

**Concurso para obtenção do Título de Especialista em  
Genética Médica – 2025**

**Sociedade Brasileira de  
Genética Médica e Genômica**

**PROVA TEÓRICA**

**São Paulo, 08 de novembro de 2025.**

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

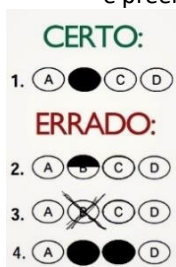
## INSTRUÇÕES

**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) nas etapa de prova múltipla escolha, multimídia ou oral.

- 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. Recém-nascido do sexo masculino, 48 horas de vida, a termo, 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:

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

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?

- Mucopolissacaridose tipo VII.
- Acondrogênese tipo 1B.
- Gangliosidose GM1.
- Síndrome de Noonan.

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:

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

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 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.
- 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.
- 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.
- 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.

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:

- Ultrassom pélvico: ovários direito e esquerdo individualizados e com volume aproximado de 5mL. Útero não caracterizado (hipoplásico?)
- 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.

6. 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

7. 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 polimicrogria, 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. Tubulinopatia.
- c. Coesinopatia.
- d. Ribossomopatia.

8. 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.

9. 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

10. 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.

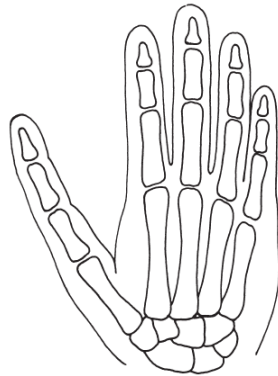
11. Menina, 4 anos, em seguimento por icterícia colestática desde os primeiros meses de vida, prurido intenso e xantomas cutâneos. Exame físico com hipertelorismo ocular, nariz com ponta bulbosa e olhos encovados. Trazia ecocardiograma com estenose periférica da artéria pulmonar e avaliação oftalmológica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

12. 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.

13. 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.

14. 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.

15. 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.

16. 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

17. 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 estereotípias 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.

18. 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.

19. 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.

20. 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.

21. Menino, 8 anos, em investigação por deficiência intelectual, hipotonia central, epilepsia generalizada, hipoplasia de corpo caloso, dismorfias craniofaciais 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, fâcies 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

22. Os bancos ou repósitorios 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 genomic variation and Phenotype in Humans using Ensembl Resources (DECIPHER)
- b. Genome Aggregation Database (gnomAD).
- c. Exome Aggregation Consortium (ExAC).
- d. Human Phenotype Ontology (HPO).

23. 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.

24. 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

25. 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 15p15.5.
- d. Cariótipo com FISH para região 15q11-13.

26. De acordo com o PCDT de deficiência intelectual (DI), é correto afirmar que:
- 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.
  - 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.
  - 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.
  - O teste molecular para X-frágil está indicado de rotina para todos os meninos com deficiência intelectual, após afastar causas ambientais.
27. 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 à desta cidade.
- A consanguinidade e a endogamia aumentam a frequência de genótipos homozigotos ao mesmo tempo que também aumentam os genótipos heterozigotos na população.
  - 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.
  - Uma população estratificada é aquela em que o casamento ocorre aleatoriamente na população, embora não possa ocorrer desta forma em cada subgrupo.
  - O aumento do risco para doenças recessivas depende da frequência populacional do alelo da doença e do grau de parentesco entre os pais.
28. Com relação a síndrome de Loeys-Dietz (LDS) e seus respectivos fenótipos clínicos e implicações terapêuticas, assinale a única alternativa correta:
- 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.
  - 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.
  - 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.
  - Pacientes com mutações em *TGFB3* apresentam risco aumentado de dissecção espontânea de carótida interna e hemorragia subaracnoidea espontânea, sendo atualmente indicado rastreamento neurológico com angiorressonância anual a partir da infância.
29. 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.
- 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.
  - Paciente masculino, 28 anos, com subluxação do cristalino e tio paterno com diagnóstico genético de síndrome de Marfan.
  - Paciente com diâmetro da aorta  $<+2DP$  e presença de 10 pontos do escore sistêmicos, incluindo escoliose e pés planos, e com avaliação oftalmológica normal.
  - 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.

30. 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?
- Fibrose cística
  - Atresia de esôfago
  - Neurofibromatose tipo 1
  - Síndrome Cornelia de Lange
31. Em avaliação pré-natal, gestante apresenta elevação da alfa-fetoproteína. Qual das alternativas abaixo representa uma possível justificativa.
- Teratoma sacrococcígeo
  - Rim multicístico
  - Defeito de septo atrioventricular
  - Agenesia de polegar
32. Gestante de 18 semanas realizou ultrassonografia com 12 semanas que levantou suspeita de malformação de Chiari II associada a mielomeningocele lombossacra. O obstetra solicitou novo exame com urgência para confirmar o diagnóstico, devido à possibilidade de cirurgia intraútero no serviço onde é acompanhada, visando melhor desfecho neonatal. Qual a idade gestacional em que a cirurgia fetal pode ser realizada?
- 29 a 32 semanas
  - 33 a 36 semanas
  - 12 a 18 semanas
  - 19 a 26 semanas
33. 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.
- 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.
  - Paciente com baixa estatura proporcionada associada a fendas palpebrais oblíquas para baixo, hipoplasia malar, coloboma de pálpebras inferiores, pectus excavatum e agenesia de 5º raio das mãos.
  - 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.
  - 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.
34. 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.
- Baixa estatura
  - Deformidade de Madelung
  - Deficiência intelectual
  - Falência ovariana precoce

35. 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.

