



**SBGM** Sociedade Brasileira de  
Genética Médica e Genômica

**Concurso para obtenção do Título de  
Especialista em Genética Médica – 2023**

**Sociedade Brasileira de  
Genética Médica e Genômica**

**PROVA TEÓRICA**

**São Paulo, 11 de novembro de 2023.**

**CANDIDATO:** \_\_\_\_\_

## INSTRUÇÕES

**Trata-se da prova teórica:** composta de 80 (oitenta) questões de múltipla escolha, com 04 (quatro) alternativas cada, abordando temas de Genética Básica e Genética Clínica.

A nota da prova teórica será calculada com base na pontuação total de acertos obtidos e convertida para a escala de 0,00 a 10,00 (zero a dez).

Serão reprovados os candidatos que tiverem resultado nulo (0,0) em qualquer etapa da prova.

- Esta prova é composta de 80 (oitenta) questões de múltipla escolha com quatro alternativas cada.
- Existe apenas uma alternativa correta para cada questão.
- Utilize os espaços do caderno de questões para as anotações e rasuras que achar necessário.
- A prova será corrigida pela folha de respostas (gabarito) e não serão aceitas rasuras ou uso de corretivo.
- O gabarito deve ser preenchido com caneta preta ou azul, assinalando apenas UMA alternativa e preenchendo totalmente o campo conforme orientação abaixo:



- Marcação em X, preenchimento parcial ou preenchimento de mais do que uma alternativa anula a questão respondida dessa forma, portanto, preste atenção para evitar tais erros.
- O gabarito é único e não será substituído em caso de erros de preenchimento.
- Boa prova.

1. 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

2. 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

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 subaracnóidea 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 dissecção 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

4. Homem, 46 anos, é encaminhado a serviço de referência em Cardiologia devido a suspeita de arritmia possivelmente hereditária. O ECG inicial confirma BAVT (bloqueio atrioventricular), sendo que atualmente o paciente já possui marcapasso. Ao exame físico, foi observada sensibilidade e reflexos diminuídos, sobretudo em membros inferiores, embora o paciente negue queixas relacionadas ou dificuldades de marcha. Apesar de não conhecer muitos dados sobre seu histórico familiar, afirma que sua mãe também necessitou de marcapasso, tendo falecido por volta dos 45 anos por morte súbita. Diante do contexto, o paciente coleta painel NGS focado em cardiopatias genéticas visando a possível mudança no manejo do caso; o resultado do exame revela variante patogênica em heterozigose no gene TTR, associado à amiloidose hereditária. Sobre essa condição, é correto afirmar:

- a) O resultado pouco interfere no manejo do caso, afinal trata-se de condição exclusivamente neurológica sem repercussão cardíaca
- b) O resultado está associado à condição genética com manifestações tanto neurológicas quanto sistêmicas, inclusive cardíacas; entretanto, nesse estágio da doença já não há mais nenhuma medida terapêutica específica a se fazer pelo paciente, exceto transplante hepático
- c) O resultado confirma um diagnóstico genético para o qual já há possibilidade de tratamento medicamentoso específico com Tafamidis meglumina (Vyndaqel®), droga eficaz na estabilização e redução da progressão da doença
- d) Como se trata de condição de herança autossômica recessiva, o fato de ser portador de variante em heterozigose não confirma o diagnóstico do paciente

5. Sobre a surdez de origem genética, assinale a alternativa correta:

- a) A maioria dos genes causadores de surdez em humanos estão associados a formas síndrômicas da doença.
- b) Alguns genes (como GJB2) podem estar associados a mais de um fenótipo além da surdez em si, configurando assim o fenômeno chamado de expressividade variável.
- c) É imprescindível conhecer o gene causador da surdez do paciente em questão para se definir a possibilidade de tratamento com implante coclear.
- d) Dada a heterogeneidade de locus associada à surdez não-sindrômica, é recomendado exame de espectro amplo (como painel NGS) para investigação de casos sem histórico familiar conhecido.

6. 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

7. 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

8. 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

9. Sobre a síndrome de Ehlers-Danlos hiper móvel 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

10. 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.

