia tipo 1, nitisinona
- C** C. Cistinose nefropática, citrato de potássio
- D** D. Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X, burosumabe

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO



06

Doenças metabólicas e triagem neonatal

Respostas

Doenças metabólicas e triagem neonatal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 1

Resposta correta: C

Incorreta – Ainda não há terapia gênica aprovada para PIFC7 disponível.

Incorreta – Embora o suporte nutricional seja fundamental, o item menciona vitaminas hidrossolúveis, enquanto na colestase o problema principal é a absorção das vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K).

Correta – O uso do AUDC como parte do tratamento inicial é apropriado e justificado fisiologicamente (O ácido ursodesoxicólico oral (AUDC), um ácido biliar hidrofílico, pode substituir sais biliares hidrofóbicos tóxicos circulantes e estimular a secreção hepatobiliar de sais biliares para melhorar o fluxo biliar).

Incorreta – A derivação biliar externa parcial, quando indicada, é uma alternativa pré-transplante para casos graves e refratários, não após falha do transplante.

Questão 2

Resposta correta: C

A deficiência de biotinidase é uma distúrbio metabólico hereditário associado a complicações significativas do neurodesenvolvimento caso não seja identificado e tratado precocemente. O seu diagnóstico definitivo é por meio de dosagem enzimática quantitativa em plasma. A dosagem enzimática qualitativa é considerada uma triagem, independente da fonte, e o sequenciamento gênico não é utilizado rotineiramente pela dificuldade da relação genótipo-fenótipo.

Questão 3

Resposta correta: A

O caso clínico descreve uma forma típica de paciente com mucopolissacaridose com comprometimento neurológico. O candidato deve reconhecer que o heparan e dermatan sulfato são os dois tipos de GAGs que prima-

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças metabólicas e triagem neonatal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

riamente acumulam no meio intra e extracelular, sendo o heparan sulfato o reconhecidamente associado ao comprometimento do sistema nervoso central, já que participa de vias de sinalização celular.

Questão 4

Resposta correta: C

- a) Correta. A variante Duarte (DG) pode levar a atividade reduzida da GALT e ser identificada na triagem, embora geralmente não cause sintomas clínicos.
- b) Correta. Condições de coleta inadequadas, como uso de EDTA ou calor excessivo, afetam a estabilidade da enzima e levam a resultados falso-positivos.
- c) Incorreta. A deficiência de G6PD não causa aumento da atividade da enzima GALT; ao contrário, pode interferir na análise enzimática e simular atividade reduzida, levando a falsos positivos, não negativos.
- d) Correta. Shunts portossistêmicos congênitos podem elevar galactose no sangue independentemente da atividade da GALT, levando a um falso-positivo.

Questão 5

Resposta correta: B

O paciente apresentado tem um quadro grave de doença de Gaucher tipo 1 (critérios para gravidade: estatura abaixo de -2 desvios padrão e esplenomegalia maciça) e foi inicialmente tratado com a dose correta, de 60 U/Kg/quinzena. O PCDT estabelece metas terapêuticas após um ano, e o paciente apresentou falha terapêutica. O paciente não tem indicação da terapia de inibição de substrato pela faixa etária e porque seu quadro é grave. A esplenectomia está proscria como tratamento para doença de Gaucher.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças metabólicas e triagem neonatal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 6

Resposta correta: D

A alternativa D está correta. A consanguinidade parental aumenta o risco de o recém-nascido nascer com uma doença autossômica recessiva, mas **não altera ou interfere nos parâmetros analíticos e nos resultados bioquímicos** do teste de triagem laboratorial em si. Análise das demais alternativas:

- a) Condições maternas (ex: mães com deficiência de vitamina B12 ou fenilcetonúria materna) alteram os níveis de metabólitos no sangue do bebê, gerando falsos positivos.
- b) Tratamentos no RN (como transfusões de sangue, uso de corticosteroides ou nutrição parenteral total) alteram drasticamente os resultados, exigindo novas coletas.
- c) Fatores de coleta (tempo de secagem do papel filtro, idade do RN em horas no momento da coleta, contaminação) interferem diretamente na qualidade da amostra e na fidedignidade dos valores.

Questão 7

Resposta correta: A

Quadro clínico sugestivo de deficiência da lipase ácida lisossômica, que é um dos diagnósticos diferenciais junto com a doença de Gaucher e deficiência da esfingomielinase ácida dos casos de hepatoesplenomegalia. Embora o heredograma possa sugerir um padrão de herança autossômica dominante ou ligado ao X, a paciente 5 é homozigota recessiva e teve dois parceiros que eram heterozigotos para variante patogênica no gene *LIPA*.

Questão 8

Resposta correta: D

A dieta cetogênica foi desenvolvida para mimetizar, em nosso organismo, os efeitos bioquímicos do jejum, mantendo um estado de anabolismo.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças metabólicas e triagem neonatal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Dentre as suas principais indicações está o tratamento para o controle das crises epiléticas associadas a algumas condições, dentre elas síndromes genéticas, como a síndrome de Angelman, esclerose tuberosa, síndrome de Rett e alguns erros inatos do metabolismo, porém existem outras doenças genético-metabólicas na qual há contraindicação absoluta para essa terapia. A contraindicação formal incluiu os defeitos de beta-oxidação de ácidos graxos, cujo diagnóstico laboratorial é realizado pelo perfil de acil-carnitinas.

Questão 9

Resposta correta: C

O tratamento é capaz de reverter a doença cardíaca, mas não tem efeito na Artropatia ou no hipogonadismo. O principal exame para suspeita é a dosagem de transferrina.

Questão 10

Resposta correta: B

Existem formas ligadas ao X (def. de MAO) e AD (receptor de GABA, hiper-recplexia, distonia dopa-responsiva...)

CERTA

Existem exceções: distonia dopa-responsiva o tratamento é excelente

Maioria não tem biomarcadores em sangue e assim não alteram analitos no sangue em papel filtro

Questão 11

Resposta correta: A

A alternativa correta é a letra a. Defeitos genéticos nas enzimas de síntese de biopterinas resultam em deficiência de BH4, o que compromete a atividade da fenilalanina hidroxilase, mesmo que a enzima em si esteja

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças metabólicas e triagem neonatal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

estruturalmente normal. Isso leva ao acúmulo de fenilalanina no sangue, potencialmente detectável na triagem neonatal. Análise das alternativas incorretas:

b) Deficiência de síntese de serina. Causa redução de serina e não interfere no metabolismo da fenilalanina.

c) Deficiência do cofator de molibdênio: Afeta enzimas dependentes de molibdênio (sulfito oxidase, xantina oxidase), não a fenilalanina hidroxilase

d) Deficiência de piruvato carboxilase: Causa acidose láctica e hipoglicemia, não hiperfenilalaninemia.

e) Deficiência de síntese do ácido lipóico: Afeta a atividade do sistema de clivagem da glicina e em complexos multienzimáticos envolvidos na descarboxilação oxidativa de alfa-cetoácidos (como a enzima piruvato desidrogenase), mas não interfere na atividade da fenilalanina hidroxilase.

Questão 12

Resposta correta: B

O caso apresenta achados diagnósticos de acidúria glutárica tipo I: elevação de glutarilcarnitina na triagem neonatal, aumento acentuado de ácidos glutárico e 3-hidroxi glutárico na urina, e deficiência enzimática de glutaril-CoA desidrogenase confirmada em leucócitos. A acidúria glutárica tipo I é causada por deficiência da glutaril-CoA desidrogenase, enzima envolvida no catabolismo de lisina, hidroxilisina e triptofano. O diagnóstico pode ser estabelecido pelos achados bioquímicos característicos, sem necessidade obrigatória de confirmação genética molecular. O tratamento metabólico deve ser iniciado imediatamente e consiste em dieta com restrição de lisina (e triptofano), suplementação de L-carnitina e tratamento de emergência intensificado durante episódios catabólicos.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças metabólicas e triagem neonatal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 13

Resposta correta: A

A alternativa **A** está correta. Atualmente, a fenilcetonúria é rastreada por **espectrometria de massa em tandem (MS/MS)**, técnica capaz de identificar simultaneamente diversas doenças metabólicas por meio da análise de aminoácidos e acilcarnitinas em sangue seco. Análise das demais alternativas:

B) Incorreta. Não corresponde ao método empregado na triagem neonatal rotineira.

C) Incorreta. Testes moleculares não são utilizados para rastreamento populacional.

D) Incorreta. A dosagem de tripsina imunorreativa é utilizada para fibrose cística.

Questão 14

Resposta correta: C

As outras condições não causam hiperglicemia

Questão 15

Resposta correta: D

A NPC é uma doença lentamente progressiva. A forma infantil pode cursar com ascite fetal ou doença hepática neonatal, particularmente quando esta última é acompanhada por icterícia prolongada e infiltrados pulmonares. A forma juvenil costuma apresentar quadro neurológico. Na idade adulta, os pacientes podem apresentar demência de início precoce e sintomas psiquiátricos resistentes ao tratamento.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças metabólicas e triagem neonatal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 16

Resposta correta: A

A hepatoesplenomegalia é um achado frequente em doenças de depósito lisossômico e todas as alternativas incluem diagnósticos diferenciais possíveis para um caso de hepatoesplenomegalia e baixa estatura. No entanto, há acometimento ósseo na doença de Gaucher, o acúmulo de sulfato de queratan é característico da MPS IV e a neutropenia está presente na GSD 1b.

Questão 17

Resposta correta: C

Crianças prematuras, com baixo peso ou que passaram por estresse perinatal estão mais propensas à elevação de 17-OHP, portanto, a falsos positivos. A transfusão também interfere na triagem para hiperplasia adrenal congênita. Corticoterapia em até 15 dias do parto por resultar em teste do pezinho falso negativo.

Questão 18

Resposta correta: C

A alternativa correta é a letra c. No manejo agudo da hiperamonemia associada a erros inatos do metabolismo, a restrição proteica inicial é fundamental para reduzir a produção de resíduos nitrogenados. No entanto, a eliminação completa de proteínas da dieta não deve exceder 24 horas, e a restrição prolongada (>48 horas) deve ser evitada. A depleção de aminoácidos essenciais resulta em catabolismo proteico e liberação de nitrogênio, agravando paradoxalmente a hiperamonemia. Análise das alternativas incorretas:

a) Para defeitos do metabolismo intracelular da cobalamina, a forma hidroxocobalamina é preferível à cianocobalamina. A hidroxocobalamina é mais eficaz porque pode ser convertida diretamente nas formas ativas (metilcobalamina e adenosilcobalamina) necessárias para as reações enzimáticas intracelulares.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças metabólicas e triagem neonatal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

b) O uso de insulina não é contraindicado durante crises agudas nas acidúrias orgânicas. Pelo contrário, a administração de solução hipercalórica livre de proteínas com insulina é recomendada para aumentar o anabolismo e reverter o estado catabólico.

d) A dieta cetogênica é absolutamente contraindicada em defeitos de beta-oxidação dos ácidos graxos. A dieta cetogênica depende da oxidação de ácidos graxos para produzir corpos cetônicos.

e) A diálise é um tratamento essencial e potencialmente salvador de vidas para neonatos com doença da urina em xarope de bordo grave em descompensação metabólica aguda.

Questão 19

Resposta correta: B

O caso acima descreve paciente com teste de triagem neonatal alterado para fibrose cística. Para definição diagnóstica é necessário que ela realize teste confirmatório, considerado padrão-ouro, por meio da dosagem de cloretos no suor “Teste de Suor”. A análise do IRT só deve ser realizada em amostras colhidas com até 30 dias de vida do RN, pois após esse período, os resultados não são confiáveis como testes de triagem. A pesquisa de variante patogênica em CFTR não é padrão-ouro, já que mais de mil variantes patogênicas foram descritas neste gene. O teste de portador é importante para aconselhamento genético dos genitores.

Questão 20

Resposta correta: D

A rotina diagnóstica padrão-ouro na Doença de Fabry depende do sexo do probando. No sexo masculino é necessário demonstrar apenas a redução drástica da atividade enzimática da GLA em leucócitos. Já no sexo feminino, o diagnóstico é apenas molecular, com a identificação de uma variante patogênica no gene *GLA*.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças metabólicas e triagem neonatal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 21

Resposta correta: D

Feedback: O achado de involução do DNPM associado à oftalmoplegia devem ser um sinal de alerta para o diagnóstico de doença de Niemann-Pick A, Doença de Niemann-Pick C e Doença de Gaucher tipo II e III. As alternativas A, B e C mostram doenças que têm comprometimento neurológico, mas que não cursam com oftalmoplegia.

Questão 22

Resposta correta: letra C

De acordo com o PCDT de doença de Pompe, o teste enzimático em cultura de fibroblastos é padrão-ouro, sendo possível usar outro método como a dosagem em leucócitos para a confirmação de diagnóstico. O teste genético nem sempre precisa ser feito, mas auxilia a estabelecer prognóstico. Na prática, é o teste molecular que auxilia a predição de pacientes que irão desenvolver reação imunológica grave ao tratamento e o teste de CRIM é usado em centros específicos de pesquisa.

Questão 23

Resposta correta: A

O quadro clínico é altamente sugestivo de Homocistinúria clássica, um erro inato do metabolismo de herança autossômica recessiva causado pela deficiência da enzima cistationina β -sintase (CBS). A alteração ocular característica é a ectopia lentis, geralmente acompanhada de miopia elevada. As complicações tromboembólicas representam a principal causa de morbidade e morte precoce na homocistinúria clássica.

A betaína é indicada principalmente quando o controle metabólico não é alcançado apenas com piridoxina, dieta e fórmula metabólica, especialmente em pacientes parcialmente responsivos ou não responsivos.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças metabólicas e triagem neonatal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 24

Resposta correta: C

Feedback: Lactente que apresenta hipoglicemia no jejum prolongado, depois que os mecanismos fisiológicos compensatórios da glicogenólise e neoglicogênese foram utilizados, associado a hiperlactemia e ausência de corpos cetônicos sugere o diagnóstico de defeitos da beta-oxidação de ácidos graxos, e o exame inicial para sua investigação é o perfil de acilcarnitinas. A alternativa A está incorreta, pois é para investigar doença de Pompe, que não apresenta hipoglicemia nem hepatomegalia. Alternativa B está incorreta, pois a biópsia hepática pode auxiliar no diagnóstico de glicogenose I e III, mas nesses diagnósticos a hipoglicemia é mais precoce. A alternativa D está incorreta, pois são exames para investigação de insulinoma ou nesidioblastose, que são causas endocrinológicas de hipoglicemia, mas esta aparece com jejum muito curto.

Questão 25

Resposta correta: A

O quadro clínico descrito é altamente sugestivo de hiperoxalúria primária tipo 1, erro inato do metabolismo causado por deficiência da enzima alanina-glioxilato aminotransferase, codificada pelo gene *AGXT*. A doença caracteriza-se por produção excessiva de oxalato pelo fígado, levando ao desenvolvimento progressivo de nefrolitíase, nefrocalcinose e insuficiência renal crônica.

A recorrência de cálculos renais desde a infância ou adolescência deve sempre levantar suspeita de causas metabólicas hereditárias. Neste caso, a presença concomitante de insuficiência renal progressiva e alterações oftalmológicas secundárias ao depósito sistêmico de cristais de oxalato sugere evolução para oxalose sistêmica, complicação observada nos estágios avançados da doença. A identificação de depósitos cristalinos em retina, vasos sanguíneos, ossos, pele e outros tecidos ocorre especialmente após deterioração significativa da função renal, quando a capacidade de

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças metabólicas e triagem neonatal

[CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS](#)

excreção do oxalato torna-se insuficiente. A associação entre nefrolitíase recorrente, comprometimento renal e manifestações extra-renais constitui uma pista diagnóstica clássica.

Nos últimos anos, a introdução da lumasirana modificou significativamente o tratamento da doença. Trata-se de uma terapia baseada em RNA de interferência (RNAi) que reduz a produção hepática de oxalato ao inibir a expressão da glicolato oxidase. Os estudos clínicos demonstraram redução expressiva dos níveis urinários e plasmáticos de oxalato, retardando a progressão da doença e reduzindo a formação de cálculos.

A cistinose caracteriza-se por síndrome de Fanconi e depósitos cristalinos corneanos; a tirosinemia tipo 1 apresenta comprometimento hepático importante; e o raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X cursa predominantemente com alterações esqueléticas decorrentes da perda renal de fosfato.

[CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO](#)



07

Reprodução humana e medicina fetal

Questões

Reprodução humana e medicina fetal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 1

Casal jovem e não consanguíneo vem para consulta de aconselhamento genético pré-natal após identificação de intestino hiperecogênico na ultrassonografia de segundo trimestre (morfológico). Não foram relatados outros achados. Qual das alternativas abaixo é um diagnóstico plausível para este caso?

- A** Fibrose cística
- B** Atresia de esôfago
- C** Neurofibromatose tipo 1
- D** Síndrome Cornelia de Lange

Questão 2

Em avaliação pré-natal, gestante apresenta elevação da alfa-fetoproteína. Qual das alternativas abaixo representa uma possível justificativa.

- A** Teratoma sacrococcígeo
- B** Rim multicístico
- C** Defeito de septo atrioventricular
- D** Agenesia de polegar

Questão 3

Gestante de 18 semanas realizou USG com 12 semanas que “levantou suspeita” de malformação de Chiari II associada à mielomeningocele lombossacra. O obstetra solicitou novo exame com urgência para confirmar o diagnóstico, devido à possibilidade de cirurgia intra-útero no serviço onde é acompanhada, visando melhor desfecho neonatal. Qual a idade gestacional em que a cirurgia fetal pode ser realizada?

- A** 29 a 32 semanas
- B** 33 a 36 semanas
- C** 12 a 18 semanas
- D** 19 a 26 semanas

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Reprodução humana e medicina fetal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 4

Paciente encaminhada por cariótipo 45,X [30]/46,X,+mar [20]. Realizou CGH array para avaliação do marcador cujo resultado demonstrou uma CNV patogênica, do tipo deleção, de 70Mb envolvendo a região Xq26.2–q28.

Assinale a alternativa que indica a principal manifestação clínica associada ao resultado do exame.

- A** Baixa estatura
- B** Deformidade de Madelung
- C** Deficiência intelectual
- D** Falência ovariana precoce

Questão 5

Casal não consanguíneo busca atendimento e orientação por infertilidade masculina. O homem tem 42 anos e oligospermia grave sem causa definida mesmo após a extensa investigação por urologista e por geneticista e a mulher tem 42 anos. Não tem casos de síndromes ou malformações na família. Desejam realizar fertilização in vitro (FIV) para constituição da prole. Sobre o caso é correto afirmar que:

- A** O casal deverá ser orientado que a FIV aumenta em 3 vezes o risco de defeitos congênitos em relação a casais que constituem prole de forma natural.
- B** O teste pré-implantação para anomalias cromossômicas deverá ser recomendado pela idade materna e, neste caso, a técnica de injeção intracitoplasmática de espermatozoide deve ser usada.
- C** O casal deverá ser comunicado que sem identificar a causa específica da oligospermia, a FIV só é opção com doador de espermatozoide.
- D** Deverá ser comunicado ao casal, que a biópsia do embrião, caso desejem diagnóstico pré-implantação, aumenta o risco de defeitos congênitos e de baixo peso ao nascer.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Reprodução humana e medicina fetal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 6

Mulher, 29 anos, vem para aconselhamento genético após diagnóstico familiar de síndrome de X-frágil. O exame molecular realizado mostra que ela tem 120 repetições no gene *FMR1*. Qual a probabilidade de expansão para mutação completa na prole desta mulher?