36. 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.

37. 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.

38. 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.



39. 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  $\geq 40$  repetições precisa ser herdado por via paterna para expressar o fenótipo.
- c. A paciente possui uma variante com penetrância reduzida para desenvolver a doença, 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.

40. 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.

41. “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.

42. 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) Criptofalmia             | ( ) 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

43. 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 dismorfias 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.

44. 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.

45. 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.

46. 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

47. 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. Linfocitose hemofagocítica familiar.
- d. Doença de Wolman.

48. 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.

49. 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 dismorfias, 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.

50. 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.

51. 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

52. 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

53. 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.

54. 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, descorado, 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/mm<sup>3</sup>, plaquetas: 50.000/mm<sup>3</sup>. 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/mm<sup>3</sup>, plaquetas: 39.000/mm<sup>3</sup>. Qual a justificativa para a evolução do paciente?

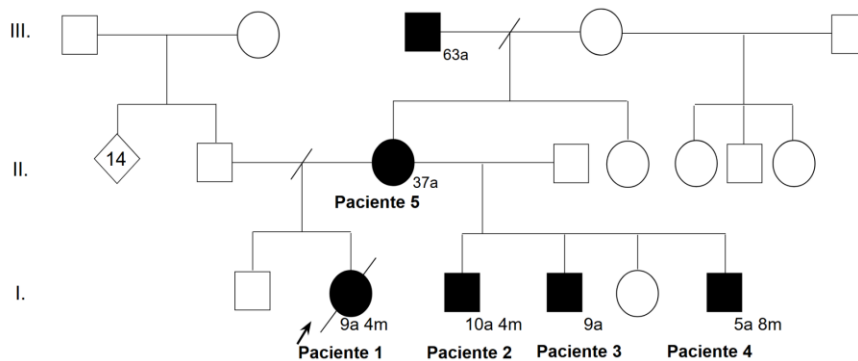
- a. Dose inadequada do medicamento.
- b. Falha terapêutica.
- c. Erro na indicação da classe da medicação para tratamento.
- d. Erro na indicação do tratamento - há indicação de esplenectomia.

55. 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



56. 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

57. 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.

58. 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.

59. Durante uma consulta de rotina de pré-natal de baixo risco para uma gestante de 32 semanas, em 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.

60. 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.

61. 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/m<sup>2</sup>.
- 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, hipocalemia e alcalose metabólica e mãe falecida com hipertensão <40 anos.

62. 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.

63. A respeito do Xeroderma Pigmentoso assinale a alternativa correta:
- 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.
  - 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.
  - 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.
  - 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.
64. Sobre síndrome de deficiência constitucional do sistema de reparo de pareamento de bases (CMMRD) assinale alternativa correta:
- 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.
  - 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.
  - 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.
  - 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.
65. 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 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.
  - 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.
  - 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.
  - Ainda que o padrão do retinoblastoma seja multifocal, há a indicação da realização do exame para aconselhamento genético reprodutivo.
66. Masculino, 18 anos, diagnóstico de neurofibromatose tipo 1, com hipertensão arterial sistêmica de início recente. Qual exame está indicado para a investigação neste momento?
- Ultrassonografia com doppler de artérias renais.
  - Dosagem de T4 livre e TSH.
  - Polissonografia.
  - Ecocardiograma.
67. A salpingooforectomia profilática é uma intervenção recomendada em diversas síndromes de predisposição a câncer. Sobre este procedimento é correto afirmar:
- 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.
  - Em mulheres com variante patogênica/provavelmente patogênica em *BRIP1* ou *PALB2*, a salpingooforectomia deve ser oferecida a partir de 45-50 anos de idade.
  - Nos casos com variante patogênica/provavelmente patogênica no gene *ATM*, a intervenção cirúrgica para ovário deve ser indicada a partir de 50 anos.
  - 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*.

68. 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.

69. 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.

70. 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.

71. 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 mosaicismos somáticos cutâneos, 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.

72. 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. Monodrato de creatina
- b. Omaveloxona
- c. Dieta cetogênica
- d. Imunoglobulina e amantadina

73. 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

74. 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:

- a. Distrofia Muscular de Duchenne
- b. Síndrome Miastênica Congênita
- c. Síndrome de Prader-Willi
- d. Glicogenose do tipo 2

75. 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, eudiadocinesia, 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.

76. 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?
- Dosagem da atividade enzimática da alfa-glicosidase.
  - Painel de sequenciamento de múltiplos genes mitocondriais.
  - MLPA para calpainopatias.
  - Pesquisa de amplificação no alelo D4Z4.
77. Qual das situações abaixo é um desencadeador em potencial de um episódio de paralisia na paralisia periódica hipercalêmica?
- Dias de calor extremo.
  - Bebidas ricas em açúcar.
  - Ingestão excessiva de proteínas.
  - Ingestão excessiva de potássio.
78. 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*)?
- Fenitoína.
  - Estiripentol.
  - Canabidiol.
  - Dieta cetogênica.
79. Assinale a alternativa que descreve o padrão observado na ressonância nuclear magnética que é sugestivo de leucodistrofia metacromática.
- Sinal do esquilo no bulbo.
  - Sinal do olho do tigre em núcleos da base.
  - Padrão tigróide em substância branca.
  - Sinal do panda no mesencéfalo.
80. 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?
- 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.
  - 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.
  - 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.
  - 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.