11. Mulher de 26 anos, com perda de visão progressiva de início precoce, evoluindo para cegueira total e hipoacusia neurossensorial. 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.

12. Sobre a Portaria nº 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.

13. 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.

14. 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.

15. 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 imunorreativa 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

16. Paciente do sexo masculino, 3 anos, foi encaminhado para investigar quadro de atraso do 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

17. 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.

18. 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.

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

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.

20. 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 valpróico
- b) Síndrome da deficiência de GLUT1, iniciar dieta cetogênica
- c) Epilepsia responsiva a Piridoxina, iniciar piridoxina
- d) Distonia responsiva a levodopa, iniciar levodopa

21. 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

22. 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 síndrômicas e não-síndrômicas.

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

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

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.

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.

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.

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.

24. Homem de 23 anos, refere início de alteração do equilíbrio ao redor dos 15 anos de idade com curso progressivo desde então. Nega quadros semelhantes em sua família ou história de consanguinidade dos pais. Ao exame, observa-se ataxia de marcha e de membros, bem como se percebe disartria. O acompanhamento do olhar ocorre em sacadas. A força é levemente reduzida nos membros inferiores, os reflexos miotáticos profundos são abolidos distalmente e apresenta sinal de Babinski bilateralmente. A sensibilidade vibratória é reduzida nos membros inferiores. Sobre este caso, é correto afirmar:

- a) É possível estabelecer o diagnóstico de ataxia de Friedreich sem necessidade de investigação adicional, pois o quadro clínico é patognomônico
- b) O diagnóstico de ataxia de Friedreich é possível mas, na ausência de história familiar positiva, é mais provável que se trate de ataxia por deficiência de vitamina E

c) O diagnóstico laboratorial será estabelecido de forma efetiva se for realizado um painel NGS para ataxias recessivas que revelará ainda a provável consanguinidade parental desconhecida

d) Caso o mesmo paciente apresente, em associação ao quadro neurológico, o diagnóstico de cardiomiopatia hipertrófica, a ataxia de Friedreich será o diagnóstico mais provável

25. Sobre a síndrome de Angelman, assinale a alternativa correta:

a) Essa condição é causada principalmente pela perda de material genético na região 15q11-q13 de origem paterna.

b) Independente do mecanismo causador, o risco de recorrência para a prole dos pais de 1 criança com essa condição tende a ser desprezível.

c) Embora convulsões sejam comumente observadas em pacientes com essa condição, tais crises tendem a ocorrer apenas após os 3 anos de idade.

d) A presença de tom de pele e cabelos mais claros que os do restante da família é um achado presente em algumas crianças com essa condição.

26. Você trabalha como analista de um laboratório de exames genéticos e recebe um pedido de sequenciamento do gene DMD para investigação de menino de 2 anos e 6 meses com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, hipertrofia de panturrilhas e dosagens elevadas de CPK (creatinofosfoquinase). Embora o tio materno do paciente (já falecido) fosse afetado pela mesma doença, a testagem para condição de portadora de sua mãe (avó materna do atual paciente) foi considerada negativa à época. Ao interpretar o teste, é possível identificar uma deleção de aproximadamente 150kb entre os éxons 50 e 52 do principal transcrito do gene DMD. Posteriormente, a análise de amostras da família permite confirmar a presença da mesma deleção em heterozigose na mãe da criança, bem como a ausência de qualquer alteração relevante no gene DMD em sua avó materna. Sobre o caso, assinale a alternativa mais adequada:

a) A ausência de variante patogênica no gene DMD na avó materna sugere fortemente a possibilidade de troca de amostra

b) Apesar de raros, casos de mosaicismos gonadais envolvendo o gene DMD estão bem documentados na literatura; nesse contexto, é provável que a alteração detectada no paciente seja a mesma presente em seu tio falecido

c) Embora a variante encontrada na mãe explique o quadro clínico apresentado pela criança e confirme seu status como portadora, o histórico peculiar dessa família não permite determinar o risco de recorrência da doença para futuros irmãos do paciente

d) Mesmo que venha a ser incorporado para aplicação no SUS, o tratamento específico por meio de oligonucleotídeos antissense não deveria ser considerado para o manejo desse paciente

