



HOSPITAL DE  
**CLÍNICAS**  
PORTO ALEGRE RS

**MISSÃO INSTITUCIONAL**

*Prestar assistência de excelência e referência com responsabilidade social, formar recursos humanos e gerar conhecimentos, atuando decisivamente na transformação de realidades e no desenvolvimento pleno da cidadania.*

# CADERNO DE QUESTÕES

## EDITAL 02/2008 DE PROCESSOS SELETIVOS

### PS 12 - MÉDICO I (Genética Médica)

Nome do Candidato: \_\_\_\_\_

Inscrição nº: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_



DIREITOS AUTORAIS RESERVADOS.

PROIBIDA A REPRODUÇÃO, AINDA QUE PARCIAL, SEM A PRÉVIA AUTORIZAÇÃO DA FAURGS E DO HCPA.



## HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

### EDITAL Nº 02/2008 DE PROCESSOS SELETIVOS

#### GABARITO APÓS RECURSOS

##### PROCESSO SELETIVO 12

##### MÉDICO I (Genética Médica)

01.	<b>B</b>	11.	<b>E</b>	21.	<b>D</b>
02.	<b>C</b>	12.	<b>A</b>	22.	<b>C</b>
03.	<b>C</b>	13.	<b>B</b>	23.	<b>C</b>
04.	<b>E</b>	14.	<b>A</b>	24.	<b>B</b>
05.	<b>D</b>	15.	<b>A</b>	25.	<b>C</b>
06.	<b>A</b>	16.	<b>E</b>	26.	<b>C</b>
07.	<b>B</b>	17.	<b>B</b>	27.	<b>A</b>
08.	<b>C</b>	18.	<b>D</b>	28.	<b>C</b>
09.	<b>D</b>	19.	<b>A</b>	29.	<b>B</b>
10.	<b>E</b>	20.	<b>E</b>	30.	<b>D</b>



HOSPITAL DE  
CLÍNICAS  
PORTO ALEGRE RS

# INSTRUÇÕES

- 1 Verifique se este CADERNO DE PROVA corresponde ao Processo Seletivo para o qual você está inscrito. Caso não corresponda, solicite ao Fiscal da sala que o substitua.
- 2 Esta PROVA consta de **35** questões, assim distribuídas: **30** questões objetivas valendo 0,25 ponto cada e **5** questões dissertativas valendo 0,5 ponto cada.
- 3 Caso o CADERNO DE PROVA esteja incompleto ou apresente qualquer defeito, solicite ao Fiscal da sala que o substitua.
- 4 Para cada questão objetiva existe apenas **uma** alternativa correta.
- 5 Preencha com cuidado a FOLHA DE RESPOSTAS e responda às questões dissertativas diretamente no CADERNO DE RESPOSTAS, evitando rasuras. Eventuais marcas feitas na FOLHA DE RESPOSTAS a partir do número 31 serão desconsideradas.
- 6 Utilize caneta esferográfica de tinta azul ou preta para assinalar as respostas das questões objetivas na FOLHA DE RESPOSTAS e para responder às questões dissertativas no CADERNO DE RESPOSTAS, nos espaços destinados a elas.
- 7 Durante a prova, não será permitido ao candidato qualquer espécie de consulta a livros, códigos, revistas, folhetos ou anotações, nem o uso de telefone celular, transmissor/receptor de mensagem ou similares e calculadora.
- 8 Ao terminar a prova, o candidato deverá entregar a FOLHA DE RESPOSTAS e o CADERNO DE RESPOSTAS ao Fiscal da sala.
- 9 A duração da prova é de **4 horas**, já incluído o tempo destinado ao preenchimento da FOLHA DE RESPOSTAS e à elaboração das respostas das questões dissertativas no CADERNO DE RESPOSTAS. Ao final desse prazo, a FOLHA DE RESPOSTAS e o CADERNO DE RESPOSTAS serão **imediatamente** recolhidos.
- 10 O candidato somente poderá retirar-se do recinto da prova após transcorrida 1 (uma) hora do seu início.
- 11 A desobediência a qualquer uma das recomendações constantes nas presentes instruções poderá implicar a anulação da prova do candidato.

**Boa Prova!**



**01.** Em doença autossômica dominante, a mutação em um dos alelos causa alteração do fenótipo por mecanismos distintos. São exemplos de haploinsuficiência, ganho de função e efeito dominante negativo as seguintes patologias respectivamente:

- (A) osteogênese *imperfecta*, Doença de Huntington, acondroplasia.
- (B) neurofibromatose, acondroplasia, osteogênese *imperfecta*.
- (C) retinoblastoma, Doença de Huntington, Síndrome de Marfan.
- (D) Síndrome de Marfan, osteogênese *imperfecta*, Doença de Huntington.
- (E) acondroplasia, Síndrome de Marfan, acondroplasia.