- A** 20%
- B** 40%
- C** 80%
- D** 100%

Questão 7

Casal consanguíneo, ela com 28 anos e ele com 30 anos, e saudável, comparece a consulta para aconselhamento genético devido a desejo reprodutivo. São primos em primeiro grau. Não há dados relevantes do ponto de vista genético na história familiar. Após aconselhamento genético pré-teste, foi realizado painel NGS para doenças recessivas e ligadas ao X. O painel NGS evidenciou:

Ele: Presença de variante em heterozigose no gene *GBA1*, classificada como patogênica, associada a doença de Gaucher.

GBA1:c.1448T>C; p.Leu483Pro

Ela: Presença de variantes em heterozigose no gene *PAH*, em cis, classificadas como patogênicas, associadas a fenilcetonúria.

PAH:c.1222C>T;p.Arg408Trp

PAH:c.194T>C;p.Ile65Thr

Diante do exposto, podemos afirmar que:

- A** O casal tem 25% de chance de ter um filho com a doença de Gaucher
- B** O casal tem 25% de chance de ter um filho com fenilcetonúria
- C** Ela é afetada por fenilcetonúria e deve ser encaminhada imediatamente para tratamento metabólico
- D** Não há indicação de realização de PGT-M

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Reprodução humana e medicina fetal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 8

Mulher de 32 anos, G2P1A0, atualmente com 10 semanas de idade gestacional, com história de filho anterior com aneuploidia cromossômica *de novo*. Considerando o risco desta gestação, qual o procedimento pré-natal está indicado neste momento?

- A** Biópsia de vilo coriônico
- B** Amniocentese
- C** Dosagem de estriol não conjugado e inibina A no plasma materno
- D** Determinação do sexo fetal

Questão 9

Sobre as microdeleções da região AZF (Azoospermia Factor) no cromossomo Y assinale a alternativa correta:

- A** Deleções na subregião AZFc geralmente resultam em azoospermia completa e ausência permanente de espermatogênese, sem possibilidade de recuperação espermática.
- B** A análise diagnóstica padrão envolve sequenciamento do cromossomo Y completo, dado que deleções na região AZF frequentemente envolvem variações nucleotídicas simples fora dos loci STS.
- C** Indivíduos com deleções completas em AZFa ou AZFb apresentam geralmente ausência de espermatogônias e falha testicular irreversível, tornando a extração de espermatozoides do testículo (TESE) ineficaz.
- D** A presença de uma microdeleção AZFc em um indivíduo com espermatozoides viáveis não é transmissível aos descendentes por técnicas de reprodução assistida.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Reprodução humana e medicina fetal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 10

Sobre o aconselhamento genético de uma mulher de 26 anos, assintomática, que apresenta o seguinte resultado no teste molecular para doença de Huntington:

Gene analisado:
HTT (NM_001388492.1)

RESULTADO: PRESENÇA DE ALELOS COM 17 E 28 REPETIÇÕES CAG.

Podemos afirmar:

- A** A paciente apresenta uma faixa de repetições intermediária, com risco mínimo para manifestação clínica, mas risco elevado de expansão nas gerações futuras.
- B** A paciente não irá desenvolver a doença de Huntington, pois o alelo com ≥ 40 repetições precisa ser herdado por via paterna para expressar o fenótipo.
- C** A paciente possui uma variante com penetrância reduzida, sendo possível que permaneça assintomática por toda a vida.
- D** A paciente apresenta um alelo com penetrância completa, portanto tem risco muito elevado de desenvolver a doença de Huntington ao longo da vida, mesmo estando assintomática atualmente.

Questão 11

Casal saudável, jovem e não consanguíneo veio para consulta com 20 semanas de gestação. Tem história de exposição a vírus Zika na 8ª semana de gestação. Assinale a alternativa que identifica um risco para o feto associado à exposição materna.

- A** atresia de esôfago com fístula traqueo-esofágica
- B** microcefalia
- C** polidactilia pré-axial
- D** genitália ambígua

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Reprodução humana e medicina fetal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 12

A idade materna avançada tem sido um dos grandes fatores de risco para problemas reprodutivos na atualidade. Acerca do tema é possível afirmar:

- A** Embriões cromossomicamente anormais têm a mesma taxa de implantação do que embriões euploides
- B** O risco de perda precoce da gravidez em uma mulher de 40 anos é de 50-60%, independente do cariótipo do conceito
- C** O avanço da idade materna diminui o risco de mutação *de novo* quando comparado com a idade paterna
- D** A não disjunção na meiose I é o principal fator dependente da idade e envolve as trissomias autossômicas

Questão 13

Casal foi encaminhado da Ginecologia para avaliação por infertilidade conjugal. A investigação ginecológica da consulente identificou apenas características sugestivas de síndrome dos ovários policísticos, enquanto seu esposo trazia os seguintes exames complementares: Espermograma com volume seminal reduzido, pH de 6,9 e azoospermia; Dosagens hormonais: Testosterona total = 480 ng/dL (VR: 166-877); Prolactina = 10 ng/mL (VR: 2,1-17,7); FSH = 6,8 mUI/mL (VR: 1,6-8,0); LH = 3,4 mUI/mL (VR 1,5-9,3); cariótipo 46,XY [20] e ultrassom de vias urinárias normal. Você realizou exame físico do consulente e observou genitália masculina típica, com testículos palpáveis de 20cm³ bilateralmente.

Assinale a alternativa que indica um exame genético essencial para a investigação do probando.

- A** Cariótipo com exclusão de mosaicismos
- B** PCR multiplex para as regiões de AZF
- C** Sequenciamento do gene *CFTR*
- D** Painel de gênico para hipogonadismo hipogonadotrófico

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Reprodução humana e medicina fetal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 14

Abortos recorrentes tem impacto psicossocial e sua investigação é fundamental para melhor orientação reprodutiva no processo de aconselhamento genético. Acerca deste tema, é possível dizer:

- A** Histórico de natimorto, morte neonatal ou anomalia congênita são pouco sugestivas de condições genéticas associadas
- B** Se o cariótipo do aborto for uma trissomia livre, a chance de uma próxima gravidez bem-sucedida é maior do que se o aborto for euplóide
- C** 25 a 30% de todas as gestações terminam em perda fetal, mas essa taxa aumenta com o aumento da idade gestacional.
- D** Diante de alterações cromossômicas no material do aborto, o estudo no casal faz-se desnecessário, pois são casos isolados.

Questão 15

Uma paciente de 50 anos de idade vai a consulta de aconselhamento genético com médico geneticista devido a diagnóstico recente de Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). Trata-se de paciente hígida até os 48 anos de idade, quando iniciou fraqueza muscular progressiva. Após avaliação clínica e eletroneuromiográfica pelo neurologista, foi estabelecido o diagnóstico de ELA. Não há dados relevantes do ponto de vista genético na história familiar. Sobre o aconselhamento genético para essa paciente, é correto afirmar que:

- A** Cerca de 30% dos casos de ELA ocorrem em indivíduos sem histórico familiar e 70% dos casos são familiares.
- B** A ELA monogênica é uma condição autossômica dominante com penetrância de 100% aos 60 anos.
- C** A ELA monogênica pode ser herdada de forma autossômica dominante, autossômica recessiva ou ligada ao X.
- D** O histórico familiar positivo para outros casos de ELA nos permite definir a condição como ELA monogênica.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Reprodução humana e medicina fetal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 16

Casal consanguíneo heterossexual vem para aconselhamento genético pré-natal. Foi indicado realização de painel NGS para doenças recessivas e ligadas ao X. O laudo NGS do homem não evidenciou variantes patogênicas. O laudo do painel NGS da mulher encontra-se a seguir.

Gene	AR
Condição clínica	Atrofia muscular bulbo espinhal (doença de Kennedy) [OMIM: 313200]; Insensibilidade a andrógenos [OMIM: 300068] e fenótipos associados
Herança	ligada ao cromossomo X
Posição cromossômica	chrX:66.765.463
Variante	NM_000044.6: c.475G>A: p.(Ala159Thr)
Zigossidade	heterozigose (62,5%)
Classificação	provavelmente patogênica (evidências ACMG: PM2,PP2,PP3,PS4)

Qual das alternativas está **correta**?

- A** Deve-se indicar FIV com PGT-M para seleção de embriões sem a mutação no gene AR pelo risco dos filhos 46,XY apresentarem atrofia muscular bulbo espinhal ou insensibilidade androgênica.
- B** Deve-se indicar FIV com PGT-A para sexagem e seleção de embriões 46,XX a fim de evitar distúrbios de diferenciação sexual na prole.
- C** Deve-se repetir o painel na mulher utilizando outro tecido pois a taxa de zigossidade indica possível mosaicismo do cromossomo X.
- D** Não é indicado diagnóstico pré-implantacional para o casal pela ausência de mutações no gene AR no homem.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Reprodução humana e medicina fetal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 17

Gestante de 36 anos, G2P1A0, realizou ultrassom morfológico do segundo trimestre que evidenciou polidrâmnio e feto com percentis de peso e comprimento no p90, além de espessamento da prega nasal, higroma cístico, ventriculomegalia, hérnia diafragmática e malformação cardíaca, que sugeria tetralogia de Fallot. Casal decidiu por realizar exame invasivo (amniocentese) que identificou um marcador cromossômico em mosaico no exame citogenético.

Assinale a alternativa que indica a principal hipótese associada ao quadro clínico.

- A** Isocromossomo de 12p
- B** Tetrassomia de 9p
- C** Trissomia do cromossomo 8
- D** Isocromossomo de Xq

Questão 18

Mulher de 21 anos vem em consulta ambulatorial para investigação de amenorreia primária e hipogonadismo hipergonadotrófico. Apresenta cariótipo 46,X,i(X)(q10)[15]/47,X,i(X)(q10)+mar[5]. O PCR confirma que o marcador deriva do cromossomo Y. Sobre o caso, é **correto** afirmar:

- A** É indicada terapia de reposição hormonal, utilizando estrogênio e progesterona, com benefício em reduzir o risco cardiovascular.
- A** É indicado gonadectomia bilateral apenas se biópsia gonadal evidenciar presença de distúrbio de diferenciação sexual ovotesticular.
- A** Obesidade, diabetes tipo 2 e aumento do risco para o câncer de mama estão entre as comorbidades de maior incidência se comparada a população em geral.
- A** É indicado, neste momento, a realização de hemoglobina glicada, TSH, T4 livre, ultrassonografia renal, lipidograma, colonoscopia e endoscopia digestiva alta.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Reprodução humana e medicina fetal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 19

Paciente do sexo masculino procura atendimento por infertilidade conjugal. Traz os seguintes exames: FSH = 0,05 Mui/MI (VR: 1,6-8,0); LH = 0,03 Mui/MI (VR 1,5-9,3); Testosterona total = 120 ng/DI (VR: 166-877); Prolactina = 10 ng/MI (VR: 2,1-17,7); TSH = 2,2 Um/L (VR: 0,4-4,5). Espermograma: volume: 1MI (VR $\geq 1,5$ MI); Concentração: 10×10^6 sptz/MI (VR $\geq 15 \times 10^6$); motilidade progressiva: 40% (VR ≥ 32) e morfologia 6% (VR $\geq 4\%$ de formas normais). Assinale a alternativa com a principal hipótese diagnóstica.

- A** Síndrome de Klinefelter
- B** Distúrbio da diferenciação do sexo 46,XX testicular
- C** Forma branda de fibrose cística
- D** Hipogonadismo hipogonadotrófico congênito

Questão 20

Você recebe uma recém-nascida com dismorfias para avaliação. A mãe refere que no exame morfológico do primeiro trimestre foi verificado aumento da translucência nuchal, razão pela qual foi realizado um exame pré-natal não invasivo com pesquisa dos 24 cromossomos que resultou normal. Com relação ao caso, assinale a alternativa correta.

- A** O exame pré-natal não invasivo possui sensibilidade baixa, por isso a síndrome de Down ainda é a principal hipótese diagnóstica.
- B** O teste incluindo todos os cromossomos pode ter reduzido a sensibilidade para os cinco mais comumente alterados, justificando o resultado normal.
- C** A recém-nascida em questão deve tratar-se de um caso de síndrome de Turner em mosaico que não se pode detectar pelo método utilizado.
- D** É preciso considerar uma causa monogênica para este caso, como a síndrome de Noonan, Cornelia de Lange ou Robinow.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Reprodução humana e medicina fetal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 21

Assinale a alternativa correta sobre possíveis causas associadas à infertilidade:

- A** Pacientes com azoospermia não obstrutiva devem realizar de rotina exame citogenético, de preferência com exclusão de mosaicismo, e pesquisa de microdeleções na região AZF em Yp11.2.
- B** Pacientes com síndrome de Mayer-Rokitanski-Kuster-Houser do tipo 2 são estéreis, uma vez que apresentam disgenesia gonadal.
- C** Cerca de 10% das pacientes com síndrome de Turner, com cariótipo 46,X,i(X)(q10;q10) [50] podem apresentar menarca espontânea e, 1% dessas pacientes, podem inclusive engravidar de forma natural.
- D** Um painel de genes para a investigação de azoospermia não obstrutiva não é viável, já que a presença de variantes patogênicas de ponto está geralmente associada à azoospermia obstrutiva.
- E** A pesquisa de alterações submicroscópicas envolvendo o braço longo do cromossomo X é importante nos casos de mulheres com falência ovariana precoce não sindrômica.

Questão 22

Gestante, 32 anos, 26 semanas de idade gestacional, é encaminhada ao ambulatório de Genética/Medicina-fetal por ultrassom morfológico demonstrar feto com cordão umbilical curto, associado a amplo defeito de fechamento da parede abdominal, cifoescoliose acentuada e genitália não definida.

Assinale a alternativa com a principal hipótese diagnóstica.

- A** Pentalogia de Cantrell
- B** Anomalia de Body-stalk
- C** Sequência de sirenomelia
- D** Sequência de extrofia de cloaca

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Reprodução humana e medicina fetal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 23

Um casal é encaminhado para geneticista clínico para investigação de infertilidade. A esposa tem 36 anos e já foi extensivamente investigada pelo seu ginecologista. Seu marido realizou espermograma que evidenciou criptozoospermia (presença de raros espermatozoides no ejaculado). Sua avaliação clínica observou testículos com volume reduzidos, cerca de 5mL bilateralmente, além de testosterona normal, mas no limite inferior e gonadotrofinas discretamente elevadas. Assinale a alternativa que indica a rotina diagnóstica correta para esse paciente:

- A** Biópsia testicular para diferenciação entre a azoospermia obstrutiva da azoospermia não obstrutiva.
- B** Sequenciamento dos genes *CFTR* e *ADGRG2* para investigação de agenesia bilateral de vasos deferentes.
- C** Painel gênico para investigação de hipogonadismo hipogonadotrófico congênito não síndrômico.
- D** Cariótipo com exclusão de mosaicismo e PCR multiplex para regiões de AZF para investigação de azoospermia não obstrutiva.
- E** Sequenciamento completo do exoma para a investigação das principais causas de criptozoospermia.

Questão 24

Um especialista em medicina fetal entra em contato com você após resultado de exame citogenético a partir de biópsia de vilosidade coriônica que evidenciou feto 47,XY,+13/46,XY. A gestante está com 14 semanas de idade gestacional. Assinale a melhor conduta para complementação diagnóstica.

- A** Teste pré-natal não invasivo (NIPT).
- B** Cariótipo a partir de amniocentese.
- C** Teste de SNP-array a partir do material coletado da biópsia de vilo.
- D** Sequenciamento completo do exoma a partir de cordocentese.
- E** Ultrassom obstétrico morfológico do 2º trimestre.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Reprodução humana e medicina fetal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 25

Casal não consanguíneo procura atendimento genético devido a abortamentos de repetição. Mulher tem 39 anos, é G3P0A3. Homem tem 38 anos, não tem filhos frutos de relacionamentos anteriores. Ambos são saudáveis. Os estudos cromossômicos do casal evidenciaram: cariótipo masculino normal (46,XY) e cariótipo feminino com mosaicismos de baixo grau envolvendo o cromossomo X (46,XX[27]/45,X[2]/47,XXX[1]). Assinale a opção CORRETA:

- A** *Pelo menos dois fatores estão implicados em abortos recorrentes em mulheres com mosaicismos do cromossomo X: baixa reserva ovariana e anomalias uterinas.*
- B** *Há evidências de que o teste genético pré-implantacional para aneuploidias (PGT-A) aumente a taxa de gravidez em pacientes com mosaicismos de baixo grau envolvendo o cromossomo X e abortamentos de repetição.*
- C** *É usual que pacientes com mosaicismos de baixo grau envolvendo o cromossomo X apresentem características clínicas de síndrome de Turner.*
- D** *Mosaicismos envolvendo o cromossomo X em mulheres é um fenômeno relacionado à idade, não relacionado a questões reprodutivas, como abortos recorrentes. Portanto, não é necessária qualquer investigação complementar para o casal citado.*
- E** *O casal deve ser orientado que, caso ocorra novo abortamento, a análise do material de aborto deverá ser feita por meio de NGS (Next Generation Sequencing).*

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Questão 26

Casal jovem e não consanguíneo vem para avaliação durante a gestação por história de translucência nucal alterada e encefalocele identificada na ultrassonografia com 15 semanas de gestação. Na história familiar, referem que um primo de segundo grau da mãe tem diagnóstico de síndrome de Down. Pelo antecedente familiar, estão preocupados com a repetição desta síndrome na família. É a segunda gestação do casal e a primeira ocorreu sem intercorrências, bebê vivo e saudável. A gestação está na 16ª semana. O casal deseja diagnóstico pré-natal. Sobre este caso, é correto afirmar que:

- A** A utilização de um teste pré-natal não invasivo é um ótimo recurso para definir o diagnóstico de síndrome de Down neste momento.
- B** Um exame de imagem fetal identificando polidactilia, crescimento intrauterino restrito e rins hipoplásicos deve levar a indicação de dosagem de 7-deidrocolesterol em líquido amniótico.
- C** A ultrassonografia morfológica que identifique apenas a presença de encefalocele permite definir que se trata de um defeito de tubo neural isolado.
- D** A ressonância nuclear magnética fetal mostrando cardiopatia do tipo ventrículo único e atresia duodenal deve indicar a investigação molecular para síndrome de Meckel-Gruber na amniocentese.

Questão 27

Casal não consanguíneo procura atendimento genético devido a infertilidade primária há 3 anos. Mulher tem 35 anos, é nuligesta. Homem tem 38 anos, não tem filhos frutos de relacionamentos anteriores. Ambos são saudáveis. Os pacientes leram na mídia sobre a existência de testes genéticos em embriões após fertilização in vitro. Sobre tais testes, é possível afirmar:

- A** *Os testes genéticos a que os pacientes se referem podem ser realizados via DNA livre de célula em sangue materno.*
- B** *Os testes genéticos a que os pacientes se referem aumentam a taxa de gravidez em todos os grupos de casais inférteis.*
- C** *Não há indicação unânime para a realização de teste genético pré-implantacional em casais inférteis.*
- D** *À medida que a resolução e a precisão das técnicas usadas em testes genéticos pré-implantacionais para aneuploidias (PGT-A) aumentam, mais embriões em mosaico estão sendo identificados.*
- E** *Embriões com mosaicismo detectado ao PGT-A podem ser tranquilamente transferidos para o útero materno, já que ocorre fenômeno de auto-correção embrionária.*



07

Reprodução humana e medicina fetal

Respostas

Reprodução humana e medicina fetal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 1

Resposta correta: A

A hiperecogenicidade pode representar o depósito de mecônio no intestino, está associada à fibrose cística, anomalias cromossômicas, citomegalovírus e toxoplasmose.

Questão 2

Resposta correta: A

O teratoma sacrococcígeo eleva a alfafetoproteína

Questão 3

Resposta correta: D

19 a 26 semanas

A cirurgia intraútero para correção do mielomeningocele associado à Chiari II é uma intervenção inovadora que melhora prognóstico neurológico e reduz complicações como a hidrocefalia, embora envolva riscos maternos e fetais, sendo recomendada apenas em centros especializados. deve ser realizada entre 19 e 26 semanas de gestação, pois antes de 19 semanas o feto ainda é muito pequeno e os riscos maternos e fetais aumentam, e após 26 semanas cresce o risco de parto prematuro e complicações maternas, além de menor benefício neurológico para o feto.