27. 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

28. 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

29. Segundo Hardy e Weinberg, uma população que não está evoluindo apresenta a frequência dos alelos e genótipos constante de uma geração para outra. Se os valores das frequências alélicas de uma população, observada ao longo de gerações, forem significativamente diferentes dos valores esperados através da aplicação do teorema, pode-se concluir que provavelmente:

- a) Houve a atuação dos fatores migratórios sobre a população
- b) A população encontra-se em equilíbrio genético
- c) Os cruzamentos nessa população ocorrem ao acaso
- d) A população não está sob efeito de deriva genética

30. A deficiência intelectual (DI) acomete uma parcela significativa da população mundial e é um importante motivo de consulta em Genética Médica. Sobre a DI, assinale a alternativa correta.

- a) A realização do cariótipo com bandeamento G é imprescindível durante a investigação de DI de etiologia genética
- b) Aminoacidopatias podem ser causas tratáveis de DI, uma vez que o tratamento adequado garante a reversão completa do quadro clínico
- c) Os casos de DI grave e associados a dismorfias não se beneficiam de investigação por hibridização genômica comparativa por array
- d) Exames bioquímicos podem auxiliar no diagnóstico de causas de DI passíveis de intervenção, por exemplo, a dosagem de homocisteína

31. 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 frente. 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

32. 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.

33. 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.

34. Paciente do sexo masculino procura atendimento por infertilidade conjugal. Traz os seguintes exames: FSH = 0,05 mUI/mL (VR: 1,6-8,0); LH = 0,03 mUI/mL (VR 1,5-9,3); Testosterona total = 120 ng/dL (VR: 166-877); Prolactina = 10 ng/mL (VR: 2,1-17,7); TSH = 2,2 mU/L (VR: 0,4-4,5). Espermograma: volume: 1mL (VR  $\geq$  1,5mL); Concentração:  $10 \times 10^6$  spz/mL (VR  $\geq$   $15 \times 10^6$ ); motilidade progressiva: 40% (VR  $\geq$  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

35. 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



36. 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

37. 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

38. “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.

39. 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 doença triada.

- |               |                                 |
|---------------|---------------------------------|
| (1) Etapa I   | ( ) Doença de Pompe             |
| (2) Etapa II  | ( ) Leucinose                   |
| (3) Etapa III | ( ) Toxoplasmose congênita      |
| (4) Etapa IV  | ( ) Galactosemias               |
|               | ( ) Imunodeficiências primárias |

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

- 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

40. Ao receber um paciente com macrocrania, hipertelorismo ocular e hipospádia, assinale qual das opções deve estar entre suas hipóteses diagnósticas:

- a) Síndrome Optiz G/BBB
- b) Síndrome de Noonan
- c) Síndrome SHORT
- d) Síndrome de Dubowitz

41. Leia a descrição a seguir e assinale a alternativa que contém a síndrome descrita e seu achado laboratorial correspondente: “As apresentações clínicas variam desde a morte pré-natal e perinatal em virtude de múltiplas anomalias congênitas, especialmente hérnia diafragmática; a fenótipos clássicos que incluem convulsões, atraso grave de desenvolvimento, macrossomia ao nascimento e características dismórficas distintas, como face grosseira, alopecia temporal, nariz pequeno com narinas antevertidas, filtro longo e manchas hipo/hipercrômicas na pele”.

- a) Síndrome de Pallister-Hall, variante patogênica em heterozigose no gene GLI3
- b) Síndrome de Coffin-Lowry, variante patogênica em hemizigose no gene RSK2
- c) Síndrome de Pallister-Killian, tetrassomia do cromossomo 12p em mosaico
- d) Síndrome de Coffin-Siris, variante patogênica em heterozigose no gene ARID1B

42. Você recebe um paciente cujo pai faleceu há 3 meses por doença neurodegenerativa de início na vida adulta com padrão de herança dominante. Os familiares afetados iniciaram incoordenação e disartria por volta da quarta década de vida e evoluíram com piora progressiva dos sintomas até o óbito. Antes do óbito, havia sido realizado exoma completo que resultou normal. Marque a alternativa que melhor justifica este resultado.