**02.** Marque a alternativa correta no que se refere às anomalias cromossômicas:

- (A) deleções causam menos dano que duplicações.
- (B) a segregação 2:2 em translocação cromossômica recíproca origina prole com fenótipo anormal.
- (C) inversões paracêntricas que produzem gametas desbalanceados inviabilizam a prole.
- (D) a anomalia mais comum em abortamento de primeiro trimestre é a trissomia do cromossomo 17.
- (E) isocromossomo é o resultado de não-disjunção meiótica.

**03.** Marque a alternativa correta no que se refere às consequências da mutação do gene *FGFR2*.

- (A) Acondroplasia
- (B) Síndrome de Van der Woude
- (C) Síndrome de Apert
- (D) Síndrome de Kallmann
- (E) Síndrome de Noonan

**04.** Síndromes de microdeleções são comuns devido à existência de DNA repetitivo que leva a um *crossing-over* desigual. Assinale a alternativa que contém uma síndrome causada por esse mecanismo.

- (A) Síndrome de Cri-du-chat
- (B) Síndrome de Robinow
- (C) Síndrome de CHARGE
- (D) Síndrome de Cornelia de Lange
- (E) Síndrome de Smith-Magenis

**05.** Marque a alternativa correta no que se refere a anomalias menores e maiores.

- (A) Em 50% dos casos, a presença de duas anomalias menores em um recém-nascido aumenta a chance de detecção de uma anomalia maior.
- (B) A fontanela ampla é um achado em displasia óssea.
- (C) A formação do globo ocular inibe o crescimento do cabelo na fronte, por isso sujeitos com hipotelorismo apresentam implantação de cabelo em bico de viúva.
- (D) A onfalocèle resulta da falha de retorno do intestino, do saco vitelínico ao abdômen.
- (E) A fissura labial está associada à fissura de palato em 35% dos casos.

**06.** Marque a alternativa correta no que se refere a síndromes malformativas.

- (A) 20% das mulheres que apresentam a pré-mutação para a Síndrome do X Frágil apresentam menopausa prematura.
- (B) Agentes betabloqueadores devem ser evitados em Síndrome de Marfan pelo aumento do risco de dilatação da aorta.
- (C) Na Síndrome Velo-cardio-facial, a cardiopatia mais comum é a Tetralogia de Fallot.
- (D) A Síndrome de Robinow de forma autossômica dominante apresenta anomalias vertebrais e de costelas mais graves que a mesma síndrome de forma autossômica recessiva.
- (E) A Síndrome de Silver-Russel é causada por dissomia uniparental paterna do cromossomo 7 em 10% dos casos.

**07.** Em relação aos riscos genéticos associados à consanguinidade, indique a alternativa correta.

- (A) Indivíduos que são primos-irmãos têm em comum 1/8 de seus genes e aqueles que são duplos primos-irmãos, têm em comum 1/2 de seus genes.
- (B) A ocorrência de um grande número de casamentos consanguíneos em determinada população pode aumentar a prevalência de indivíduos com doenças monogênicas recessivas nessa população.
- (C) Casais consanguíneos têm um risco maior de abortos espontâneos e de infertilidade.
- (D) A prevalência de doenças genéticas sérias e/ou malformações congênitas maiores em recém-nascidos é aproximadamente o triplo em filhos de primos-irmãos, em comparação com a população geral.
- (E) Ainda não há investigações laboratoriais específicas que possam ser oferecidas a recém-nascidos filhos de pais consanguíneos, independentemente do grupo étnico, devido ao grande número de doenças autossômicas recessivas descritas.



**08.** Em relação ao teste genético em menores de dezoito anos, selecione a alternativa **INCORRETA**.

- (A) A maioria das investigações de rastreamento neonatal de doenças metabólicas ocorre no contexto de programas públicos mandatórios, sem o consentimento dos pais; em muitos casos, nem mesmo há conhecimento dos pais acerca dos procedimentos e testes realizados.
- (B) Não há consenso quanto à realização de testes preditivos em menores de dezoito anos nos casos em que a doença se manifesta exclusivamente na idade adulta, mas a recomendação da maioria das sociedades de genética clínica no mundo é contrária a esta conduta.
- (C) No caso da neoplasia endócrina múltipla tipo 2, uma das poucas doenças genéticas em que há indicação formal de teste preditivo em uma criança assintomática em risco, independentemente da idade da criança a ser testada, o consentimento e aconselhamento genético deve ser assinado e realizado exclusivamente pelos pais, sem a participação da criança.
- (D) Muitos investigadores acreditam que, no processo de aconselhamento genético, a capacidade de entendimento, a partir dos 12 anos de idade, é muito semelhante a de um adulto.
- (E) Em uma situação de teste preditivo em indivíduo de 15 anos de idade para uma doença genética que pode se manifestar em qualquer momento entre a infância e a vida adulta, a decisão de realizar o teste deve ser primariamente do indivíduo, não havendo soberania absoluta dos pais nesta decisão.