Questão 4

Resposta correta: D

A região Xq26.2–q28 parece conter a região crítica para a função normal do ovário. Dessa forma, a perda dessa região tem como principal manifestação clínica a falência ovariana precoce. A baixa estatura e a deformidade de Madelung estão associadas a deleções envolvendo a região Xp22.3. A deficiência intelectual está associada à deleção em Xq13.3-q21.31.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Reprodução humana e medicina fetal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 5

Resposta correta: B

Casal com infertilidade por oligospermia e IMA, tem indicação de FIV com PGT-A. A FIV aumenta a chance de anomalia congênita, mas os estudos não mostraram diferença significativa entre os grupos; a biópsia pré-implantação não muda o risco de defeito congênito e aumenta a chance de melhor peso ao nascer e a ausência de etiologia para oligospermia não impede a FIV. E no caso de teste pré-implantação, o IICS é recomendado para evitar a biópsia de espermatozoide junto com embrião e resultados falso negativos.

Questão 6

Resposta correta: D

Mulheres com pré-mutação acima de 100 repetições tem 100% de chance de expansão para mutação completa na próxima geração.

Questão 7

Resposta correta: D

Comentário: Este caso ilustra conceitos fundamentais de genética reprodutiva em casais consanguíneos. Embora o casal seja formado por primos em primeiro grau (compartilhando 1/8 de seus genes), não há risco aumentado para a prole neste caso específico. Ele é portador heterozigoto de variante patogênica no gene *GBA1* (doença de Gaucher), enquanto ela possui duas variantes patogênicas no gene *PAH*, porém em configuração *cis* (ambas no mesmo alelo). Quando variantes estão em *cis*, elas são herdadas juntas como uma unidade, significando que ela possui um alelo *PAH* com ambas as mutações e um alelo *PAH* normal. Portanto, ela é portadora (não afetada) e só pode transmitir ou o alelo com ambas as mutações ou o alelo normal - nunca transmitirá apenas uma mutação isolada. Para que a prole desenvolvesse fenilcetonúria, seria necessário que o parceiro

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Reprodução humana e medicina fetal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

também fosse portador de variante patogênica no gene *PAH*, o que não é o caso. Da mesma forma, para doença de Gaucher, seria necessário que ela fosse portadora de variante em *GBA1*. Como não há risco de 25% para nenhuma doença autossômica recessiva neste casal, não há indicação de teste genético pré-implantacional (PGT-M). O risco residual para outras doenças autossômicas recessivas em casais consanguíneos de primeiro grau permanece em torno de 3-8%, mas isso não justifica PGT-M na ausência de risco específico identificado.

Questão 8

Resposta correta: A

Há um número de indicações bem aceitas para testes pré-natais por procedimentos invasivos, e entre elas encontra-se o caso de filho anterior com aneuploidia cromossômica de novo, independente da idade materna. A biópsia de vilo coriônico pode ser feita da 10 à 13 semanas de gestação e a amniocentese da 16 à 20 semanas de gestação. A triagem do segundo trimestre é geralmente realizada medindo-se a hCG em combinação com três outros analitos: MSAFP, estriol não conjugado e inibina A.

Questão 9

Resposta correta: C

- a) Incorreta: Deleções na região AZFc estão associadas a um espectro variável de comprometimento da espermatogênese, desde oligozoospermia severa até azoospermia.
- b) Incorreta: → O diagnóstico molecular não é feito por sequenciamento completo do cromossomo Y, mas por amplificação de STS (Sequence Tagged Sites) por PCR.
- c) Correta: Deleções completas de AZFa ou AZFb causam comprometimento grave e irreversível da espermatogênese, geralmente com síndrome de células de Sertoli apenas (AZFa) ou bloqueio precoce na maturação espermatogênica (AZFb). Nesses casos, a TESE (extração de espermatozoides testiculares) raramente é bem-sucedida.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Reprodução humana e medicina fetal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

d) Incorreta: A deleção AZFc é herdável, pois o cromossomo Y do pai é transmitido ao filho homem. Assim, filhos do sexo masculino concebidos por reprodução assistida herdarão a mesma deleção e provavelmente também serão inférteis.

Questão 10

Resposta correta: A

A) CORRETA. A paciente possui alelos com 17 e 28 repetições CAG. O alelo de 17 é normal (≤ 26 CAG) e o de 28 está na faixa intermediária (27-35 CAG). Alelos intermediários não estão associados ao fenótipo da doença de Huntington e conferem risco mínimo para manifestação clínica. Entretanto, apresentam instabilidade meiótica com risco de expansão para a faixa patogênica nas gerações futuras, especialmente quando transmitidos pela via paterna. O risco de expansão depende do tamanho do alelo: alelos com 35 CAG têm risco de 6-10% de expansão paterna para a faixa da doença, enquanto aproximadamente 21% dos alelos com 35 CAG expandem para a faixa patogênica.

B) INCORRETA. A paciente realmente não desenvolverá a doença de Huntington, mas não pelos motivos apresentados nesta alternativa. Ela não desenvolverá a doença porque possui apenas alelos com 17 e 28 repetições CAG, ambos abaixo do limiar patogênico de ≥ 36 CAG.

C) INCORRETA. Variantes com penetrância reduzida são definidas como alelos com 36-39 repetições CAG, que estão acima do limiar da doença e são meioticamente instáveis. A paciente possui alelos com 17 e 28 repetições CAG, muito abaixo desse limiar.

D) INCORRETA. Alelos com penetrância completa são definidos como alelos com ≥ 40 repetições CAG e estão associados à manifestação clínica da doença assumindo uma expectativa de vida normal. A paciente possui alelos com 17 e 28 repetições CAG: o alelo de 17 é normal (≤ 26 CAG) e o de 28 é intermediário (27-35 CAG).

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Reprodução humana e medicina fetal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 11

Resposta correta: B

A infecção por vírus Zika na gestação pode causar microcefalia e malformação do sistema nervoso central.

Questão 12

Resposta correta: D

- A) tem taxa menor
- B) relaciona-se às alterações cromossômicas
- C) é a meiose I

Questão 13

Resposta correta: C

Trata-se de um paciente com azoospermia obstrutiva (AO), uma vez que o espermograma evidenciou azoospermia e os valores de testosterona, gonadotrofinas e o volume testicular são normais. Além disso, a agenesia das vesículas seminais leva à acidez do líquido seminal. A investigação do homem com AO inclui o sequenciamento do gene *CFTR*, pois a agenesia bilateral congênita dos vasos deferentes é a principal manifestação clínica de uma forma branda de fibrose cística.

Questão 14

Resposta correta: B

- a) são mais sugestivas
- c) diminui com o aumento
- d) pode ser realizado para avaliar status de portador

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Questão 15

Resposta correta: C

- a. Cerca de 85% dos casos de ELA ocorrem em indivíduos sem histórico familiar de ELA.
- b. ELA genética pode ser herdada de forma autossômica dominante , autossômica recessiva ou ligada ao cromossomo X. A penetrância é reduzida a depender do gene afetado.
- c. A ELA genética pode ser herdada de maneira autossômica dominante , autossômica recessiva ou ligada ao cromossomo X.
- d. ELA genética: ELA resultante de uma variante patogênica em um gene conhecido da ELA , independentemente da história familiar. ELA de causa desconhecida pode ser “ familiar ” (ou seja, ocorrer em famílias com dois ou mais parentes próximos com ELA)

Questão 16

Resposta correta: B

Esta questão é de alta complexidade pois aborda tanto a interpretação de resultados obtidos por painéis ampliados de rastreamento de portadores, bem como a correlação entre o mecanismo molecular identificado e o fenótipo efetivamente avaliado pelo exame. O gene *AR* (receptor de andrógenos) está associado a diferentes condições clínicas, entre elas a síndrome de insensibilidade aos andrógenos e a atrofia muscular bulboespinal (doença de Kennedy). Entretanto, essas doenças decorrem de mecanismos moleculares distintos.

A síndrome de insensibilidade aos andrógenos resulta, em geral, de variantes patogênicas pontuais ou pequenas inserções/deleções no gene *AR*, alterações habitualmente detectadas pelos painéis de sequenciamento de nova geração (NGS). Já a doença de Kennedy é causada por uma expansão de trinucleotídeos CAG no mesmo gene, uma alteração dinâmica que normalmente não é identificada por painéis NGS convencionais, exigindo metodologia específica para sua avaliação.

Reprodução humana e medicina fetal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

No caso apresentado, o laudo demonstra uma variante provavelmente patogênica em heterozigose no gene AR, detectada por sequenciamento. Portanto, a informação disponível permite inferir risco reprodutivo relacionado aos fenótipos decorrentes de variantes de sequência do gene, especialmente os distúrbios de diferenciação sexual associados à síndrome de insensibilidade aos andrógenos. Não é possível concluir, com base nesse resultado, qualquer risco relacionado à doença de Kennedy, uma vez que a presença ou ausência da expansão CAG não foi investigada.

Como se trata de uma condição ligada ao cromossomo X, os fetos do sexo masculino constituem o principal grupo de risco para manifestação clínica. Nesse contexto, existem duas estratégias reprodutivas teoricamente possíveis. A primeira seria a realização de diagnóstico genético pré-implantacional para doença monogênica (PGT-M), permitindo a seleção de embriões sem a variante identificada. A segunda consiste na utilização de diagnóstico genético pré-implantacional para aneuploidias com sexagem embrionária (PGT-A), selecionando embriões do sexo feminino, estratégia que reduz o risco de manifestações relacionadas à condição ligada ao X na prole.

Como a questão solicita a melhor interpretação do cenário apresentado e considera especificamente o risco de transmissão de um fenótipo ligado ao X decorrente da variante identificada, a alternativa correta é aquela que propõe a seleção de embriões 46,XX. O ponto central da questão é reconhecer que o resultado obtido pelo NGS está relacionado ao risco de insensibilidade androgênica e não permite inferências sobre a doença de Kennedy, cuja alteração molecular não foi avaliada pelo exame realizado.

Questão 17

Resposta correta: A

A presença de hérnia diafragmática, polidrâmnio e hipercrecimento são achados frequentes nos fetos com a síndrome de Pallister-Killian. Ela é caracterizada pela presença de um pequeno marcador cromossômico, em mosaico, resultante de um isocromossomo do braço curto do cromossomo 12.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Reprodução humana e medicina fetal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 18

Resposta correta: A

A paciente apresenta amenorreia primária e hipogonadismo hipergonadotrófico associados a um cariótipo compatível com síndrome de Turner em mosaico, incluindo um isocromossomo do braço longo do X e material derivado do cromossomo Y. O reconhecimento desse achado citogenético possui implicações clínicas importantes.

A falência gonadal é uma das manifestações centrais da síndrome de Turner, tornando necessária a reposição hormonal com estrogênio e progesterona para indução e manutenção dos caracteres sexuais secundários, preservação da massa óssea e redução de fatores de risco cardiovasculares e metabólicos associados ao hipoestrogenismo prolongado. Além disso, a identificação de material cromossômico derivado do Y implica risco significativamente aumentado para desenvolvimento de gonadoblastoma e outros tumores germinativos gonadais. Por esse motivo, a recomendação atual consiste na realização de gonadectomia profilática, independentemente da presença de alterações histológicas previamente demonstradas por biópsia.

Embora pacientes com síndrome de Turner apresentem aumento do risco de diversas comorbidades, incluindo hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2, hipotireoidismo autoimune e dislipidemia, não há indicação rotineira de procedimentos como colonoscopia ou endoscopia digestiva alta na investigação inicial de uma mulher jovem assintomática. Assim, a conduta mais apropriada é a instituição da terapia hormonal de reposição, associada ao seguimento multidisciplinar habitual para síndrome de Turner.

Questão 19

Resposta correta: D

A alternativa D é a correta. O paciente apresenta testosterona baixa associada a FSH e LH marcadamente reduzidos, caracterizando hipogonadismo hipogonadotrófico. A alternativa A está incorreta porque a síndrome de Klinefelter cursa com hipogonadismo hipergonadotrófico, sendo esperado

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Reprodução humana e medicina fetal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

FSH e LH elevados. A alternativa B está incorreta porque indivíduos com DDS 46,XX testicular geralmente apresentam hipogonadismo hipergonadotrófico, testículos pequenos e frequentemente azoospermia. A alternativa C está incorreta porque formas brandas de fibrose cística associadas à infertilidade masculina geralmente cursam com agenesia bilateral dos ductos deferentes, azoospermia obstrutiva e gonadotrofinas normais.

Questão 20

Resposta correta: D

o exame pré-natal não invasivo não exclui a possibilidade de síndrome de Down, mas a sensibilidade não é baixa. Independente do número de cromossomos avaliados, a sensibilidade para síndrome de Down, Patau ou Edwards é acima de 80% neste teste. Diversas síndromes aumentam a translucência nuchal, incluindo as citadas no item D.

Questão 21

Resposta correta: E

A alternativa E é a correta. Alterações submicroscópicas envolvendo o braço longo do cromossomo X, especialmente nas regiões críticas POF1 (Xq-26-q28) e POF2 (Xq13-q21), estão associadas à falência ovariana precoce (FOP). Dessa forma, a investigação por técnicas como array-CGH ou SNP-array pode ser útil em mulheres com insuficiência ovariana primária não sindrômica. A alternativa A está incorreta porque as microdeleções associadas à azoospermia não obstrutiva localizam-se na região AZF do braço longo do cromossomo Y (Yq11), e não em Yp11.2. A alternativa B está incorreta porque pacientes com síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser apresentam agenesia/hipoplasia dos derivados mullerianos, mas possuem ovários normais e funcionantes, não havendo disgenesia gonadal. A alternativa C está incorreta porque a possibilidade de puberdade espontânea e gestação natural é observada principalmente em pacientes com mosaicismos envolvendo o cromossomo X, sendo extremamente rara em pacientes com iso-

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Reprodução humana e medicina fetal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

cromossomo do braço longo do X [46,X,i(Xq)]. A alternativa D está incorreta porque diversos genes têm sido associados à azoospermia não obstrutiva, tornando os painéis multigênicos uma ferramenta diagnóstica cada vez mais relevante na investigação da infertilidade masculina.

Questão 22

Resposta correta: B

A alternativa B é a correta. A anomalia de Body-Stalk caracteriza-se por defeito extenso da parede abdominal e/ou torácica, cordão umbilical extremamente curto ou ausente, grave deformidade da coluna vertebral (cifose ou escoliose), além de frequentes anomalias dos membros e da genitália. A combinação desses achados ultrassonográficos é altamente sugestiva do diagnóstico. A alternativa A está incorreta porque a pentalogia de Cantrell é caracterizada por defeitos da parede abdominal supraumbilical, defeitos esternais, pericárdicos, diafragmáticos e cardíacos, sem associação típica com cordão umbilical curto e deformidade vertebral grave. A alternativa C está incorreta porque a sequência de sirenomelia caracteriza-se principalmente pela fusão dos membros inferiores, associada a anomalias geniturinárias e oligodrâmnio grave. A alternativa D está incorreta porque a sequência de extrofia de cloaca cursa com defeitos da parede abdominal inferior, onfalocele, extrofia vesical e anomalias anorretais, não apresentando como característica principal o cordão umbilical curto associado à cifo escoliose acentuada.

Questão 23

Resposta correta: D

A alternativa D é a correta. O quadro de criptozoospermia associada a testículos reduzidos e gonadotrofinas elevadas sugere insuficiência testicular primária. Nesses casos, a rotina diagnóstica recomendada inclui cariótipo com análise de número adequado de metáfases para exclusão de mosaicismos e pesquisa de microdeleções das regiões AZFa, AZFb e AZFc no braço longo do cromossomo Y (Yq11) por PCR multiplex. A alternativa A está incorreta porque a biópsia testicular não constitui o exame inicial na

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Reprodução humana e medicina fetal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

investigação genética da criptozoospermia ou azoospermia não obstrutiva, devendo ser precedida pela avaliação citogenética e molecular. A alternativa B está incorreta porque os genes CFTR e ADGRG2 estão associados à agenesia congênita bilateral dos ductos deferentes, condição que cursa tipicamente com azoospermia obstrutiva e parâmetros testiculares geralmente preservados. A alternativa C está incorreta porque o hipogonadismo hipogonadotrófico congênito caracteriza-se por gonadotrofinas baixas ou inapropriadamente normais, diferentemente do quadro apresentado. A alternativa E está incorreta porque o sequenciamento completo do exoma não faz parte da investigação inicial. Antes dele, devem ser realizados os exames com maior rendimento diagnóstico e recomendados pelas diretrizes, como o cariótipo e a pesquisa de microdeleções do cromossomo Y.

Questão 24

Resposta correta: B

A alternativa B é a correta. A identificação de mosaicismos para trissomia 13 em biópsia de vilosidade coriônica (47,XY,+13/46,XY) pode refletir tanto um verdadeiro mosaicismo fetal quanto um mosaicismo confinado à placenta. Nessa situação, o exame de escolha para esclarecimento diagnóstico é o cariótipo fetal obtido por amniocentese, uma vez que as células analisadas derivam principalmente do feto e permitem confirmar ou excluir o acometimento fetal. A alternativa A está incorreta porque o NIPT analisa DNA placentário circulante e não consegue diferenciar adequadamente mosaicismo fetal de mosaicismo confinado à placenta. A alternativa C está incorreta porque o SNP-array realizado no mesmo material da biópsia de vilo continua avaliando tecido placentário e não resolve a principal dúvida diagnóstica. A alternativa D está incorreta porque o sequenciamento completo do exoma não é indicado para confirmação de uma aneuploidia já identificada por citogenética. Além disso, a cordocentese não é o exame de primeira escolha nessa idade gestacional. A alternativa E está incorreta porque o ultrassom morfológico pode identificar malformações associadas à trissomia 13, mas não é capaz de determinar se o mosaicismo está presente no feto.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Questão 25

Resposta correta: Letra A

O mosaicismo do cromossomo X representa uma das alterações citogenéticas mais frequentemente identificadas durante a investigação de infertilidade e perdas gestacionais recorrentes. Mesmo quando presente em baixo percentual no sangue periférico, seu significado clínico deve ser interpretado à luz do quadro reprodutivo da paciente.

Diversos estudos demonstram que mulheres com mosaicismo 45,X/46,XX apresentam maior frequência de insuficiência ovariana primária, redução da reserva ovariana, menopausa precoce e maior risco de aneuploidias relacionadas ao envelhecimento ovocitário. Além disso, alterações anatômicas uterinas — especialmente aquelas descritas em pacientes com espectro da síndrome de Turner — também podem contribuir para perdas gestacionais.

Por esse motivo, a investigação complementar deve incluir avaliação da reserva ovariana (AMH, FSH, contagem de folículos antrais), investigação anatômica uterina por ultrassonografia ou histeroscopia quando indicada e aconselhamento genético.

Alternativa A – Correta

Existem pelo menos dois mecanismos reconhecidos capazes de explicar o aumento do risco de abortamentos:

- diminuição da reserva ovariana, com aumento da produção de oócitos aneuploides;
- maior frequência de malformações uterinas, particularmente em pacientes com manifestações do espectro Turner.

Embora o baixo percentual de células anormais no sangue não reflita necessariamente o mosaicismo gonadal, o achado merece investigação clínica.

Alternativa B – Incorreta

Até o momento, não existem evidências robustas demonstrando que o PG-T-A aumente taxa de nascimento vivo especificamente em mulheres portadoras de mosaicismo do cromossomo X.

Reprodução humana e medicina fetal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

As recomendações atuais da ESHRE e da ASRM ressaltam que o benefício do PGT-A permanece controverso em diversos grupos de pacientes, inclusive naquelas com abortamento recorrente, não sendo indicado rotineiramente apenas pela presença de mosaicismos do X.