- a) Trata-se de condição monogênica com gene conhecido cujo mecanismo de mutação é a inserção de um transposon, por isso não detectável ao exoma.
- b) Trata-se de condição monogênica causada por mutação dinâmica, por expansão, por isso não detectável ao exoma.
- c) Trata-se de condição poligênica cujos fatores genéticos são detectáveis ao NGS, no entanto devem ser analisados em estudos de associação.
- d) Trata-se de condição poligênica cujos achados genéticos seriam detectáveis pelas plataformas de SNP array.

43. “Defeitos do ciclo da uréia estão entre os erros inatos do metabolismo mais comuns com incidência cumulativa de aproximadamente 1:8.000”. Sobre este grupo, marque a alternativa correta.

- a) As manifestações clínicas podem se apresentar em todas as idades
- b) A dosagem de amônia sanguínea pode ser postergada em casos de encefalopatia aguda
- c) A administração de arginina não estará indicada em caso de uso regular de benzoato de sódio
- d) Manifestações neurológicas ou psiquiátricas crônicas descartam esta hipótese diagnóstica

44. Durante a investigação de etiologia genética para deficiência intelectual de uma jovem de 18 anos, você se surpreende com um achado incidental de variante patogênica em MLH1 em seu resultado de exoma. Diante deste achado, qual a conduta adequada.

- a) Explicar que o achado não tem relação com o quadro clínico, portanto sem necessidade de valorizá-lo, desde que se mantenham as terapias multidisciplinares
- b) Explicar que variantes patogênicas neste gene elevam o risco de câncer colorretal, estando indicada a colectomia parcial profilática
- c) Explicar que apesar de haver risco aumentado para o câncer de mama, o risco se torna significativamente maior após os 40, quando deve ser oferecida mastectomia
- d) Explicar que há risco aumentado para câncer de ovário, oferecer aconselhamento genético aos familiares e considerar histerectomia total para o futuro

45. A triagem para condições recessivas e ligadas ao X é uma ferramenta que pode auxiliar casais em planejamento reprodutivo. A respeito deste tema, marque a alternativa correta:

- a) A triagem de heterozigotos para condições recessivas possui evidência clínica de benefício apenas para casais consanguíneos
- b) Fibrose cística e atrofia muscular espinhal são condições que devem estar incluídas na avaliação de qualquer casal que decida realizar triagem genética pré concepcional
- c) A triagem de portadoras de condições ligadas ao X apresenta utilidade clínica específica aos casais com história familiar de doença genética conhecida
- d) Não há qualquer consenso sobre quais condições devem ser incluídas nas triagens de portadores, de forma que quanto mais condições avaliadas, mais útil será o teste

46. Paciente do sexo masculino de 4 anos, com dilatação pielocalicinal bilateral, cardiopatia (comunicação interatrial), escoliose, baixa estatura, convulsões, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (sobretudo de fala) e comportamento autista. Pais consanguíneos (primos de 2º grau), com irmã de 7 anos, hígida; possui um primo e uma tia maternos com deficiência intelectual leve e TDAH, respectivamente. A investigação inicial revelou: cariótipo 46, XY [20] e PCR para pesquisa de X-frágil com 40 repetições CGG em gene FMR1. Após solicitar exame de SNP-Array, a mãe da criança retorna trazendo dúvidas em relação ao resultado do teste, o qual não detectou ganhos ou perdas relevantes, porém identificou múltiplas regiões de perda de heterozigosidade. Sobre o caso e o exame, é possível afirmar:

- a) O achado presente no exame de SNP-Array justifica o quadro clínico apresentado pela criança
- b) Caso o paciente tivesse realizado exame de CGH-Array, o mesmo achado certamente não seria detectado
- c) O achado presente no exame de SNP-Array se justifica pelo contexto familiar do paciente, mas muito possivelmente não tem relação com o quadro clínico em questão
- d) Considerando o quadro clínico e o caráter incerto do resultado do exame de SNP-Array, o paciente acima não tem indicação de realizar outros exames genéticos, como sequenciamento completo de exoma