**09.** Considere as afirmações abaixo em relação às síndromes de predisposição hereditária ao câncer de mama.

- I - Em todas as mulheres com múltiplos tumores mamários e/ou múltiplos casos de câncer de mama na família, especialmente se houver associação com tumores ou doenças da tireóide, deve ser medido o perímetro cefálico.
- II - Famílias com múltiplos casos de câncer de mama em idade jovem, bilaterais e/ou multifocais, podem ter mutações germinativas nos genes *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, mas não nos genes *CHEK2* e *PTEN*.
- III - Um aumento do risco para desenvolvimento de câncer de mama em indivíduos do sexo masculino está associado a mutações germinativas em *BRCA2*, mas não em *BRCA1*.
- IV - Mães de indivíduos com ataxia-telangiectasia têm um aumento de 3-4 vezes, em relação à população em geral, do risco de desenvolver câncer de mama ao longo da vida.

Quais alternativas estão corretas?

- (A) Apenas I.
- (B) Apenas II.
- (C) Apenas I e II.
- (D) Apenas I, III e IV.
- (E) I, II, III e IV

**10.** Considere as afirmações abaixo, em relação às síndromes de predisposição hereditária ao câncer colorretal.

- I - O diagnóstico clínico da Síndrome de Lynch pode ser feito a partir da identificação dos critérios de Amsterdam na análise de heredograma de uma família com múltiplos casos de câncer colorretal e outros tumores extracolônicos.
- II - As mutações germinativas no gene APC estão associadas aos seguintes fenótipos autossômicos dominantes: polipose adenomatosa familiar clássica, polipose adenomatosa familiar atenuada, Síndrome de Gardner, Síndrome de Turcot e fibromatose infiltrativa familiar.
- III - O fenótipo de polipose adenomatosa familiar pode estar associado ao heredograma típico de doença recessiva, com acometimento de uma única geração e ocorrência de consangüinidade entre os pais.

Quais alternativas estão corretas?

- (A) Apenas I.
- (B) Apenas II.
- (C) Apenas I e II.
- (D) Apenas II e III.
- (E) I, II e III.

**11.** A avaliação do risco de câncer em Oncogenética Clínica, na prática diária, envolve as seguintes atividades, **EXCETO**:

- (A) a estimativa da probabilidade do indivíduo ser portador de mutação germinativa em gene de predisposição ao câncer de alta penetrância, a partir da análise da história pessoal e familiar de câncer.
- (B) a estimativa do risco cumulativo vital de desenvolver determinado(s) tipo(s) de câncer a partir de modelos estabelecidos de risco.
- (C) a análise bayesiana do risco de determinado indivíduo ser portador de mutação, quando não há a possibilidade de diagnóstico molecular e quando a penetrância da doença está estabelecida.
- (D) a análise comparativa da história pessoal e familiar de câncer do consulente com dados publicados em tabelas de prevalência de mutação em genes de predisposição ao câncer de alta penetrância.
- (E) a estimativa da probabilidade do indivíduo ser portador de múltiplos polimorfismos em genes de suscetibilidade ao câncer (de baixa penetrância).

**12.** No que se refere à avaliação de risco de doenças genéticas, assinale a alternativa **INCORRETA**.

- (A) Em casos de doenças monogênicas raras (que ocorrem em menos de 1/1000 indivíduos), a frequência de portadores é igual à metade da frequência da doença na população em estudo.
- (B) Em uma população grande, heterogênea, na qual os entrecruzamentos ocorrem randomicamente, é possível calcular a frequência de portadores de uma doença monogênica a partir do conhecimento da incidência de indivíduos afetados nessa população.
- (C) Utilizando a equação de Hardy-Weinberg, a frequência dos 3 possíveis genótipos de uma doença autossômica recessiva pode ser determinada a partir da expressão binomial  $(p + q)^2$ , onde p e q são as frequências do alelo normal e mutado, respectivamente, e  $p + q = 1$ .
- (D) O risco relativo de um indivíduo ser portador de uma doença pode ser estimado a partir de exames laboratoriais bioquímicos. É o caso do cálculo de probabilidade de um indivíduo ser portador de Distrofia Muscular de Duchenne por análise dos níveis séricos de CK, em conjunto com a análise do heredograma.
- (E) Os riscos empíricos de recorrência de fenda labial com ou sem fenda palatina para determinado indivíduo dependem da sua relação com o afetado, do tipo de fenda do afetado (localização, uni/ bilateralidade) e do número de afetados na família.