Alternativa C – Incorreta

Pacientes com mosaicismos de baixo grau frequentemente apresentam fenótipo completamente normal.

A ausência de estigmas clínicos de síndrome de Turner é, inclusive, um dos motivos pelos quais muitas pacientes somente recebem o diagnóstico durante investigação de infertilidade ou abortamentos recorrentes.

Alternativa D – Incorreta

Embora o mosaicismos 45,X possa aumentar discretamente com o envelhecimento hematopoético, sua identificação em mulheres com infertilidade ou perdas gestacionais recorrentes não deve ser interpretada simplesmente como fenômeno relacionado à idade.

O achado modifica a investigação clínica e pode ter implicações prognósticas e reprodutivas.

Alternativa E – Incorreta

A análise cromossômica do produto conceitual realmente é recomendada após perdas gestacionais, porém não existe indicação obrigatória de NGS.

Métodos como microarray cromossômico (CMA) apresentam excelente desempenho e atualmente são preferidos em muitas diretrizes, por dispensarem cultura celular e apresentarem maior taxa diagnóstica do que o cariótipo convencional.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Questão 26

Resposta correta: B

O teste pré-natal não invasivo é um teste de triagem e não pode ser usado como exame diagnóstico. A associação de Encefalocele, polidactilia, rins policísticos ou hipoplásicos e CIUR é sugestivo de síndrome de Smith-Lemli-Opitz que pode ser investigado pela dosagem de 7-dehidrocolesterol em líquido amniótico. Ainda que não sejam observadas outras malformações, o diagnóstico de encefalocele isolado merece avaliação clínica adicional e exames complementares. A síndrome de Meckel-Gruber é caracterizada por doença policística renal, Encefalocele, polidactilia.

Questão 27

Resposta correta: D

O desenvolvimento do PGT-A baseado em NGS permitiu importante aumento da resolução dos testes genéticos realizados em embriões obtidos por fertilização in vitro. Como consequência direta desse aumento de resolução, passou-se a detectar um número crescente de embriões classificados como mosaico, situação pouco reconhecida pelas metodologias anteriores (FISH e, em menor grau, array-CGH).

Atualmente, sabe-se que o mosaicismo embrionário representa um espectro biológico complexo. Parte dos embriões classificados como mosaico pode originar gestações saudáveis, enquanto outros apresentam menor potencial implantatório ou maior risco de abortamento. Entretanto, a interpretação dos resultados permanece desafiadora, uma vez que a biópsia analisa poucas células do trofotoderma, que nem sempre refletem a constituição cromossômica da massa celular interna.

Assim, o aumento da detecção de mosaicismo não significa necessariamente aumento da sua frequência biológica, mas sim maior capacidade tecnológica de identificá-lo.

Reprodução humana e medicina fetal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Alternativa A – Incorreta

Os testes genéticos pré-implantacionais são realizados em embriões produzidos por fertilização in vitro, mediante biópsia de células do trofotoderma.

O DNA livre fetal presente no sangue materno é utilizado apenas após a implantação embrionária, durante a gestação, por meio do teste pré-natal não invasivo (NIPT).

Portanto, são exames completamente distintos.

Alternativa B – Incorreta

Embora inicialmente se acreditasse que o PGT-A aumentaria universalmente as taxas de gravidez, estudos clínicos randomizados demonstraram que esse benefício não ocorre em todos os grupos de pacientes.

As diretrizes atuais da ESHRE e da ASRM ressaltam que a indicação deve ser individualizada, considerando idade materna, prognóstico reprodutivo, número de embriões disponíveis e histórico clínico.

Assim, não há benefício comprovado para todos os casais inférteis.

Alternativa C – Incorreta

Esta alternativa poderia parecer verdadeira à primeira leitura, uma vez que realmente existem controvérsias sobre as indicações do PGT-A.

Entretanto, a pergunta solicita a melhor afirmação sobre os testes genéticos citados. A alternativa D descreve um fenômeno técnico amplamente documentado e inequívoco, enquanto a alternativa C apresenta uma afirmação excessivamente genérica, que depende do tipo de teste pré-implantacional considerado (PGT-M, PGT-SR ou PGT-A). Um exemplo é a realização de PGT-SR para casais com translocação cromossômica balanceada.

Alternativa D – Correta

A introdução do sequenciamento de nova geração (NGS) aumentou significativamente a sensibilidade para detectar mosaicismo embrionário.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Reprodução humana e medicina fetal

[CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS](#)

Como consequência, observou-se aumento importante da frequência de embriões classificados como mosaico, especialmente aqueles com baixo percentual de células aneuploides.

Esse achado modificou profundamente a prática clínica em reprodução assistida e levou à publicação de consensos específicos sobre interpretação e transferência desses embriões.

Alternativa E – Incorreta

Embora diversos estudos demonstrem que alguns embriões mosaico possam resultar em recém-nascidos saudáveis, a hipótese de “autocorreção embrionária” permanece incompletamente compreendida.

A transferência desses embriões não é considerada isenta de riscos e deve seguir protocolos específicos de priorização, consentimento informado e acompanhamento pré-natal.

Portanto, não se pode afirmar que sua transferência possa ser realizada “tranquilamente”.

[CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO](#)



08

Distúrbios do esqueleto

Questões

Distúrbios do esqueleto

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 1

Recém-nascido em estado gravíssimo devido à insuficiência respiratória e em avaliação por macrocefalia, tórax curto e encurtamento significativo dos membros. Esses achados foram observados ainda pelo ultrassom morfológico do 2º trimestre que identificou relação da circunferência torácica (CT) pela abdominal (CA) $< 0,6$ e relação entre comprimento do fêmur e CA $< 0,16$. Radiografias de corpo inteiro demonstraram platispondilia, redução do diâmetro vertical dos ossos ilíacos e encurtamento de todos os ossos longos, com encurvamento dos fêmures.

Assinale a alternativa que indica um dado clínico que corrobora com a principal hipótese diagnóstica.

- ☐ A Diabetes gestacional não controlada
- ☐ B Genitor com baixa estatura proporcionada
- ☐ C Idade paterna avançada
- ☐ D Consanguinidade parental

Questão 2

Médico geneticista é chamado para avaliar um recém-nascido a termo, sexo feminino, filha de casal não consanguíneo. Ao exame físico, você observa crânio normal, sem depressão dos ossos do crânio, pés tortos congênitos e “dimple” pré-tibial. Genitália típica feminina. As radiografias demonstraram densidade mineral óssea normal, 11 pares de costelas e fêmures e tíbias curtas e encurvadas de forma simétrica, que levaram à suspeita inicial de calo ósseo.

Assinale a alternativa que indica a principal hipótese diagnóstica.

- ☐ A Displasia diastrófica
- ☐ B Displasia condroectodérmica
- ☐ C Displasia campomélica
- ☐ D Displasia tanatofórica tipo 1

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios do esqueleto

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 3

Tanto a osteogênese imperfeita (OI) do tipo I quanto a do tipo II são herdadas de forma autossômica dominante e geralmente são causadas por mutações no gene do *COL1A1*. O procolágeno tipo I é um heterotrímero que consiste em duas cadeias pró- $\alpha 1$ idênticas e uma cadeia pró- $\alpha 2$ estruturalmente diferente. A maioria das mutações que causam a OI tipo I são sem sentido (*nonsense*); ao passo que aqueles que causam a OI letal Tipo II são geralmente de sentido trocado (*missense*), permitindo a síntese de subunidades de colágeno com estrutura modificada. A explicação para a gravidade fenotípica paradoxalmente maior da OI tipo II ocorre pois:

- A** Aproximadamente 100% das moléculas de procolágeno são alteradas
- B** Aproximadamente 75% das moléculas de procolágeno são alteradas
- C** Aproximadamente 50% das moléculas de procolágeno são alteradas
- D** Aproximadamente 33% das moléculas de procolágeno são alteradas

Questão 4

Paciente do sexo masculino, 5 anos, encaminhado para avaliação por baixa estatura e dismorfias. Tem seguimento com nefrologista desde os 2 anos por doença glomerular progressiva e radiografia de idade óssea demonstrando acro-osteólise e ossos radiotransparentes. Exame dismorfológico com fácies envelhecida (progeróide), retrognatia, hipoplasia clavicular e ungueal. Não há descrição de fontanelas amplas, atraso da erupção dentária e nem hipertelorismo ocular.

Assinale a alternativa que indica a principal hipótese diagnóstica.

- A** Displasia cleidocraniana
- B** Displasia mandibuloacral
- C** Picnodisostose
- D** Osteopetrose com acidose tubular

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios do esqueleto

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 5

Sobre a Síndrome Tricorrinofalangiana (TRPS), qual das alternativas abaixo melhor descreve o conjunto de manifestações clínicas e genéticas dessas síndromes?

- A** O fenótipo típico inclui cabelos grossos e densos, ponte nasal larga e dedos alongados, geralmente associado a variantes bialélicas em *EXT1*, com herança autossômica recessiva
- B** As síndromes TRPS resultam de variantes patogênicas em *TRPS1* isoladamente (TRPS I) ou de deleções contíguas envolvendo *TRPS1* e *EXT1* (TRPS II), ambas com herança autossômica dominante
- C** As formas TRPS I e TRPS II são fenotipicamente indistinguíveis e diferem apenas pela presença de osteogênese imperfeita
- D** O diagnóstico é essencialmente clínico e dispensa análise molecular, pois não há correlação genótipo-fenótipo conhecida

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO



08

Distúrbios do esqueleto

Resposta

Distúrbios do esqueleto

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 1

Resposta correta: C

O caso clínico demonstra características típicas de displasia tanatofórica do tipo 1, uma forma letal de displasia esquelética bastante frequente na prática do médico geneticista. Dessa forma, a idade paterna avançada é considerada um fator associado, já que o mecanismo de mutação “de novo”.

Questão 2

Resposta correta: C

A displasia campomélica (DC) é caracterizada por membros curtos e encurvados levando à baixa estatura pré-natal, pé torto congênito, a presença de depressões (dimples) no ponto máximo do arqueamento dos membros, presença de 11 pares de costelas. A atipia de genitália ocorre em 75% dos recém-nascidos com cariótipo XY.

Questão 3

Resposta correta: B

A osteogênese imperfeita constitui um exemplo clássico de como diferentes mecanismos moleculares em um mesmo gene podem produzir fenótipos com gravidades muito distintas. Tanto as formas leves quanto as formas letais da doença são frequentemente causadas por variantes nos genes *COL1A1* ou *COL1A2*, responsáveis pela produção do colágeno tipo I, principal proteína estrutural da matriz óssea.

O colágeno tipo I é formado por um heterotrímero composto por duas cadeias $\alpha 1$ e uma cadeia $\alpha 2$. Nas formas mais leves da doença, particularmente na osteogênese imperfeita tipo I, predominam variantes nonsense ou outras alterações que levam à haploinsuficiência. Nesses casos, um dos alelos deixa de produzir proteína funcional, mas as moléculas sintetizadas mantêm estrutura normal. O resultado é uma quantidade reduzida de colágeno, porém com qualidade preservada.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios do esqueleto

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Já nas formas graves e frequentemente letais, como a osteogênese imperfeita tipo II, predominam variantes *missense* que alteram a estrutura da cadeia de colágeno produzida. Nessa situação, o alelo mutado continua sintetizando proteína, porém com conformação anormal. Como a montagem da molécula de colágeno ocorre pela associação aleatória das cadeias produzidas pelos alelos normal e mutado, a maioria dos trímeros formados incorpora pelo menos uma cadeia alterada.

Considerando uma mutação heterozigótica em *COL1A1*, cada cadeia $\alpha 1$ possui 50% de chance de ser normal e 50% de chance de ser mutada. Como cada molécula de colágeno contém duas cadeias $\alpha 1$, apenas 25% dos trímeros serão compostos exclusivamente por cadeias $\alpha 1$ normais. Consequentemente, aproximadamente 75% das moléculas conterão pelo menos uma cadeia alterada e apresentarão defeito estrutural.

Esse fenômeno é conhecido como efeito dominante negativo e explica por que uma alteração qualitativa do colágeno produz manifestações clínicas muito mais graves do que a simples redução quantitativa da proteína.

Questão 4

Resposta correta: B

A alternativa B é a correta. A displasia mandibuloacral é uma laminopatia rara caracterizada por baixa estatura, facies progeroide, retrognatia, hipoplasia clavicular, alterações ungueais e acro-osteólise das falanges distais, achado radiológico bastante característico. Alguns pacientes podem apresentar lipodistrofia e comprometimento renal progressivo, compatível com a história clínica descrita. A alternativa A está incorreta porque a displasia cleidocraniana cursa tipicamente com hipoplasia ou aplasia de clavículas, atraso no fechamento das fontanelas, erupção dentária retardada e dentes supranumerários, achados ausentes no caso. A alternativa C está incorreta porque a picnodisostose apresenta osteoesclerose difusa, persistência de fontanelas abertas, hipoplasia mandibular e acro-osteólise, porém não costuma cursar com doença glomerular progressiva nem com o fenótipo progeroide característico. A alternativa D está incorreta porque a os-

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios do esqueleto

[CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS](#)

teopetrose associada à acidose tubular renal caracteriza-se por aumento da densidade óssea, compressão de nervos cranianos e falência medular, quadro distinto do observado.

Questão 5

Resposta correta: B

A) incorreta pois o *EXT1* está envolvido em TRPS II, mas não isoladamente, e a herança é dominante, não recessiva.

C) incorreta pois TRPS I e II são distinguíveis clinicamente, especialmente pela presença de osteocondromas múltiplos em TRPS II.

D) incorreta pois o diagnóstico clínico é possível, mas o teste molecular é fundamental para confirmar o tipo de TRPS e orientar o aconselhamento genético.

[CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO](#)



09

Distúrbios cardiovasculares

Questões

Distúrbios cardiovasculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 1

Mulher, 46 anos com quadro de aneurisma em aorta torácica. Dentre as alternativas abaixo, qual é a associação que torna mais provável a presença de variante patogênica/provavelmente patogênica em um gene associado a forma hereditária de aneurisma de aorta?

- A** Presença de íris flocculi.
- B** Observação de agenesia de corpo caloso.
- C** Paciente com *situs inversus* abdominal.
- D** Presença de polidactilia pós-axial.

Questão 2

Homem de 46 anos com cardiomiopatia hipertrófica sintomática e fração de ejeção de 37%, NYHA grau III, com diagnóstico de doença de Fabry confirmado por mutação no gene *GLA*, Val22Ala, patogênica (mutação classificada como amena/suscetível), e atividade enzimática inferior ao limite de referência em duas amostras. Apresenta transtorno bipolar e de ansiedade generalizada, insuficiência renal grau V e neuropatia periférica em uso de análogos do GABA. Duas propostas terapêuticas são apresentadas:

- Proposta terapêutica 1: terapia de reposição enzimática (infusão endovenosa a cada 2 semanas)
- Proposta terapêutica 2: terapia oral com migalastat (chaperona oral de uso diário)

De acordo com o perfil do paciente e considerando parâmetros de eficácia e segurança das terapias, qual a conduta mais adequada?

- A** Indicar o uso apenas da terapia de reposição enzimática
- B** Indicar o uso apenas da terapia oral com chaperona
- C** Autorizar ambas terapias e enfatizar que a decisão deve ser tomada em conjunto com o paciente
- D** Realizar dosagem do Lyso-Gb3 antes de decidir se há necessidade de alguma das terapias

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios cardiovasculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 3

Sobre as cardiopatias congênitas é correto afirmar que:

- A** A tetralogia de Fallot é a cardiopatia congênita mais frequentemente observada na síndrome de Down que requer tratamento cirúrgico.
- B** É possível afastar a hipótese de erro inato do metabolismo em paciente com cardiopatia congênita, visto que neste grupo não são observadas malformações cardíacas.
- C** Em paciente com cardiopatia congênita, sem dismorfias ao exame físico e sem outras malformações internas não há indicação de exames genéticos adicionais.
- D** Interrupção de arco aórtico e comunicação interventricular estão entre os defeitos mais observados na deleção 22q11.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO



09

Distúrbios cardiovasculares

Respostas

Distúrbios cardiovasculares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 1

Resposta correta: A

A íris flocculi é uma manifestação ocular altamente sugestiva de variante no gene *ACTA2*.

Questão 2

Resposta correta: A

A doença de Fabry é uma condição lisossômica causada pela deficiência da alfa-galactosidase A, decorrente de variantes patogênicas no gene *GLA*. Nos últimos anos, o arsenal terapêutico expandiu-se significativamente, incluindo tanto a terapia de reposição enzimática quanto a terapia oral com chaperonas farmacológicas.

O migalastat representa a principal terapia oral atualmente disponível para a doença. Seu mecanismo de ação baseia-se na estabilização de formas mutantes específicas da enzima que preservam atividade residual e apresentam susceptibilidade ao tratamento. Dessa forma, a simples identificação de uma variante no gene *GLA* não é suficiente para indicar seu uso; é necessário demonstrar que a mutação pertence ao grupo das chamadas variantes “amenable”. Embora o paciente apresentado possua uma variante classificada como suscetível ao migalastat, a decisão terapêutica não pode ser baseada exclusivamente nesse critério. O caso descreve insuficiência renal crônica estágio V, condição que representa uma limitação importante para o uso da chaperona farmacológica. Os estudos clínicos que fundamentaram a aprovação do medicamento incluíram predominantemente pacientes com função renal relativamente preservada, havendo pouca evidência de benefício em indivíduos com comprometimento renal avançado.

Nesse contexto, a terapia de reposição enzimática permanece como a estratégia mais bem estabelecida, especialmente diante da presença de manifestações sistêmicas significativas, incluindo cardiomiopatia, neuropatia periférica e insuficiência renal terminal. A decisão terapêutica em Fabry deve sempre integrar características genotípicas, estágio de acometimento orgânico e evidências de eficácia para cada modalidade de tratamento.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios cardiovasculares

[CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS](#)

A questão enfatiza o princípio de que nem toda mutação teoricamente elegível para uma terapia-alvo necessariamente torna o paciente um bom candidato ao tratamento, sendo indispensável considerar o contexto clínico global.

Questão 3

Resposta correta: D

A cardiopatia mais comum no Down é o defeito de septo AV. Cardiopatia congênita isolada pode estar associada às condições monogênicas. EIM pode cursar com cardiopatia congênita - síndrome de Smith Lemli-Opitz, síndrome de Zellweger. As cardiopatias citadas estão associadas à deleção 22q11.

[CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO](#)



10

Distúrbios do tecido conjuntivo

Questões

Distúrbios do tecido conjuntivo

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 1

Assinale a alternativa que indica a história clínica que preenche o critério Ghent-2, revisado em 2010, para o diagnóstico clínico da síndrome de Marfan.

- A** Adolescente, 16 anos, com primo materno com variante patogênica em *FBN1* e presença de 6 pontos do escore sistêmico, incluindo o sinal do punho e polegar, e escoliose.
- B** Paciente masculino, 28 anos, com subluxação do cristalino e tio paterno com diagnóstico genético de síndrome de Marfan.
- C** Paciente com diâmetro da aorta $<+2DP$ e presença de 10 pontos do escore sistêmicos, incluindo escoliose e pés planos, e com avaliação oftalmológica normal.
- D** Paciente com prolapso de valva mitral e diâmetro da aorta $<+2DP$, além da presença de 8 pontos do escore sistêmico e com avaliação oftalmológica normal.