47. Menina de 2 anos comparece à consulta devido a atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, surdez, déficit pômbero-estatural, microcefalia e fácies senil. A mãe afirma que não foram detectadas alterações em exames de pré-natal, exceto que o ultrassonografista sempre referiu que o feto era "pequeno"; nega consumo de álcool /drogas ou intercorrências gestacionais; nega complicações durante o parto. Filha de casal não-consanguíneo; pais relatam que criança ainda não caminha; apresentou sustento cefálico e sentou sem apoio aos 8 e 20 meses, respectivamente. Possui cariótipo com resultado normal para o sexo feminino; TC de crânio revela discretas calcificações frontoparietais subcorticais e lenticulares, além de enoftalmia bilateral e desproporção craniofacial. Considerando as hipóteses diagnósticas possíveis e respectivas etiologias, assinale a alternativa mais adequada para condução do caso:



- a) Investigação de infecções congênicas a partir de sorologias específicas para dengue, rubéola e toxoplasmose.
- b) Realização de SNP ou CGH-Array para pesquisa de síndrome de Silver-Russell.
- c) Sequenciamento dos genes ERCC6 / ERCC8 em busca de variantes por perda de função em homozigose ou heterozigose composta associadas à síndrome de Cockayne.
- d) Sequenciamento do gene LMNA em busca de variante silenciosa em heterozigose associada à síndrome Hutchinson-Gilford.

48. O diagnóstico correto dos erros inatos do metabolismo requer atenção não só à técnica utilizada em cada ensaio, mas também a 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.

49. 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.
- b) Solicitou array-CGH que mostrou microdeleção em 1p36.
- c) 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.
- d) Solicitou sequenciamento de exoma, que identificou variante provavelmente patogênica no gene ARX.

50. 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-dehidrocolesterol 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.

51. Menina de 1 ano de idade com quadro de hipotonia e elevação de CK. Realizou dosagem de atividade enzimática de alfa glicosidase 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-glicosidase 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.

52. 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.

53. 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).

54. 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.

55. 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 embriotoxo 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
- b) Biópsia hepática identificando redução da quantidade de ductos biliares intra-hepáticos
- c) Ultrassonografia renal mostrando hipoplasia renal com aspecto hiperecoico

d) Tomografia computadorizada de crânio com reconstrução em 3D mostrando craniossinostose

56. Menino, 3 anos, com quadro de microcefalia, redundância de pele em couro cabeludo e polimicrogria. 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
- b) Infecção congênita pelo Zika-vírus e tubulinopatias
- c) Síndrome de Miller-Diecker e doença de Salla
- d) Síndrome de Rotor e Síndrome Pseudo-TORCH

57. 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.

58. Casal consanguíneo 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 cromossômica
Posição	chrX:66.765.463
Variante	NM_000044.6: c.475G>A: p.(Ala159Thr)
Zigosidade	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 zigosidade indica possível mosaïcismo do cromossomo X.
- d) Não é indicado diagnóstico pré-implantacional para o casal pela ausência de mutações no gene AR no homem.

59. 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/1,73m<sup>2</sup> (VR: > 90mL/min/1,73m<sup>2</sup>) 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) Hiperossalúria primária tipo 1, lomasirana sódica
- b) Tirosinemia tipo 1, nitisinona
- c) Cistinose nefropática, citrato de potássio
- d) Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X, burosumabe

60. 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;

61. 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:

Perfil de acilcarnitinas: aumento de glutarilcarnitina (C5DC) e da razão glutarilcarnitina/acetilcarnitina (C5DC/C2);

Dosagem de ácidos orgânicos na urina: aumento acentuado dos ácidos glutárico e 3-hidroxi glutárico;

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

62. 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

63. 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

64. Os neurotransmissores são substâncias que mediam as conexões entre os neurônios, mais especificamente nas sinapses. Podem ser divididos em aminoacídrgicos 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.