Questão 2

Sobre a síndrome de Marfan, podemos afirmar:

- A** As quinolonas devem ser evitadas nesses pacientes devido ao risco de aneurisma de aorta
- B** As microdeleções no gene *FBN1* estão relacionadas à síndrome em cerca de 30% dos casos
- C** A primeira linha de tratamento é o bloqueador de canal de cálcio a fim de reduzir o risco de dilatação da raiz da aorta
- D** O ecocardiograma para acompanhamento da dilatação da raiz da aorta deve ser realizado a cada 3 anos

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios do tecido conjuntivo

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 3

Sobre a síndrome de Ehlers-Danlos hipermóvel é correto afirmar:

- A** É uma doença com penetrância reduzida (cerca de 80%) e com expressividade variável
- B** O diagnóstico é baseado em critérios clínicos, história familiar e na exclusão de diagnósticos alternativos
- C** A base molecular associada à condição é desconhecida, desta maneira os filhos de pessoas afetadas têm baixo risco (<1%) de serem afetadas
- D** Rupturas espontâneas e lacerações de órgãos são características frequentemente encontradas

Questão 4

Com relação a Síndrome de Loews-Dietz (LDS) e seus respectivos fenótipos clínicos e implicações terapêuticas, assinale a única alternativa correta:

- A** Pacientes com mutações patogênicas bialélicas em *TGFB2* apresentam envolvimento neuromuscular grave, com hipotonia e atraso motor progressivo, além de risco aumentado para aneurismas cerebrais e hipoplasia cerebelar.
- B** As mutações em *SMAD3* frequentemente cursam com artrite inflamatória precoce e podem estar associadas a aneurismas arteriais, mas diferentemente dos outros subtipos de LDS, raramente há necessidade de intervenção cirúrgica vascular antes dos 40 anos.
- C** A craniossinostose, úvula bífida e hipertelorismo são achados associados ao LDS tipo 1 (*TGFB1*), enquanto tortuosidade arterial e dissecções sistêmicas precoces são mais evidentes em LDS tipo 2 (*TGFB2*), ambos exigindo avaliação de aorta.
- D** Pacientes com mutações em *TGFB3* apresentam risco aumentado de dissecção espontânea de carótida interna e hemorragia subaracnóidea espontânea, sendo atualmente indicado rastreio neurológico com angiorressonância anual a partir da infância.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios do tecido conjuntivo

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 5

Paciente do sexo feminino, 28 anos, encaminhada da Reumatologia com suspeita diagnóstica de fibromialgia. Ela apresenta dor musculoesquelética crônica associada tendinite de ombros há 6 meses associado a luxação recorrente de patela direita. Seu exame físico demonstra pele com hiperextensibilidade, palato alto, hérnia umbilical, escoliose, sopro sistólico em projeção de valva mitral e escore de Beighton ≥ 5 .

Assinale a alternativa que indica a principal hipótese diagnóstica:

- A** Síndrome de Ehlers-Danlos hipermobilidade
- B** Síndrome de Marfan
- C** Síndrome de Loeys-Dietz
- D** Síndrome de Shprintzen-Goldberg

Questão 6

A osteogenese imperfecta (OI) é um grupo de condições causadas por mutações em genes do colágeno tipo 1, em genes de processamento do colágeno tipo 1 e em genes relacionados a função do osteoblasto. Sobre este grupo, assinale a alternativa correta:

- A** Na OI tipo I, as fraturas são comuns desde a infância e a sua fisiopatologia é o processamento errôneo do colágeno tipo 1.
- B** Em pacientes com uma forma grave de OI, que se comportam como um tipo III, a agenesia de dentes sugere um gene relacionado a função do osteoblasto.
- C** Uma das formas de OI tipo II se apresenta com formação de calos hiperplásicos e calcificação de membrana interóssea intraútero, com diagnóstico diferencial de tumor maligno.
- D** A presença de escleras azuladas é sugestiva de uma das formas relacionadas ao defeito de processamento de colágeno, visto que esta característica é patognomônica deste grupo.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios do tecido conjuntivo

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 7

Paciente, sexo masculino, 40 anos encaminhado para avaliação por alta estatura, frouxidão articular e histórico de pneumotórax espontâneo na adolescência. Ao exame físico, apresenta dolicoestenomelia; provas do punho e polegar positivas; algumas estrias em dorso e acrocórdons. Sua avaliação oftalmológica foi normal e ecocardiograma revelou discreto aumento de câmaras à direita. Avaliação dermatológica evidenciou fibrofoli-culomas. Probando é filho único de casal não consanguíneo e tem descrição de alta estatura na família paterna. Assinale a alternativa que indique exame complementar essencial para seguimento do paciente:

- A** Espirometria com prova de broncodilatação
- B** Holter de 24 horas
- C** Ressonância cardíaca com mapa T1
- D** Ultrassom de vias urinárias
- E** Lâmpada de fenda

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO



10

Distúrbios do tecido conjuntivo

Respostas

Distúrbios do tecido conjuntivo

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 1

Resposta correta: B

Os critérios **Ghent-2** proporcionam uma abordagem mais objetiva e detalhada para a identificação da síndrome, facilitando o diagnóstico precoce e a monitorização da evolução da doença. O sistema de critérios de Ghent-2 é baseado em uma avaliação clínica detalhada, que leva em consideração: Escore sistêmico ≥ 7 ; Comprometimento cardiovascular: especialmente a presença de dilatação da aorta ou dissecção aórtica, é um critério chave. A detecção precoce dessas complicações pode evitar mortes súbitas; **Alterações oculares**: subluxação do cristalino (luxação do cristalino). **Identificação de variantes patogênicas em FBN1**. A importância dos critérios de Ghent-2 é que eles tornam o diagnóstico mais rigoroso e inclusivo, permitindo uma avaliação mais precisa, diferenciando a síndrome de Marfan de outras condições com manifestações semelhantes. Além disso, a utilização desses critérios ajuda a guiar o acompanhamento clínico e o manejo da doença, promovendo intervenções precoces que podem melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes.

Questão 2

Resposta correta: A

As fluoroquinolonas devem ser evitadas em pacientes com síndrome de Marfan devido ao risco aumentado de aneurisma e dissecção aórtica. A FDA e o Comitê Europeu de Avaliação de Risco de Farmacovigilância emitem alertas específicos contra o uso de fluoroquinolonas em pacientes de alto risco, incluindo aqueles com síndrome de Marfan ou doença aórtica conhecida. Estudos populacionais demonstraram que o uso de fluoroquinolonas aumenta o risco de aneurisma e dissecção aórtica em 2 a 2,5 vezes na população geral. Embora um estudo específico em pacientes com síndrome de Marfan não tenha encontrado associação significativa, as diretrizes recomendam evitar esses antibióticos quando alternativas estão disponíveis. As demais alternativas estão incorretas: microdeleções no gene *FBN1* não são o mecanismo comum (a maioria são variantes de

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios do tecido conjuntivo

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

ponto ou pequenas inserções/deleções); a primeira linha de tratamento são betabloqueadores (não bloqueadores de canal de cálcio) para reduzir a progressão da dilatação aórtica; e o ecocardiograma deve ser realizado anualmente (não a cada 3 anos) quando as dimensões aórticas estão estáveis, com avaliação inicial ao diagnóstico e aos 6 meses para determinar a taxa de crescimento.

Questão 3

Resposta correta: B

A síndrome de Ehlers-Danlos hipermóvel (SEDh) é diagnosticada exclusivamente por critérios clínicos, uma vez que sua base molecular permanece desconhecida. Os critérios diagnósticos de 2017 estabelecem três requisitos obrigatórios: (1) hipermobilidade articular generalizada, (2) combinação de manifestações musculoesqueléticas e sistêmicas consistentes com doença do tecido conjuntivo (incluindo história familiar), e (3) exclusão de diagnósticos alternativos. As demais alternativas estão incorretas: a SEDh apresenta herança autossômica dominante (não penetrância reduzida de 80%); como a base molecular é desconhecida mas o padrão de herança é autossômico dominante, os filhos de pessoas afetadas têm risco de 50% (não <1%) de herdar a condição; e rupturas espontâneas de órgãos são características da SED vascular, não da hipermóvel, que apresenta fenótipo mais leve com hipermobilidade articular, dor crônica e manifestações cutâneas leves.

Questão 4

Resposta correta: C

a) Incorreta: TGFB2 causa LDS tipo 4, de herança dominante. Não há formas bialélicas conhecidas associadas à doença humana. Além disso, não há envolvimento neuromuscular grave ou hipoplasia cerebelar descritos no fenótipo clássico.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios do tecido conjuntivo

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

b) Incorreta: Embora SMAD3 (LDS tipo 3) esteja associado a artrite precoce e aneurismas arteriais, há necessidade de vigilância vascular rigorosa, e cirurgias preventivas podem ser necessárias em adultos jovens, especialmente com histórico familiar de dissecção. A afirmação minimiza o risco vascular.

c) Correta: TGFBR1 (LDS1): maior frequência de fenótipo craniofacial (hipertelorismo, úvula bífida, craniossinostose). TGFBR2 (LDS2): mais frequentemente associado a tortuosidade arterial grave, dissecções múltiplas e vasculopatia precoce sistêmica. Em ambos os casos, dissecções podem ocorrer em aortas com Z-score <2, justificando intervenção precoce mesmo sem dilatação clássica.

d) Incorreta: TGFB3 (LDS tipo 5) tem penetração incompleta e fenótipo geralmente mais brando. Dissecção de carótida interna e hemorragia subaracnoide não são manifestações típicas ou frequentes o suficiente para indicar rastreio neurológico de rotina anual.

Questão 5

Resposta correta: A

O quadro clínico apresentado é típico da síndrome de Ehlers-Danlos na sua forma hiper mobilidade. A síndrome de Ehlers-Danlos (SED) compreende um grupo heterogêneo de doenças genéticas que acometem o sistema conjuntivo, mais precisamente a fibra mais comum desse tecido: o colágeno. Dessa forma, a SED é um exemplo de collagenopatia. A SED apresenta não só heterogeneidade clínica (13 subtipos), mas também genética, uma vez que pode acometer a síntese de diferentes tipos de molécula de colágeno (tipo I, III e/ou V). A SED mais comum é a do tipo hiper mobilidade (hEDS), única que não possui base molecular descrita. A SED do subtipo hiper mobilidade (SEDh) é caracterizada pela tríade comum da SED: hiper mobilidade articular, hiper extensibilidade da pele e fragilidade tecidual. Ela é diagnosticada apenas por critérios clínicos, incluindo a história familiar positiva.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios do tecido conjuntivo

[CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS](#)

Questão 6

Resposta correta: B

Na OI tipo I a fisiopatologia é uma menor quantidade de colágeno por mutações que levam a decaimento prematuro do mRNA e as fraturas podem se apresentar em qualquer idade. Na OI tipo XVI, a apresentação clínica é de OI tipo III e o gene está relacionado a função do osteoblasto. A OI tipo V é classicamente descrita como OI com formação de calos hiperplásicos e calcificação de membrana interóssea intraútero. Em geral, as formas associadas a defeito de processamento de colágeno têm escleras claras.

Questão 7

Resposta correta: D

A alternativa D é a correta. O quadro sugere síndrome de Birt-Hogg-Dubé, caracterizada por fibrofoliculomas cutâneos, cistos pulmonares com risco de pneumotórax espontâneo e predisposição a tumores renais. Assim, um exame essencial no seguimento é a avaliação periódica dos rins, preferencialmente por imagem abdominal; entre as alternativas, o ultrassom de vias urinárias é a melhor opção disponível.

[CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO](#)



11

Doenças comuns do adulto

Questões

Doenças comuns do adulto

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 1

Apesar de a hipertensão arterial sistêmica (HAS) ser uma doença comum do adulto, existem formas monogênicas de HAS. Assinale a alternativa que apresenta um caso em que há indicação absoluta de investigar as formas hereditárias.

- A** Paciente 18 anos, hipertensão de início recente, controlada com losartana, sem história familiar de HAS e IMC = 30,9kg/m².
- B** Paciente de 45 anos com hipertensão de início recente e história familiar materna de avó, mãe e um tio com hipertensão antes 50 anos.
- C** Paciente com hipertensão iniciada aos 48 anos, controlada com hidroclorotiazida, enxaqueca desde 30 anos, história familiar materna e paterna com vários casos de hipertensão.
- D** Paciente 30 anos, hipertensão há 10 anos, com controle ruim apesar de 3 drogas combinadas, hipocalcemia e alcalose metabólica e mãe falecida com hipertensão <40 anos.

Questão 2

Homem, 50 anos, com quadro de doença pulmonar obstrutiva crônica. Nega tabagismo, uso de fogão de lenha ou convívio com tabagista no domicílio. O diagnóstico foi de deficiência de alfa1-antitripsina. Sobre este caso, assinale a alternativa correta:

- A** A dosagem sérica de alfa 1 antitripsina abaixo de 90 mg/dL em dois momentos permite confirmar o diagnóstico de deficiência de alfa-1 antitripsina.
- B** A reposição de alfa-1 antitripsina estará indicada caso o paciente apresente sinais de doença hepática na elastografia.
- C** Há risco elevado para carcinoma de pulmão pequenas células após 50 anos.
- D** Dependendo do genótipo que o paciente apresentar, há risco de evoluir com cirrose.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças comuns do adulto

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 3

O gene APOE humano existe como três alelos polimórficos – $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$. Sobre a correlação da Apolipoproteína E e a doenças neurodegenerativas é correto afirmar que:

- A** A presença de alelos $\epsilon 4$ é um critério genético diagnóstico para a doença de Alzheimer.
- B** A presença de alelos $\epsilon 4$ aumenta o risco para doença de Alzheimer e esclerose múltipla, sugerindo efeitos combinados no declínio cognitivo.
- C** A presença de alelos $\epsilon 4$ está associada a risco aumentado para a doença de Alzheimer tanto em sua precoce como na tardia.
- D** A ausência de uma ou duas cópias do alelo $\epsilon 4$ elimina o risco de doença de Alzheimer em um indivíduo assintomático.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO



11

Doenças comuns do adulto

Respostas

Doenças comuns do adulto

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 1

Resposta correta: D

O quadro apresentado na letra D corresponde a síndrome de Liddle, forma monogênica de hipertensão, enquanto os outros quadros sugerem formas multifatoriais.

Questão 2

Resposta correta: D

A reposição de A1AT está indicada para pacientes com doença pulmonar, o diagnóstico necessita de duas técnicas diferentes para ser confirmado, não há risco de câncer de pulmão e sim de câncer hepático e o genótipo ZZ é o de maior risco para doença pulmonar e hepática.

Questão 3

Resposta correta: C

O gene APOE é o principal fator genético de suscetibilidade para a doença de Alzheimer esporádica. Seus três alelos mais frequentes, $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$, exercem efeitos distintos sobre o metabolismo cerebral dos lipídios, a deposição de beta-amilóide e o risco de neurodegeneração. Entre eles, o alelo $\epsilon 4$ é reconhecido como o fator de risco genético mais importante para a forma comum da doença de Alzheimer. O efeito é dose-dependente: indivíduos heterozigotos apresentam risco aumentado em comparação à população geral, enquanto homozigotos $\epsilon 4/\epsilon 4$ apresentam risco substancialmente maior e tendem a desenvolver sintomas em idades mais precoces.

A alternativa correta afirma que a presença de alelos $\epsilon 4$ está associada a aumento do risco para doença de Alzheimer tanto em apresentações precoces quanto tardias. Embora o papel do APOE seja mais bem estabelecido na doença de Alzheimer de início tardio, diversos estudos demonstram que portadores do alelo $\epsilon 4$ apresentam idade média de início mais precoce quando comparados a indivíduos sem esse alelo, refletindo seu efeito sobre a suscetibilidade e a cronologia do aparecimento da doença.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças comuns do adulto

[CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS](#)

A alternativa que considera o alelo $\epsilon 4$ um critério diagnóstico para doença de Alzheimer está incorreta porque APOE é um gene de suscetibilidade e não um gene determinístico. Muitos indivíduos portadores de $\epsilon 4$ jamais desenvolverão demência, enquanto uma parcela expressiva dos pacientes com Alzheimer não possui esse alelo. O literatura destaca que aproximadamente 42% dos indivíduos com doença de Alzheimer não carregam $\epsilon 4$, demonstrando que sua ausência não exclui o diagnóstico e sua presença não o confirma.

Também é incorreta a afirmação que associa especificamente o alelo $\epsilon 4$ ao aumento simultâneo do risco para doença de Alzheimer e esclerose múltipla. Embora existam estudos avaliando possíveis interações entre APOE e outras doenças neurológicas, essa associação não constitui um conceito estabelecido nem faz parte das recomendações diagnósticas ou do aconselhamento genético relacionado à doença de Alzheimer. O papel clínico reconhecido do $\epsilon 4$ permanece relacionado principalmente ao aumento do risco para neurodegeneração do tipo Alzheimer.

Por fim, a alternativa que afirma que a ausência de uma ou duas cópias do alelo $\epsilon 4$ elimina o risco de doença de Alzheimer é claramente incorreta. É reconhecido que uma proporção significativa dos pacientes com Alzheimer não apresenta $\epsilon 4$, evidenciando que múltiplos fatores genéticos e ambientais participam da etiopatogênese da doença. Assim, a ausência do alelo reduz um importante fator de risco, mas está longe de excluir a possibilidade de desenvolvimento da enfermidade ao longo da vida.

Há necessidade do conhecimento do médico geneticista em relação a herança multifatorial complexa: fatores de suscetibilidade modificam probabilidades, mas não determinam isoladamente o aparecimento da doença. Diferentemente das formas monogênicas autossômicas dominantes causadas por variantes em APP, PSEN1 e PSEN2, o genótipo APOE deve ser interpretado como um marcador de risco e não como um teste diagnóstico ou preditivo definitivo.

[CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO](#)



12

Ética e políticas públicas de saúde

Questões

Questão 1

Qual das situações a seguir não infringe princípios éticos?

- A** Se há divergência entre o resultado de perfil hemoglobínico do RN e dos pais biológicos, deve-se automaticamente considerar a não paternidade
- B** Casal de pacientes com surdez, sendo a esposa por condição autossômica dominante e o esposo por condição autossômica recessiva, desejam realizar fertilização in vitro e gostariam de realizar teste pré-implantacional para garantir que filho tenha déficit auditivo como eles
- C** Paciente deseja realizar fertilização in vitro pois tem história de pai afetado por doença de Huntington; quer que filho não seja afetado porém não deseja saber seu status de portadora
- D** Em investigação de quadro de deficiência intelectual por sequenciamento completo do Exoma foi detectada variante em BRCA1. O estudo da segregação da variante na família é mandatório

Questão 2

A lei 14.154 de 26 de maio de 2021 ampliou o rol mínimo de doenças a serem rastreadas pelo programa nacional de triagem neonatal (PNTN) biológica. Para que uma doença seja incluída no referido rol, ela deve atender qual critério de inclusão?

- A** Pouco conhecimento sobre a história natural da doença, pois um dos objetivos do PNTN é investigar todas as variabilidades clínicas.
- B** A identificação da doença antes do início das manifestações clínicas deve ser possível.
- C** O tratamento após manifestação clínica da doença deve trazer maiores benefícios se comparado à possibilidade de tratamento em estágio precoce.
- D** Teste laboratoriais ainda em validação podem ser usados, pois um dos objetivos do PNTN é estabelecer os valores de referência para a população brasileira.

Questão 3

Durante uma consulta de rotina de pré-natal de baixo risco para uma gestante de 32 semanas, o obstetra conversa com a paciente sobre a importância da triagem neonatal bioquímica. Como o estado de residência desta paciente ainda está na fase 1, o médico explica as diferenças dos tipos de exame de triagem neonatal bioquímica disponíveis no SUS e na rede privada e orienta que, caso a família deseje, poderá realizar o exame de forma privada em um laboratório particular, com a coleta idealmente realizada até o quinto dia de vida, caso a criança nasça a termo. Sobre a conduta do médico e a melhor explicação é correto afirmar:

- A** A conduta está correta, uma vez que está previsto em lei que as gestantes devem ser informadas sobre a triagem neonatal disponível no SUS e na rede privada.
- B** A conduta está errada e pode ser considerada uma infração ética grave, uma vez que ele informou sobre um procedimento não disponível no SUS abrindo a possibilidade de judicialização.
- C** A conduta está errada pois o médico praticou um ato médico além do previsto para a sua especialidade e a discussão sobre a triagem neonatal não deveria ser feita por este profissional e sim pelo pediatra no puerpério imediato.
- D** A conduta está correta, pois a orientação sobre o teste de triagem neonatal pode ser feita ainda no período pré-natal, com preferência pela triagem neonatal molecular.

Questão 4

A lei 14.154 de 26 de maio de 2021 estabelece o rol mínimo de doenças a serem rastreadas pelo teste do pezinho, de forma escalonada, em nosso país. Estabeleça a correspondência entre a etapa de inclusão ao teste do pezinho e um exemplo de doença.

Coluna 1

- 1 Etapa I
- 2 Etapa II
- 3 Etapa III
- 4 Etapa IV

Coluna 2

- () Doença de Pompe
- () Leucínose
- () Toxoplasmose congênita
- () Galactosemias
- () Imunodeficiências primárias

Assinale a alternativa que indica a correta correspondência, de cima para baixo, na coluna 2:

- A 1, 2, 1, 3 e 4.
- B 2, 2, 3, 4 e 1.
- C 3, 3, 1, 2 e 4.
- D 3, 2, 1, 2 e 4.
- E 3, 2, 3, 3 e 4.

Questão 5

Sobre a Portaria n° 199, de 30 de janeiro de 2014, do Ministério da Saúde, é possível afirmar que:

- A** O principal objetivo desta portaria é a criação de serviços de atenção especializada em doenças raras no âmbito do SUS, em todo o território nacional.
- B** A elaboração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para doenças raras não é um de seus princípios, uma vez que tais protocolos estão sob a responsabilidade da CONITEC.
- C** A Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras tem como característica a integração com outros atores com ênfase nos temas considerados prioritários, tais como atenção às pessoas com doenças crônicas e deficiência.
- D** A responsabilidade sobre planejamento de ações em saúde voltados às doenças raras e a organização dos serviços em saúde são responsabilidade das esferas federal e estadual, considerando o princípio da descentralização do SUS.



12

Ética e políticas públicas de saúde

Respostas

Questão 1

Resposta correta: C

A alternativa **C** está correta. O teste genético pré-implantacional por exclusão para doença de Huntington é uma estratégia eticamente aceita, permitindo evitar a transmissão da condição sem revelar o status genético do genitor em risco. Análise das demais alternativas:

A) Incorreta. Divergências na triagem neonatal exigem investigação cuidadosa antes de qualquer conclusão. Deverá ser excluída a existência prévia de transfusão sanguínea do RN na maternidade, adoção não revelada ou aparecimento de mutação nova no RN.

B) Incorreta. A seleção deliberada de embriões para uma deficiência não é considerada eticamente aceitável.

D) Incorreta. Achados secundários dependem de consentimento e o estudo familiar não é obrigatório.

Questão 2

Resposta correta: B

Os critérios habitualmente usados para programas de triagem, em geral, seguem aqueles propostos por *James Wilson e Gunnar Jungner* em 1968, em documento publicado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), são eles:

- A história natural da doença deve ser bem conhecida;
- Ser possível a identificação da doença antes do início das manifestações clínicas;
- A possibilidade de tratamento em estágio precoce deve trazer maiores benefícios, comparado ao tratamento após manifestação clínica da doença;
- Existência de um teste adequado para o diagnóstico em estágio precoce, passível de incorporação nas rotinas para diagnóstico de outras doenças já incorporadas em testes de triagem neonatal;

Ética e políticas públicas de saúde

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

- A incidência da doença deve ser alta na população;
- O custo-benefício da triagem populacional deve ser considerado bem como sua efetividade;
- Deve existir uma ampla aceitação por parte da população.

Questão 3

Resposta correta: A

De acordo com a lei 8069 “Durante os atendimentos de pré-natal e de puerpério imediato, os profissionais de saúde devem informar a gestante e os acompanhantes sobre a importância do teste do pezinho e sobre as eventuais diferenças existentes entre as modalidades oferecidas no Sistema Único de Saúde e na rede privada de saúde.”

Questão 4

Resposta correta: D

A alternativa D é a correta. A Lei nº 14.154/2021 ampliou o Programa Nacional de Triagem Neonatal de forma escalonada. Na Etapa I foram incluídas doenças relacionadas ao rastreamento metabólico ampliado, como as galactosemias. A Etapa II contempla doenças como a leucínose (MSUD) e outros erros inatos do metabolismo. A Etapa III inclui doenças infecciosas congênitas, como a toxoplasmose congênita, além de outras condições. A Etapa IV engloba, entre outras, as imunodeficiências primárias e doenças de depósito lisossômico, como a doença de Pompe.

Assim, a correspondência correta é:

Doença de Pompe → Etapa IV	(4)
Leucínose → Etapa II	(2)
Toxoplasmose congênita → Etapa III	(3)
Galactosemias → Etapa I	(1)
Imunodeficiências primárias → Etapa IV	(4)

Sequência: 4, 2, 3, 1, 4.

As demais alternativas apresentam associações incorretas entre as doenças e as etapas de implementação previstas pela Lei nº 14.154/2021.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Questão 5

Resposta correta: C

A portaria 199 tem por objetivo reduzir a mortalidade, contribuir para a redução da morbimortalidade e das manifestações secundárias e a melhoria da qualidade de vida das pessoas, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno redução de incapacidade e cuidados paliativos. A incorporação de tecnologias e construção de PCDTs é um de seus objetivos. O planejamento de ações compete ao município. A política prevê a integração com diversos atores.



13

Farmacogenômica

Questões

Questão 1

A hipertermia maligna é um distúrbio farmacogenético da regulação de cálcio do músculo esquelético. Sobre esta condição é correto afirmar:

- A** Indivíduos com história de rabdomiólise induzida pelo exercício devem ser considerados para a investigação molecular de susceptibilidade.
- B** O uso combinado de relaxante muscular despolarizante, como a succinilcolina e anestésicos voláteis como halotano ou isoflurano desencadeiam esta reação.
- C** A observação de hipertermia intraoperatória, na ausência de quadro infeccioso, é suficiente para o diagnóstico da condição.
- D** O tratamento de arritmias cardíacas neste cenário deve ser feito preferencialmente com bloqueadores de canal de cálcio.

Questão 2

Conhecer a interação entre os genes e os fármacos é muito útil para guiar o tratamento e evitar efeitos colaterais graves o que pode em última instância evitar a morte de uma pessoa. Nesse sentido, assinale a alternativa correta:

- A** Pacientes com trombose venosa, independente do sítio, e variante de Leiden em homozigose no gene *F5* não irão responder a rivaroxabana.
- B** Pacientes com miopatia congênita pelo *RYR1* devem ser anestesiados, preferencialmente com anestésicos voláteis como halotano por menor risco de efeito colateral.
- C** Paciente com hipercolesterolemia familiar autossômica recessiva por variante no *LDLR* costumam ter resposta ruim ao uso de estatinas.
- D** Homens com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase devem ser tratados preferencialmente com paracetamol ou ácido acetilsalicílico, evitando a exposição a ibuprofeno.

Questão 3

O estudo sobre a farmacogenômica e os testes farmacogenéticos vem crescendo a cada dia, mostrando a importância desta área da ciência. Sobre a farmacogenômica e a farmacogenética, é correto afirmar que:

- A** A nomenclatura mais utilizada para identificar variantes nos genes da família citocromo P450 é *N, onde N é um haplótipo conhecido para o gene específico.
- B** Os testes farmacogenômicos baseados na avaliação de variantes específicas não devem ser usados, pela alta chance de falso-negativo, sendo o sequenciamento completo de genes por NGS a técnica de escolha para esta investigação.
- C** As variantes do tipo número de cópias não são relevantes para este tipo de teste e não são reportadas quando identificadas em genes da superfamília CYP.
- D** A descrição das variantes identificadas em um teste de farmacogenômica segue a recomendação de 5 níveis do ACMG - benigna, provavelmente benigna, variante de significado incerto, provavelmente patogênica e patogênica.

Questão 4

Em relação à deficiência de G6PD, é correto afirmar que:

- A** Essa condição afeta predominantemente e mais gravemente as mulheres.
- B** A principal manifestação clínica é a anemia aplásica aguda.
- C** O início dos sintomas ocorre tipicamente na puberdade.
- D** O tratamento das crises é feito com uso de sulfonamidas.
- E** A condição é mais comum em populações de origem africana.

Farmacogenômica

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 5

A farmacogenômica é um campo em desenvolvimento. No entanto, algumas aplicações práticas já existem. A varfarina é um destes exemplos e os genes *CYP2C9* e *VKORC1* estão associados ao seu metabolismo. De acordo com o OMIM, o gene *CYP2C9* é o metabolizador de varfarina, transformando s-warfarina em metabólitos. Já o gene *VKORC1* converte a vitamina K em sua forma ativa e é inibido pela ação da varfarina.

Considerando as informações fornecidas abaixo e os genótipos dos pacientes a seguir, assinale a alternativa correta:

Varfarina		
Gene	Alelos	Atividade enzimática
<i>CYP2C9</i>	*1/*9	Atividade normal
	*2/ *5/ *8/ *11/ *12/ *14/ *16/ *23/ *30/ *38	Atividade reduzida
	*3/ *6/ *15/ *24/ *25/ *39/ *52	Atividade ausente
Gene	Alelos	Expressão de proteína
<i>VKORC1</i>	-1639A	Alelo selvagem – expressão normal
	-1639G	Alelo mutado – expressão reduzida

Adaptado de *Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium*

Paciente	Gene	Genótipos
1	<i>CYP2C9</i>	*1/*1
	<i>VKORC1</i>	-1639G/G
2	<i>CYP2C9</i>	*2/*3
	<i>VKORC1</i>	-1639A/A
3	<i>CYP2C9</i>	*1/*3
	<i>VKORC1</i>	-1639A/G

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Farmacogenômica

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

- A** O paciente 1 precisa usar doses maiores do que as habituais de varfarina para alcançar o efeito terapêutico.
- B** O paciente 2 precisa usar doses mais altas do que as habituais de varfarina para alcançar o efeito terapêutico.
- C** Os pacientes 2 e 3 precisam usar doses mais baixas de varfarina do que a dose habitual, por risco de sangramento.
- D** O paciente 3 precisa utilizar doses maiores de varfarina para alcançar o efeito terapêutico.
- E** Os pacientes 1 e 3 precisam usar doses mais baixas de varfarina por risco de sangramento.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO



13

Farmacogenômica

Respostas

Questão 1

Resposta correta: A

O uso de bloqueadores de canal de cálcio deve ser evitado neste cenário. O uso de anestésicos voláteis, associado ou não a succinilcolina desencadeia o quadro. A hipertermia intra-operatória não é suficiente para considerar este diagnóstico, sendo necessário outros sintomas. A rabdomiólise induzida pelo exercício é um sintoma de miopatias que estão associadas a hipertermia maligna e o exame molecular para investigar a susceptibilidade deve ser feito nestes pacientes.

Questão 2

Resposta correta: C

O uso de rivaroxabana em pacientes com fator V de Leiden é preferencial pelo menor risco de sangramento, respondem de forma igual a esta medicação e a varfarina.

RYR1 é uma dos genes relacionados a susceptibilidade a hipertermia maligna e o uso de halotano e medicações do grupo é contra indicação absoluta.

Variantes de perda de função no LDLR levam a pobre resposta para tratamento de hipercolesterolemia com estatinas, pois as estatinas aumentam a expressão de receptor LDL e irão responder a lomitapida que tem mecanismo de ação distinto.

O uso de acetaminofen e ácido acetilsalicílico deve ser evitado em pessoas com G6PD.

Questão 3

Resposta correta: A

Os testes farmacogenômicos que avaliam variantes específicas nos genes podem ser usados para drogas específicas, ainda que com algumas limitações. CNVs podem ser responsáveis por alterações nos genes CYP. As variantes habitualmente são descritas como haplótipos específicos e tem influência no metabolismo das drogas e não são classificadas como outras variantes associadas a doenças.

Questão 4

Resposta correta: E

A alternativa correta é a letra e. A deficiência de G6PD afeta aproximadamente 12,2% dos homens africanos, sendo significativamente mais prevalente nessa população em comparação com outras etnias (2,7-3,5% na Ásia, 2,1% no Oriente Médio e <0,3% em europeus). A distribuição geográfica da deficiência de G6PD coincide notavelmente com áreas de endemidade de malária, sugerindo proteção contra mortalidade por malária em heterozigotos. Análise das alternativas incorretas:

- a) A deficiência de G6PD é uma condição ligada ao cromossomo X, que afeta predominantemente e mais gravemente os homens (hemizigóticos), não as mulheres.
- b) A principal manifestação clínica é a anemia hemolítica aguda, não anemia aplásica. hemólise ocorre quando as hemácias sofrem estresse oxidativo desencadeado por medicamentos, ingestão de favas, ou infecções.
- c) As manifestações podem ocorrer em qualquer idade quando há exposição a agentes oxidantes, incluindo icterícia neonatal como uma das apresentações mais frequentes.
- d) As sulfonamidas estão entre os medicamentos contraindicados na deficiência de G

Questão 5

Resposta correta: A

O CYP2C9 degrada a forma ativa da varfarina em metabólitos, os metabolizadores lentos concentram por mais tempo e os rápidos por menos. Já o genótipo de *VKORC1* com menor expressão precisando de doses maiores. Assim, o paciente 1 precisa usar doses maiores. O paciente 2 precisa usar doses menores. O paciente 3 precisa usar doses habitual.



14

Genética de populações

Questões

Genética de populações

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 1

Em uma cidade do interior, uma equipe de geneticistas detectou que há incidência mais elevada de algumas condições genéticas autossômicas recessivas. Marque a alternativa que contém as informações corretas sobre mecanismos populacionais que podem estar envolvidos em situações semelhantes a desta cidade.

- A** A consanguinidade e a endogamia aumentam a frequência de genótipos homozigotos ao mesmo tempo que também aumentam os genótipos heterozigotos na população.
- B** O casamento seletivo entre indivíduos com mesmas condições genéticas (surdez, por ex.) equivale ao que ocorre na endogamia quanto ao impacto em todos os loci gênicos.
- C** Uma população estratificada é aquela em que o casamento ocorre aleatoriamente na população, embora não possa ocorrer desta forma em cada subgrupo.
- D** O aumento do risco para doenças recessivas depende da frequência populacional do alelo da doença e do grau de parentesco entre os pais.

Questão 2

Um experimento avaliou a frequência de tipo sanguíneo em 100.000 indivíduos de uma população. Ao final, os cientistas compararam os dados obtidos com a frequência esperada de acordo com a lei de Hardy-Weimberg e identificaram que a amostra não está em equilíbrio. Assinale a alternativa que contém uma explicação plausível para o resultado do experimento.

- A** Os casamentos desta população ocorrem de forma arbitrária.
- B** Houve um erro na genotipagem das amostras, com falha na identificação de heterozigotos.
- C** A amostra tem viés etário, com a maioria alcançando a vida adulta.
- D** A amostra tem um viés de aleatoriedade, com representação populacional variada.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Genética de populações

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 3

Menino, 5 anos, em avaliação por atraso motor e quedas frequentes. MLPA revelou uma deleção de 800kb em Xp21.1. A incidência dessa condição na população brasileira é de, aproximadamente, 1/3.000 indivíduos do sexo masculino. Assinale a alternativa que indica a frequência de mulheres “portadoras” nesta população considerando as premissas do princípio de Hardy-Weinberg.

- A** 1/1.500
- B** 1/6.000
- C** 1/54
- D** 1/100

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO



14

Genética de populações

Respostas

Genética de populações

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 1

Resposta correta: D

A consanguinidade e a endogamia aumentam os genótipos homozigotos, mas diminuem os heterozigotos. O casamento seletivo tem impacto em um único locus, aquele que os indivíduos apresentam em comum, diferente da endogamia em que pode haver impacto de vários loci. Na população estratificada, os casamentos ocorrem apenas entre os subgrupos, embora dentro deles possa ocorrer de forma aleatória. A alternativa D traz apenas afirmações corretas.

Questão 2

Resposta correta: B

São fatores que perturbam o equilíbrio de Hardy-Weimberg a estratificação de uma população, casamentos consanguíneos ou preferenciais, ausência de adaptabilidade de um alelo, vantagem do heterozigoto, seleção contra mutações específicas, migração, efeito fundador. Dentre as opções a única plausível é um erro de genotipagem de amostras.

Questão 3

Resposta correta: A

A alternativa A é a correta. O quadro clínico e a deleção em Xp21.1 são compatíveis com a Distrofia muscular de Duchenne, doença recessiva ligada ao cromossomo X com incidência aproximada de 1/3.000 meninos. Em doenças recessivas ligadas ao X, a frequência de homens afetados corresponde diretamente à frequência do alelo mutante (q). Assim:

- $q = 1/3.000$
- Frequência de mulheres heterozigotas ("portadoras") = $2pq$
- Como $p \approx 1$, então $2pq \approx 2q$
- $2 \times (1/3.000) = 1/1.500$

Portanto, a frequência esperada de mulheres portadoras é aproximadamente 1 em 1.500, conforme previsto pelo princípio de Hardy-Weinberg.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO



15

Distúrbios auditivos

Questões

Distúrbios auditivos

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 1

Abaixo estão descritos casos clínicos de formas sindrômicas de perda auditiva. Assinale a alternativa que indica a forma sindrômica de surdez associada a variantes patogênicas no gene que codifica a molécula do colágeno.

- A** Paciente com baixa estatura proporcionada associado a histórico de fraturas de repetição. Exame dismorfológico com nariz proeminente e hipoplasia de face média. Radiografia com acrosteólise.
- B** Paciente com baixa estatura proporcionada associada a fendas palpebrais oblíquas para baixo, hipoplasia malar, coloboma de pálpebras inferiores, pectus excavatum e agenesia de 5° raio das mãos.
- C** Paciente com baixa estatura proporcionada associada à obesidade centrípeta; braquidactilia e polidactilia pós-axial de membros superiores; perda visual progressiva periférica e perda progressiva da função renal.
- D** Paciente com habitus marfanoide e dor articular crônica; face plana e com olhos proeminentes; alta miopia; palato alto; pectus excavatum; aracnodactilia; escoliose; Radiografia com displasia espondiloepifisária.

Questão 2

No diagnóstico diferencial de um caso de surdez, é correto afirmar:

- A** Adolescente feminina com surdez neurosensorial de instalação subaguda e história de pai com cardiomiopatia hipertrófica aos 38 anos sugere doença de Fabry.
- B** Menino, 3 anos, com surdez neurosensorial pré-lingual, paralisia facial à direita deve ser investigado para a síndrome de Stickler.
- C** Menina, 2 anos, com surdez neurosensorial e atetose deve realizar dosagem de atividade de biotinidase em plasma, ainda que a triagem neonatal bioquímica tenha sido normal.
- D** Adulto jovem, 18 anos, com perda auditiva de condução, de início recente e perda visual congênita, com imagem de sal e pimenta em fundoscopia levanta a suspeita de síndrome de Usher.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios auditivos

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 3

Para o caso de uma paciente com surdez pré-lingual que passou a apresentar dificuldade visual por volta dos 13 anos, resultando em diagnóstico oftalmológico de retinite pigmentar nesta idade, assinale a alternativa que possui o diagnóstico e resultado confirmatório possível.

- A** Síndrome de Bardet-Biedl confirmada pela presença de pequenas deleções no DNA mitocondrial.
- B** Doença de Tay-Sachs forma clássica confirmada por atividade reduzida da enzima hexosaminidase A.
- C** Síndrome de Usher tipo 1 confirmada por variantes patogênicas bialélicas no gene *MYO7A*.
- D** Síndrome de Stickler confirmada por variante patogênica em heterozigose no gene *COL1A2*.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO



15

Distúrbios auditivos

Respostas

Distúrbios auditivos

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 1

Resposta correta: D

A síndrome de Stickler é a única collagenopatia que pode ser reconhecidas. O item "A" descreve a picnodisostose, associado à deficiência da catepsina K; o item "B" descreve a disostose acrofacial (síndrome de Nager), associada à proteína associada ao spliceossomo (SF3B4); o item "C" descreve uma ciliopatia, como a síndrome de Bardet-Biedl.