65. 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

66. 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

67. 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)
- b) Cromatografia líquida de alta performance
- c) Teste genético molecular
- d) Dosagem de tripsina imunoreativa

68. 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

69. 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 CDKN2A têm menor aumento de risco relativo para estes tumores

70. 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:

Laudo A - Sequenciamento completo do exoma com confirmação ortogonal

NM\_130839.5(UBE3A) : c.19dup; p. (Arg7Lysfs\*8) - Provavelmente patogênica

Laudo 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

71. 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.
- b) É indicado gonadectomia bilateral apenas se biópsia gonadal evidenciar presença de distúrbio de diferenciação sexual ovotesticular.
- c) 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.
- d) É indicado, neste momento, a realização de hemoglobina glicada, TSH, T4 livre, ultrassonografia renal, lipidograma, colonoscopia e endoscopia digestiva alta.

72. 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

73. 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

74. 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

75. Você, jovem médico-residente em Genética Médica, é chamado para avaliar um recém-nascido masculino prematuro devido à presença de atresia de esôfago com fistula traqueoesofágica e atresia anal. Durante o exame físico, além de dismorfismos faciais inespecíficos, chama a sua atenção a presença de pé torto congênito. Após conversar com a família, você confirma que não há casos semelhantes nos parentes do paciente; ainda assim, o pai afirma que se considera responsável por tudo que há de errado “com a barriga do meu filho”, pois casou-se com sua prima de 1º grau e acredita que o mesmo acontecerá novamente em gestações futuras. Nesse contexto, você tenta tranquilizá-lo, afirmando que é pouco provável que isso ocorra com frequência na família. Sobre a principal hipótese diagnóstica formulada nesse caso e seus possíveis diagnósticos diferenciais, assinale a alternativa correta:

- a) Caso também sejam detectadas malformações cardíacas, renais e em vértebras será possível fechar o diagnóstico da condição suspeitada
- b) Por se tratarem de casos envolvendo múltiplas anomalias congênicas, é comum que pacientes com tal condição apresentam deleções ou duplicações em exames de Array
- c) É possível excluir o principal diagnóstico diferencial a ser considerado nessa criança por meio de um cariótipo banda G com resultado normal
- d) Quando associada à hidrocefalia, essa condição acomete principalmente meninos

76. Paciente do sexo feminino de 23 anos, sem comorbidades. Comparece em consulta com Médico Geneticista para aconselhamento genético, de acordo com decisão judicial, acompanhada do tio paterno de 56 anos, com quem deseja se casar. A paciente nega gestações ou abortos; o casal ainda não possui filhos. Apesar de ter perdido o testículo D (por trauma), o parceiro afirma ter tido 3 filhos com sua falecida esposa. Nesse contexto, foram solicitados exames genéticos para o casal. Escolha a alternativa mais adequada ao manejo do caso:

- a) Devido ao elevado grau de consanguinidade em questão, não há indicação de se investigar nesse casal alterações no número de cópias do gene SMN1 por meio de técnica complementar

b) O casal tem indicação de triagem molecular por meio de painel NGS contendo genes associados a condições com padrão de herança autossômico recessivo e/ou ligadas ao X

c) Tendo em vista a idade do parceiro, está indicada nele a investigação de genes associados a condições de padrão de herança autossômico dominante com relatos consistentes de mosaïcismo gonadal paterno na literatura

d) Mesmo que o casal considere técnica de reprodução assistida por meio de fertilização in vitro, visando à seleção de embrião, ainda está orientada a realização de NIPT (non-invasive prenatal testing) durante a gestação

77. 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 as 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

78. Sobre a neoplasia endócrina múltipla tipo 2, assinale a alternativa correta:

- a) Neuromas em mucosas estão presentes na maioria dos pacientes com essa condição
- b) Mesmo nos pacientes submetidos à tireoidectomia profilática, há indicação de se realizar dosagem anual de calcitonina sérica
- c) Essa patologia é causada por mutações de ganho de função em heterozigose no gene MEN2
- d) A principal neoplasia observada nesse grupo de pacientes é o carcinoma folicular de tireoide

79. 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

80. 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)