Questão 2

Resposta correta: A

O distúrbio do movimento associado à deficiência de biotinidase é ataxia cerebelar. A paralisia facial unilateral com surdez sugere o diagnóstico de síndrome CHARGE e não síndrome de Stickler. Na doença de Fabry a perda auditiva pode ser de instalação subaguda.

Na síndrome de Usher a perda auditiva é do tipo neurosensorial e se inicia ao nascimento, enquanto que a perda visual por conta de retinose é iniciada na adolescente ou idade de adulto jovem.

Questão 3

Resposta correta: C

Dentre as alternativas, o único diagnóstico apresentado que combina deficiência auditiva seguida do surgimento de retinite pigmentar é a síndrome de Usher. As demais alternativas contêm condições que cursam com alterações retiniana (síndrome de Bardet-Biedl e Doença de Tay-Sachs) ou deficiência auditiva (Síndrome de Stickler), porém suas apresentações são bastante distintas. Adicionalmente, a herança de síndrome de Bardet-Biedl é autossômica recessiva e o gene *COL1A2* não é associado à síndrome de Stickler.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO



16

Doenças hematológicas

Questões

Doenças hematológicas

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 1

Paciente do sexo feminino, 1 ano de idade, é a primeira filha de casal não consanguíneo, tem agenesia bilateral de rádios. Entre as suspeitas diagnósticas da paciente, pode-se dizer:

- A** A síndrome do rádio ausente e trombocitopenia (TAR) é uma das hipóteses, se há presença de ambos os polegares, independente da presença de outras malformações
- B** A síndrome do rádio ausente e trombocitopenia (TAR) é uma das hipóteses, e é esperada trombocitopenia congênita e sintomática, que pode ser piorada pela alergia ao leite de vaca, comum nesses pacientes
- C** A anemia de Fanconi deve ser considerada, mas é menos provável por não ter pais consanguíneos.
- D** A anemia de Fanconi deve ser considerada se houver presença de polegares bem formados bilaterais

Questão 2

Sobre as hemofilias é correto afirmar que:

- A** A deficiência de fator VIII responde por 60% dos casos de hemofilia e as manifestações clínicas são mais graves do que na deficiência de fator IX.
- B** A análise molecular do gene *F9* é a única possibilidade de confirmar o diagnóstico de hemofilia B em uma mulher.
- C** O emicizumabe é uma medicação incorporada ao SUS, indicada em pacientes com hemofilia A que apresentam falha terapêutica no protocolo de imunotolerância padrão.
- D** A principal indicação para o uso de desmopressina são meninos com hemofilia B que apresentam sangramentos graves até o início da reposição de fator de coagulação.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças hematológicas

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 3

Menino, 6 meses com sangramento gengival, filho de casal não consanguíneo. A filha mais velha do casal faleceu com hemorragia interna após queda com 1 ano e 6 meses e a outra filha do casal é saudável. Sem distorções ao exame. Os exames mostram tempo de sangramento aumentado, plaquetas dosadas em diferentes momentos entre 50.000 e 160.000, macroplaquetas, agregação presente com ADP, adrenalina e colágeno e ausência de agregação com ristocetina. O diagnóstico mais provável é:

- A** Síndrome de Bernard-Soulier
- B** Tromboastenia de Glanzmann
- C** Deficiência de fator de von Willebrand
- D** Anemia de Diamond-Blackfan

Questão 4

Sobre a deficiência de piruvato quinase é correto afirmar que:

- A** O padrão usual é de anemia macrocítica com reticulócitos normais.
- B** A apresentação clínica é grave, sendo que os pacientes são dependentes de transfusão por toda a vida.
- C** O teste diagnóstico com melhor custo benefício é um painel de genes incluindo todos os genes associados a condição.
- D** É a anemia hemolítica não esferocítica hereditária mais comum em todo o mundo.

Questão 5

Assinale a alternativa que indica um quadro sindrômico associado a diátese hemorrágica devido à deficiência de fator(es) de coagulação.

- | | |
|----------------------------------|-----------------------------|
| A Síndrome de Jacobsen | B Síndrome de Cohen |
| C Síndrome de Klinefelter | D Síndrome de Noonan |

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO



16

Doenças hematológicas

Respostas

Doenças hematológicas

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 1

Resposta correta: A

A alternativa **A** está correta. A combinação de **ausência bilateral dos raios com preservação dos polegares** é um achado clássico da síndrome TAR. Esse aspecto é extremamente útil para o diagnóstico diferencial com a anemia de Fanconi, na qual alterações dos polegares são frequentes. Análise das demais alternativas:

B) Incorreta. A gravidade da trombocitopenia é variável.

C) Incorreta. A ausência de consanguinidade não afasta anemia de Fanconi.

D) Incorreta. Polegares normais favorecem TAR.

Questão 2

Resposta correta: C

A hemofilia A é a deficiência de fator VIII e a B a deficiência de fator IX. Ambas são ligadas ao X. Do ponto de vista clínico são semelhantes e a diferença de gravidade é baseada na atividade residual de cada fator de coagulação. A dosagem e fator IX pode estar baixa em mulheres com formas leves de hemofilia B. O emacizumabe foi incorporado para tratamento de pacientes com hemofilia A que apresentam imunotolerância. A desmopressina é usada no tratamento de hemofilia A.

Questão 3

Resposta correta: A

Na tromboastenia de Glanzmann não há macroplaquetas e a agregação com ADP, adrenalina e colágeno é ausente. Na doença de von Willebrand, a agregação com ristocetina é presente e a plaquetopenia é leve a moderada. A anemia de Diamond-Blackfan é uma aplasia pura de células vermelhas e pode ter distorções ao exame físico.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças hematológicas

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 4

Resposta correta: D

A deficiência de piruvato quinase é a anemia hemolítica não esferocítica mais comum no mundo. As manifestações clínicas são variáveis com pacientes iniciando sintomas na infância ou até na vida adulta. É uma anemia normocrômica com policromasia não macrocítica. A macrocitose indica deficiência de ácido fólico subjacente.

Questão 5

Resposta correta: D

A Rasopatias e, principalmente, a síndrome de Noonan estão associadas à deficiência dos fatores de coagulação V, VIII, XI, XII e proteína C, além de disfunção plaquetária. É importante que o médico geneticista avalie esse quadro específico em conjunto com o hematologista para evitar comorbidades que podem ser prevenidas. A síndrome de Jacobsen, por sua vez, está associada à macroplaquetopenia, mas não de fatores de coagulação. A síndrome de Klinefelter pode cursar com trombose venosa profunda provavelmente associada a um estado pró-coagulante pelo aumento de Fator VIII e trombina. A síndrome de Cohen, por sua vez, está associado a estados de hipercoagulabilidade, já que pode cursar com deficiência das proteínas C e S, além da antitrombina III.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO



17

Doenças imunológicas

Questões

Doenças imunológicas

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 1

Masculino, 1 ano, filho de casal consanguíneo, é levado ao serviço de urgência com história de febre alta diária há 10 dias, sem sintomas gripais, gastrointestinais ou lesões de pele. Ao exame físico notada hepatoesplenomegalia moderada e ausência de dismorfias. Exames complementares revelaram elevação de enzimas hepáticas 10x acima do limite superior da normalidade e hemograma com pancitopenia. História familiar positiva para filhos de primos em primeiro grau em diferentes gerações. Em interconsulta com a genética, é informado que será feita investigação molecular da criança, pela urgência da introdução do tratamento específico adequado. Qual o diagnóstico mais provável? (ou qual doença que tem tratamento específico deve ser investigada?)

- A** Mucopolissacaridose tipo VII
- B** Doença de Gaucher tipo I
- C** Linfohistiocitose hemofagocítica familiar
- D** Doença de Wolman

Questão 2

Sobre a Deficiência de Adenosina Desaminase (ADA) podemos afirmar:

- A** O diagnóstico pode ser estabelecido pela atividade da enzima adenosina desaminase inferior a 50% da atividade catalítica normal
- B** O diagnóstico molecular pode ser estabelecido pela presença de uma variante patogênica em heterozigose no gene *ADA*
- C** Em aproximadamente 90% dos casos há imunodeficiência combinada grave (ADA-SCID) com disfunção das células T, B e natural killer (NK)
- D** Trata-se de condição não elegível para rastreio na triagem neonatal, visto a ausência de tratamento específico após o diagnóstico

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças imunológicas

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 3

Menina, 7 anos, apresenta há aproximadamente 2 anos episódios mensais de febre, dor abdominal, mialgia, artralgia, rash cutâneo e conjuntivite. O rash cutâneo é migratório e do tipo urticariforme. Os episódios duram entre 7-10 dias e são incapacitantes. Os exames laboratoriais realizados durante estes episódios mostram aumento de VHS, aumento de PCR, aumento de proteína amiloide A. O diagnóstico mais provável é:

- A** Síndrome TRAPS
- B** Síndrome de Blau
- C** Síndrome Majeed
- D** Síndrome PAPA

Questão 4

Lactente, 12 meses, sexo masculino, encaminhado da Pediatria para avaliação por quadro de baixo ganho pômdero-estatural associado a otites de repetição e vários internamentos por pneumonias e sinusite. No último internamento, ele evoluiu com sepse grave. Seu exame físico é marcado por rash petequial em dorso e eczema perioral e em extremidades. Não apresenta dismorfias craniofaciais significativas. Seu hemograma evidenciou importante plaquetopenia. Ele é o primeiro filho de casal jovem e não consanguíneo, porém há descrição de primo do lado materno com quadro semelhante que faleceu aos 3 anos de leucemia. A principal hipótese diagnóstica é:

- A** Deficiência de adenosina deaminase.
- B** Ataxia telangiectasia.
- C** Síndrome de Wiskott-Aldrich.
- D** Pancitopenia de Fanconi.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO



17

Doenças imunológicas

Respostas

Doenças imunológicas

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 1

Resposta correta: C

A linfohistiocitose hemofagocítica familiar (fHLH), definida pela presença de variantes patogênicas bialélicas em um dos quatro genes (*PRF1*, *STX11*, *STXBP2* ou *UNC13D*), é um erro inato da imunidade caracterizado por hiperação e proliferação excessiva de linfócitos T e macrófagos, resultando em infiltração e dano a órgãos como medula óssea, fígado, baço e encéfalo. A HLH familiar geralmente manifesta-se como uma condição aguda, com febre alta e persistente, citopenias e hepatoesplenomegalia. A mediana de sobrevida em lactentes com fHLH não tratados que desenvolvem doença ativa é inferior a dois meses após o início das manifestações; a progressão da fHLH, a disfunção orgânica, as infecções invasivas e os episódios hemorrágicos são responsáveis pela maioria dos óbitos. Entretanto, a introdução de protocolos recentes de quimioimunoterapia, seguidos de transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (TCTH), tem proporcionado melhora na sobrevida.

Questão 2

Resposta correta: C

A deficiência de ADA apresenta um espectro fenotípico que inclui principalmente a imunodeficiência combinada grave de início precoce (ADA-SCID), diagnosticada na infância em cerca de 80% dos indivíduos, e a imunodeficiência combinada de início tardio (ADA-CID) em 15-20% dos casos. Praticamente todos os pacientes clinicamente afetados apresentam imunodeficiência combinada com depleção de todas as principais subpopulações de linfócitos (fenótipo T-B-NK-). As demais alternativas estão incorretas: o diagnóstico é estabelecido por atividade enzimática da ADA inferior a 1% (não 50%) da atividade catalítica normal em hemácias ou extratos de sangue seco; o diagnóstico molecular requer a presença de variantes patogênicas bialélicas (não em heterozigose) no gene ADA, uma vez que se trata de condição autossômica recessiva; e a deficiência de ADA é elegível para triagem neonatal através da medição de TREC (T-cell receptor excision circles) ou detecção de níveis elevados de adenosina e desoxiadenosina por espectrometria de massa em tandem, permitindo identificação antes do aparecimento de sintomas.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças imunológicas

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 3

Resposta correta: A

A síndrome TRAPS se caracteriza por episódios de febre a cada 4-6 semanas que podem durar entre 5-25 dias. A febre está associada a rash cutâneo, dor articular, mialgia, rash migratório, dor abdominal. Podem ser desencadeados por infecção, alterações hormonais, vacinas, trauma, estresse.

A síndrome Majeed é caracterizada por inflamação multissistêmica, com osteomielite crônica e multifocal, dor óssea recorrente, febre, déficit de ganho pondero-estatural, anemia diseritropoiética, dermatose neutrofílica.

A síndrome PAPA é caracterizada por artrite piogênica, pioderma gangrenoso e acne. Já a síndrome BLAU tem a tríade de dermatite granulomatosa, artrite e uveíte.

Questão 4

Resposta correta: C

A alternativa C é a correta. A síndrome de Wiskott-Aldrich é uma imunodeficiência primária ligada ao X caracterizada pela tríade clássica de eczema, infecções recorrentes e trombocitopenia com plaquetas pequenas. O histórico de otites, sinusites, pneumonias de repetição, sepse grave, eczema e rash petequial associado à plaquetopenia é altamente sugestivo do diagnóstico. O antecedente familiar de um primo materno afetado reforça o padrão de herança ligada ao X. Além disso, há risco aumentado de doenças autoimunes e neoplasias hematológicas, incluindo leucemia e linfoma. A alternativa A está incorreta porque a deficiência de adenosina deaminase cursa com imunodeficiência combinada grave, geralmente sem eczema e trombocitopenia como manifestações predominantes. A alternativa B está incorreta porque a ataxia-telangiectasia caracteriza-se por ataxia cerebelar progressiva, telangiectasias e imunodeficiência, achados ausentes no caso. A alternativa D está incorreta porque a anemia de Fanconi cursa com falência medular progressiva, malformações congênitas e pancitopenia, não sendo típica a associação com eczema e infecções recorrentes. A alternativa E está incorreta porque a síndrome de Chediak-Higashi caracteriza-se por albinismo oculocutâneo parcial, infecções recorrentes e grânulos gigantes em leucócitos, achados não descritos no paciente.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO



18

Doenças pulmonares

Questões

Doenças pulmonares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 1

Assinale a alternativa correta sobre a hipertensão arterial pulmonar hereditária.

- A** A forma hereditária responde por 20% de todos os casos de hipertensão arterial pulmonar.
- B** Por ser condição que envolve mais de 15 genes, a investigação por painel apresenta melhor custo-benefício.
- C** Tem padrão de herança autossômico dominante, penetrância reduzida e fenômeno de antecipação.
- D** A definição da forma hereditária é baseada na presença de história familiar, independente de mutação gênica.

Questão 2

A fibrose cística é uma condição autossômica recessiva causada por variantes patogênicas no gene *CFTR* e de acometimento multissistêmico. É correto considerar a respeito desta condição:

- A** A análise da tripsina imunoreativa só deve ser realizada em amostras colhidas com até 30 dias de vida do recém-nascido
- B** Infecções respiratórias *Pseudomonas aeruginosa* ou outros organismos gram-negativos atípicos são incomuns
- C** Homens podem ter fertilidade comprometida pela condição, com azoospermia não obstrutiva
- D** O uso de moduladores de CFTR está liberado para alguns genótipos em qualquer idade

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Questão 3

Sobre a discinesia ciliar primária (DCP) é correto afirmar:

- A** Na maioria dos pacientes com DCP os primeiros sintomas surgem no final da primeira infância.
- B** A heterotaxia está presente em 12% dos casos de DCP, sendo este um sinal patognomônico da condição.
- C** Dos casos com clínica sugestiva de DCP, em 20%-30% não há variantes patogênicas identificadas na análise molecular.
- D** Para investigação molecular da condição, deve dar preferência a análise de gene único ao sequenciamento do exoma.



18

Doenças pulmonares

Respostas

Doenças pulmonares

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 1

Resposta correta: C

Aproximadamente 6% dos casos estão relacionados a forma hereditária. O gene envolvido é *BMPR1* e tem dois loci de susceptibilidade, sendo que tem manifestações extra-pulmonares. A definição de forma hereditária é pela presença de mutação.

Questão 2

Resposta correta: A

A alternativa **A** está correta. A dosagem de tripsina imunorreativa utilizada na triagem neonatal deve ser realizada dentro das janelas etárias definidas pelo programa, pois sua sensibilidade diminui com o passar do tempo. A confirmação diagnóstica é feita posteriormente por teste do suor e/ou análise molecular. Análise das demais alternativas:

B) Incorreta. Colonização por *Pseudomonas aeruginosa* é um achado clássico.

C) Incorreta. A infertilidade masculina decorre principalmente de azoospermia obstrutiva.

D) Incorreta. Os moduladores possuem restrições de idade e genótipo.

Questão 3

Resposta correta: C

A) Mais de 75% dos neonatos a termo com PCD apresentam “desconforto respiratório neonatal”, necessitando de oxigênio suplementar por dias ou semanas, apesar da gestação a termo; no entanto, poucos são diagnosticados com PCD nessa idade.

B) A heterotaxia está presente em 12% dos casos de DCP. Não há um sinal patognomônico da condição.

C) Dos casos com clínica sugestiva de DCP, em 20%-30% não há variantes patogênicas identificadas na análise molecular.

D) Trata-se de condição com grande heterogeneidade gênica. Assim, o sequenciamento amplo pode ser realizado por ser mais custo efetivo.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO



19

Doenças renais

Questões

Doenças renais

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 1

“O cantor Júnior Lima, 41, e sua esposa, Mônica Benini, 39, anunciaram, em suas redes sociais, que a filha mais nova do casal foi diagnosticada com uma condição rara nos rins: a Síndrome Nefrótica.” (Fonte: <https://www.cnnbrasil.com.br/entretenimento/filha-de-junior-lima-recebe-diagnostico-de-sindrome-rara-nos-rins> Acesso em : 11/08/2025). Qual das alternativas abaixo descreve corretamente uma característica que auxilia na distinção entre formas genéticas e não genéticas da condição apresentada pela filha do cantor?

- A** Presença de recidiva rápida após transplante renal é característica típica das formas genéticas.
- B** História familiar negativa exclui a possibilidade de síndrome nefrótica de origem genética.
- C** A presença de depósito de cristais em forma de cruz de malta no exame de urina, sugere uma forma de síndrome nefrótica genética.
- D** Resposta incompleta à corticoterapia sugere a hipótese de síndrome nefrótica genética.

Questão 2

Paciente masculino, 30 anos, encaminhado do nefrologista para investigação de quadro de cistos renais bilaterais, cistos hepáticos e pancreáticos, além de hipertensão arterial sistêmica (HAS). Pai, tia e avó paterna têm cistos renais e HAS. Considerando o diagnóstico mais provável, qual é a manifestação clínica não cística mais importante que deve ser investigada?

- A** Coledocolitíase
- B** Aneurismas cerebrais
- C** Estenose de valva mitral
- D** Amaurose

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças renais

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 3

Gestante, 32 anos, G4P3A0, encaminhada do pré-natal de alto risco para avaliação com geneticista devido a múltiplos cistos renais bilaterais (função renal normal), cistos hepáticos e pressão arterial de 145x90 mmHg. Sua mãe iniciou diálise há 2 anos devido à perda da função renal relacionada a múltiplos cistos. Seus dois filhos mais velhos, de 8 e 5 anos, tem ultrassom de vias urinárias normal. Analise as afirmações abaixo sobre a principal hipótese diagnóstica.

- I. Riscos associados a essa condição incluem hemorragia subaracnóide e aneurismas intracranianos.
- II. É uma condição de início precoce e, por conta disso, podemos excluir que os seus dois filhos mais velhos sejam afetados, já que não apresentam cistos renais.
- III. Há pequena heterogeneidade de locus, uma vez que somente dois genes estão associados ao fenótipo.
- IV. Há uma maior incidência de doença diverticular e dissecação de aorta torácica.

Assinale a alternativa que indica as afirmações verdadeiras.

- A** I e II
- B** I e III
- C** I e IV
- D** III e IV

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO



19

Doenças renais

Respostas

Doenças renais

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 1

Resposta correta: D

Alternativa A – INCORRETA: O documento descreve que a recorrência rápida pós-transplante é mais frequente nas formas não genéticas (aproximadamente 70% dos casos), associadas a fatores imunomediados, e não nas formas genéticas, nas quais a doença geralmente não recorre no enxerto.

Alternativa B – INCORRETA: A ausência de história familiar não exclui SRNS genética, pois muitas formas decorrem de variantes de novo, herança recessiva com pais assintomáticos ou penetrância reduzida em formas dominantes.

Alternativa C - INCORRETA: O achado de cristais com birrefringência em cruz de malta na urina está relacionado à lipidúria. Esse sinal decorre da presença de corpos graxos oriundos da lesão da barreira de filtração glomerular, mas não diferencia formas genéticas de não genéticas da síndrome nefrótica.

Alternativa D - CORRETA: a síndrome nefrótica de origem genética costuma se apresentar como síndrome nefrótica resistente a esteroides (SRNS), definida pela ausência de remissão da proteinúria após 4–6 semanas de tratamento com glicocorticoides. Embora o termo “resistente” costume implicar falha total de resposta, o documento destaca que a não obtenção de remissão completa, mesmo com melhora parcial, deve levantar a suspeita de uma causa genética, especialmente em pacientes com início precoce, história familiar compatível ou sinais extrarrenais associados.

Questão 2

Resposta correta: B

Caso altamente sugestivo de doença policística renal de herança autossômica dominante (ADPKD - do inglês *autosomal dominant polycystic kidney disease*). Os pacientes com ADPKD apresentam cistos renais bilaterais, hipertensão arterial sistêmica precoce e evoluem para insuficiência renal.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Doenças renais

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Outras manifestações incluem cistos hepáticos, pancreáticos, em vesícula seminal e membrana aracnóide, dilatação de raiz de aorta e dissecção de aorta torácica, prolapso de valva mitral e hérnia de parede abdominal. Uma complicação importante é a maior ocorrência de aneurismas cerebrais, que ocorrem em aproximadamente 10% dos pacientes com ADPKD (cerca de duas vezes mais que o risco da população em geral). As alterações clínicas listadas nas outras alternativas não fazem parte do quadro clínico da ADPKD.

Questão 3

Resposta correta: C

A alternativa C é a correta, pois as assertivas I e IV são verdadeiras. O quadro clínico é sugestivo de doença renal policística autossômica dominante, caracterizada por múltiplos cistos renais bilaterais, cistos hepáticos, hipertensão arterial e história familiar vertical de doença renal crônica. A assertiva I está correta porque a condição está associada a manifestações extrarrenais, incluindo aneurismas intracranianos e risco aumentado de hemorragia subaracnóidea. A assertiva II está incorreta porque o início geralmente é na vida adulta. A assertiva III está incorreta porque, embora os genes principais sejam *PKD1* e *PKD2*, há heterogeneidade genética adicional descrita, incluindo outros genes associados a fenótipos sobrepostos de doença policística/cística renal. Portanto, a afirmação de que somente dois genes estão associados ao fenótipo é excessivamente restritiva. A assertiva IV está correta porque a doença renal policística autossômica dominante também se associa a maior frequência de doença diverticular e alterações vasculares, incluindo aneurismas e dissecção de aorta torácica.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO



20

Doenças do trato gastrointestinal

Questões

Doenças do trato gastrointestinal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 1

Sobre as atresias de trato gastrointestinal é correto afirmar que:

- A** A atresia duodenal é duas vezes mais frequente que a atresia de esôfago em nascidos vivos.
- B** Na ocorrência de atresia de esôfago sem outras malformações ou distorções, uma causa genética pode ser descartada.
- C** Raramente a atresia anal está associada a síndromes genéticas ou é observada em conjunto com outras malformações.
- D** A atresia de jejuno é a forma mais comum de atresia de TGI em nascidos vivos e raramente está associada à síndromes.

Questão 2

Lactente 6 meses com diagnóstico neonatal de doença de Hirschsprung. Sobre este caso, assinale a alternativa correta:

- A** Crescimento restrito, microcefalia, hipertelorismo ocular, columela baixa, orelhas com lóbulo em orechiette são sugestivos de síndrome Mowat-Wilson.
- B** A história de macrossomia e macrocrania pré-natal com posterior queda de peso e microcefalia, além de face grosseira e lesões cutâneas hipo e hiperpigmentares são achados sugestivos de síndrome de Pitt-Hopkins.
- C** A observação de telecanto, surdez, contraturas de flexão, fusão de ossos do carpo sugere a síndrome de Ondine.
- D** Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, macrocefalia, catarata congênita, sindactilia entre II e III pododáctilos são sugestivas de síndrome de Goldenberg-Shprintzen.

Questão 3

Dentre as condições abaixo, assinale a alternativa mais frequentemente relacionada à doença de Hirschsprung:

- | | |
|----------------------------------|-------------------------------|
| A Síndrome de Williams | B Síndrome de Down |
| C Neurofibromatose tipo I | D Síndrome de Alagille |

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO



20

Doenças do trato gastrointestinal

Respostas

Doenças do trato gastrointestinal

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 1

Resposta correta: D

A atresia anal é vista em associação a outras malformações em mais de 60% dos casos. A atresia de duodeno é menos frequente que a atresia de esôfago.

Questão 2

Resposta correta: A

A descrição da letra B é a síndrome de Pallister-Killian, na letra C está descrita a síndrome de Waardenburg tipo III.

Questão 3

Resposta correta : B

A síndrome de Down é a condição mais frequentemente associada à doença de Hirschsprung dentre as alternativas apresentadas. A síndrome de Down apresenta incidência de 7,3% em pacientes com doença de Hirschsprung, sendo a anomalia cromossômica mais comum associada a esta condição. Reciprocamente, 2,6% dos pacientes com síndrome de Down apresentam doença de Hirschsprung, representando um risco mais de 50 vezes maior que a população geral. Outras síndromes associadas à doença de Hirschsprung incluem síndrome de Waardenburg-Shah (com distúrbios pigmentares), síndrome de Mowat-Wilson, síndrome de Haddad (com hipoventilação central congênita) e hipoplasia cartilagem-cabelo, porém nenhuma com frequência comparável à síndrome de Down. As demais alternativas (síndrome de Williams, neurofibromatose tipo I e síndrome de Alagille) não apresentam associação significativa com doença de Hirschsprung na literatura médica.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO



21

Genodermatoses

Questões

Questão 1

Paciente do sexo masculino, 3 anos, foi encaminhado para investigar quadro de atraso da erupção dentária. É o primeiro filho de casal não consanguíneo, teve gestação e parto eutócico, sem intercorrências. Teve alta com 24 horas de vida porém internou novamente com 5 dias de vida. A mãe refere que a criança broncoaspirou após ser medicada com paracetamol para quadro de febre sem outras queixas. Seguiu dois meses internado para investigação de hipertermia e teve alta sem causa esclarecida. Evoluiu com atraso na disrupção dentária. Ao exame, apresenta pele e cabelos secos, presença de apenas dois elementos dentários, hiperpigmentação periorbitária, cílios e sobrancelhas quase ausentes, lábios proeminentes. Sobre este caso, seria possível afirmar:

- A** A mãe pode ter hipodontia e/ou dentes cônicos, sendo rara alteração em fâneros
- B** Paciente tem risco próximo ao populacional de ter irmã com sintomas semelhantes
- C** Dificuldade para aleitamento pode ter relação com condição genética
- D** Voz rouca é um sintoma comum, mas não são esperados quadros respiratórios

Questão 2

No exame de neuroimagem de um paciente, você observa nódulos subependimários e túberes corticais. Assinale a alternativa que contém o achado de exame físico mais compatível com o diagnóstico sugerido pelo exame cerebral.

- A** Nódulos subcutâneos com efélides axilares e inguinais.
- B** Angiofibromas faciais e lesões de 'shagreen'.
- C** Áreas de hiperpigmentação, respeitando as linhas de Blaschko.
- D** Manchas hipocrômicas lineares em tronco e extremidades.

Questão 3

As manchas café-com-leite são uma das manifestações clássicas da síndrome de McCune-Albright. Assinale a alternativa correta em relação às características dermatológicas e seus aspectos diagnósticos nessa condição:

- A** As manchas café-com-leite na síndrome de McCune-Albright geralmente surgem na adolescência e possuem bordas regulares, sendo idênticas às lesões encontradas na neurofibromatose tipo 1.
- B** A distribuição das manchas na síndrome de McCune-Albright respeita linhas de Blaschko, indicando mosaicismo somático cutâneo, e tendem a ser unilaterais e grandes.
- C** A presença de manchas café-com-leite em regiões de pressão, como escápulas e nádegas, é um critério diagnóstico altamente sensível e específico para MAS.
- D** Da mesma forma que na neurofibromatose tipo 2, a síndrome de McCune-Albright é caracterizada por múltiplas manchas bilaterais, pequenas e redondas, com início após o segundo ano de vida.

Questão 4

Um menino de 8 anos apresenta bolhas recorrentes em áreas de trauma, principalmente nas mãos e pés. O exame físico revela cicatrizes atróficas nas regiões bolhosas e hiperpigmentação. A imunofluorescência direta de uma biópsia de pele mostra ausência de colágeno tipo VII. O histórico familiar mostra que o pai tinha problemas similares na infância. Acerca do caso é possível afirmar:

- A** Trata-se de um caso de Epidermólise bolhosa distrófica familiar, porém apenas 30% dos casos têm história familiar
- B** Apesar do acometimento dermatológico, espera-se que as unhas sejam poupadas
- C** Diferente da forma autossômica dominante, a forma apresentada pelo paciente não gera cicatrizes
- D** Unhas distróficas, especialmente unhas dos pés, são comuns e podem ser a única manifestação desta condição.



21

Genodermatoses

Respostas

Questão 1

Resposta correta: C

A alternativa **C** está correta. O quadro clínico sugere displasia ectodérmica hipodróica ligada ao X, caracterizada por hipotricose, hipodontia e hipodrose. A dificuldade de alimentação pode ocorrer devido à redução da produção de saliva e alterações da cavidade oral. A história neonatal de hipertermia também é um achado clássico decorrente da incapacidade de sudorese adequada. Análise das demais alternativas:

A) Incorreta. Mulheres portadoras frequentemente apresentam alterações dentárias e de fâneros.

B) Incorreta. O risco de recorrência pode ser elevado se a mãe for portadora.

D) Incorreta. Infecções e complicações respiratórias podem ocorrer devido à deficiência das glândulas mucosas.

Questão 2

Resposta correta: B

Os achados de neuroimagem são típicos de esclerose tuberosa que inclui, dentre os achados dermatológicos, os angiofibromas faciais e 'shagreen patches'. Nódulos subcutâneos e efélides remetem à neurofibromatose. Áreas de hiperpigmentação que seguem as linhas de Blaschko fazem parte da terceira fase de lesões da incontinência pigmenti, enquanto manchas hipocrômicas lineares podem representar um quadro de hipomelanose de Ito.

Questão 3

Resposta correta: B

a) Incorreta: Na MAS, as manchas café-com-leite geralmente estão presentes ao nascimento ou surgem nos primeiros meses de vida. Além disso, possuem bordas irregulares, com aspecto de "mapa geográfico", ao contrário das bordas suaves da NF1.

Genodermatoses

[CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS](#)

b) Correta: As manchas na MAS seguem padrões de linhas embrionárias de desenvolvimento, especialmente linhas de Blaschko, o que reflete o mosaicismo somático. Tendem a ser grandes, segmentares, unilaterais, e respeitam a linha média. Essas características ajudam a diferenciá-las das lesões da NF1.

c) Incorreta: A distribuição em áreas de pressão não é característica da MAS. Essas regiões não têm valor diagnóstico. A localização das MCL na MAS é segmentar, não relacionada à pressão.

d) Incorreta: As lesões da MAS tendem a ser grandes, irregulares, unilaterais, e estão presentes ao nascimento. As da NF1 são geralmente múltiplas, bilaterais, pequenas, com bordas suaves, e surgem durante a infância, mas não exclusivamente após o segundo ano de vida.

Questão 4

Resposta correta: D

A) 70% é herdado

B) unhas são afetadas

C) são lesões mais leves mas cursam com cicatrizes

[CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO](#)



22

Distúrbios oftalmológicos

Questões

Distúrbios oftalmológicos

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 1

Recém-nascido masculino, nascido de parto normal, a termo, pesando 3500g, medindo 48cm, perímetro cefálico 34cm. Apresentava midríase ao nascimento e foi avaliado pela oftalmologia com diagnóstico de hipoplasia grave de nervo óptico. No segundo dia de vida apresentou hipoglicemia, sem sinais de infecção ou sucção débil, necessitando de alta taxa de infusão de glicose. Dosagem de peptídeo C foi normal, ultrassonografia abdominal e ecocardiograma não identificaram malformações. O exame morfológico mostrava pênis bem formado e pequeno, com bolsa escrotal pregueada e testículos ausentes de bolsa escrotal. Considerando os achados deste caso, assinale a alternativa que indica a associação de dados clínicos com o diagnóstico mais provável:

- A** O diagnóstico clínico de displasia septo-óptica foi confirmado com a observação de ausência de septo pelúcido e agenesia de corpo caloso na ressonância nuclear magnética de crânio.
- B** O exame de potencial evocado auditivo mostrou perda auditiva, indicando o diagnóstico de síndrome de Usher tipo 2.
- C** É importante que o médico reveja a anamnese e questione a mãe sobre uso eventual de gabapentina na gestação, uma vez que esta medicação causa hipoplasia de nervo óptico.
- D** A observação de estenose laríngea e agenesia renal unilateral indica o diagnóstico de síndrome de Fraser.
- E** O diagnóstico de síndrome branquioculofacial é confirmado na observação de assimetria facial e hipertelorismo ocular.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios oftalmológicos

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 2

Faça a correspondência entre a alteração oftalmológica mais frequentemente observada com a respectiva síndrome genética.

- | | |
|----------------------------|----------------|
| 1 Esclerocórnea | () Peter Plus |
| 2 Coloboma de nervo óptico | () Aicardi |
| 3 Córnea verticilata | () Fabry |
| 4 Criptoftalmia | () Fraser |

Assinale a alternativa que indica a correspondência correta de cima para baixo.

- A 1, 2, 3 e 4
- B 2, 1, 3 e 4
- C 1, 2, 4 e 3
- D 2, 1, 4 e 3

Questão 3

Mulher de 26 anos, com perda de visão progressiva de início precoce, evoluindo para cegueira total e hipoacusia neurosensorial. Ao exame: hirsutismo em face, abdome e braços, obesidade e baixa estatura, sem alterações em dígitos. Avaliação oftalmológica com retinite pigmentar. Ultrassonografia do aparelho urinário sem alterações. Laboratório: HbA1c 11,2% (VR: 4-5,6%), triglicérides 520mg/dL (VR < 150mg/dL), TSH 11,2mU/L (VR 0,4-4mU/L), T4 livre 0,3ng/dL (VR: 0,7-1,8ng/dL). Qual o diagnóstico que explica todos os achados clínicos e o gene associado?

- A Acromatopsia, *CNGB3*
- B Síndrome de Alström, *ALMS1*
- C Síndrome de Bardet-Biedl, *BBS1*
- D Síndrome de Usher, *MYO7A*

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios oftalmológicos

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 4

Paciente de 18 meses, sem desvios fenotípicos ou comprometimento de outros sistemas, apresenta cegueira noturna desde o nascimento, nistagmo, e ausência de resposta no eletrorretinograma. Realiza painel para diagnóstico molecular que revela variante patogênica em homozigose no gene *RPE65*. Qual a principal hipótese diagnóstica?

- A** Amaurose Congênita de Leber
- B** Síndrome de Alström
- C** Síndrome de Zellweger
- D** Lipofuscinose ceróide neuronal

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO



22

Distúrbios oftalmológicos

Respostas

Distúrbios oftalmológicos

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

Questão 1

Resposta correta: A

A hipoplasia de nervo óptico associada a ausência de septo pelúcido e agenesia de corpo caloso é a tríade clássica para diagnóstico de displasia septo-óptica. Na síndrome de Usher a manifestação ocular é retinose pigmentar. A exposição intra-útero a gabapentina não costuma cursar com hipoplasia de nervo óptico. Na síndrome de Fraser observa-se criptoftalmia. Em BOFS observa-se microftalmia, anoftalmia, hipertelorismo ocular e o diagnóstico é confirmado com exames moleculares.

Questão 2

Resposta correta: A

A esclerocórnea ou opacidade congênita da córnea é observado na síndrome de Peter Plus. O coloboma de nervo óptico é um dos achados da tríade que compõe a síndrome de Aicardi. A córnea verticilata é resultante do acúmulo de Gb3 na córnea, achado frequente da doença de Fabry. A criptoftalmia é uma das anomalias congênitas típicas da síndrome de Fraser.

Questão 3

Resposta correta: B

A síndrome de Alström é uma ciliopatia rara causada por variantes patogênicas bialélicas no gene ALMS1. Sua apresentação clínica é multissistêmica e frequentemente evolutiva, o que faz com que o diagnóstico seja retardado em muitos pacientes.

O caso descrito reúne um conjunto extremamente característico de manifestações: perda visual progressiva decorrente de distrofia retiniana, hipacusia neurosensorial, obesidade, diabetes mellitus, hipertrigliceridemia e hipotireoidismo. A associação dessas alterações sugere fortemente uma síndrome genética envolvendo disfunção ciliar.

Um aspecto particularmente importante para o diagnóstico diferencial é a

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO

Distúrbios oftalmológicos

CLIQUE NAS QUESTÕES PARA ACESSAR AS RESPOSTAS

ausência de polidactilia. Embora tanto a síndrome de Alström quanto a síndrome de Bardet-Biedl pertençam ao grupo das ciliopatias e compartilhem manifestações como obesidade e retinopatia, a presença de polidactilia constitui um dos achados mais característicos da síndrome de Bardet-Biedl. Sua ausência, associada à perda auditiva progressiva e às importantes alterações metabólicas observadas na paciente, favorece o diagnóstico de síndrome de Alström.

A síndrome de Usher também cursa com retinite pigmentar e perda auditiva neurosensorial, porém não explica a obesidade, diabetes mellitus, dislipidemia e endocrinopatias presentes no caso. Já a acromatopsia produz comprometimento visual isolado, sem as manifestações sistêmicas descritas.

O reconhecimento precoce da síndrome de Alström possui implicações prognósticas relevantes, uma vez que esses pacientes apresentam risco aumentado de cardiomiopatia, doença hepática gordurosa, insuficiência renal e complicações metabólicas progressivas. Para o geneticista clínico, trata-se de um exemplo clássico de como a integração entre manifestações oftalmológicas, auditivas e metabólicas pode direcionar o diagnóstico de uma ciliopatia específica.

Questão 4

Resposta correta: A

A Amaurose Congênita de Leber (ACL) é uma distrofia retiniana hereditária de início precoce, do nascimento ao 1º ano de vida, caracterizada por deficiência visual severa. Na versão atual do Gene Reviews constam 25 genes relacionados à ACL não sindrômica. As alternativas B, C e D são diagnósticos diferenciais da ACL, mas o paciente não apresenta os quadros clínicos sugestivos. É importante o candidato saber que somente a ACL causada por variantes patogênicas no gene RPE65 - que responde por 5 a 10% dos casos, é elegível para a terapia gênica com voretigene neparvoveque.

CLIQUE AQUI PARA VOLTAR AO SUMÁRIO