**13.** Em relação à gravidez de mulheres com idade avançada, é correto afirmar que:

- (A) a idade materna avançada não está relacionada à subfertilidade.
- (B) o risco de perda gestacional no 1º trimestre, em mulheres de 40 anos de idade, é de 30% a 40%.
- (C) o risco de gemelaridade dizigótica diminui com a idade materna.
- (D) a principal causa de perdas gestacionais em mulheres de idade avançada é a não-disjunção na meiose II.
- (E) o risco de aneuploidia em fetos de mulheres submetidas a fertilização *in vitro* não está relacionado à idade materna.

**14.** Em relação aos procedimentos invasivos que visam ao diagnóstico pré-natal de doenças genéticas, é **INCORRETO** afirmar que

- (A) o risco combinado de mosaicismos confinados à placenta e mosaicismos fetais verdadeiros é de cerca de 2/100 em biópsias de vilos coriais, e zero em amostras obtidas por amniocentese.
- (B) o período gestacional recomendado para a realização de biópsia de vilos coriais e de amniocentese é de 11-13 e 15-17 semanas, respectivamente.
- (C) o risco de perda fetal, embora semelhante em ambos os procedimentos, é maior em gestações submetidas à biópsia de vilos coriais do que em gestações submetidas à amniocentese.
- (D) o risco de contaminação materna pela cultura de células obtidas no procedimento é menor do que 1%, se for realizada seleção microscópica das vilosidades.
- (E) em gestações gemelares, o risco de perda fetal foi estimado em 5%, tanto para biópsia de vilos coriais quanto para amniocentese.

**15.** Considere as seguintes doenças genéticas:

- a) distrofia miotônica de início congênita devida à transmissão materna;
- b) neurofibromatose I com fenótipo grave quando o gene mutante é herdado da mãe;
- c) síndromes decorrentes de mutações/deleções do 15q11q13.

Tais doenças são exemplos de:

- (A) *imprinting* genômico.
- (B) mosaicismos da linhagem germinativa.
- (C) herança mitocondrial.
- (D) herança ligada ao X.
- (E) herança autossômica recessiva.

**Instrução:** A questão 16 refere-se ao texto abaixo.

**Lancet Neurol. 2007 Oct; 6(10):878-86. Neurological effects of high-dose idebenone in patients with Friedreich's ataxia: a randomised, placebo-controlled trial. Di Prospero NA, Baker A, Jeffries N, Fischbeck KH**

**BACKGROUND:** Friedreich's ataxia (FA) is a progressive, multisystem, degenerative disorder caused by a reduction in frataxin. Loss of frataxin results in mitochondrial dysfunction and oxidative damage in patients and model systems. Previous studies have indicated that the antioxidant idebenone (5 mg/kg daily) reduces cardiac hypertrophy, but definite improvement in neurological function has not been shown. **METHODS:** 48 genetically confirmed FA patients, aged 9-17 years, were enrolled in a 6-month, randomised, double-blind, placebo-controlled study. The patients received placebo or one of three doses of idebenone (approximately 5 mg/kg, 15 mg/kg, and 45 mg/kg), stratified by body weight. The primary endpoint was change from baseline in urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8OH2'dG), a marker of oxidative DNA damage. Secondary endpoints included changes in the international cooperative ataxia rating scale (ICARS), the FA rating scale (FARS), and a survey of activities of daily living (ADL). This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00229632. **FINDINGS:** Idebenone was generally well tolerated with similar numbers of adverse events in each group. One child receiving high-dose idebenone developed neutropenia after 6 months, which resolved after discontinuation of treatment. 8OH2'dG concentrations were not increased, and did not significantly change with idebenone treatment. Whereas an overall analysis did not show a significant difference in ICARS, FARS, or ADL total scores, there were indications of a dose-dependent response in the ICARS score. A second, pre-specified analysis, excluding patients who required wheelchair assistance, showed a significant improvement in ICARS (Bonferroni  $p=0.03$ ) and suggested a dose-related response in ICARS, FARS, and ADL scores. **INTERPRETATION:** Treatment with higher doses of idebenone was generally well tolerated and associated with improvement in neurological function and ADL in patients with FA. The degree of improvement correlated with the dose of idebenone, suggesting that higher doses may be necessary to have a beneficial effect on neurological function.

**16.** De acordo com o texto que se refere ao tratamento da ataxia de Friedreich, qual(is) a(s) alternativa(s) **INCORRETA(S)**?

- I - Os portadores de ataxia de Friedreich devem usar idebenona em altas doses durante todos estágios da doença, uma vez que o tratamento se correlaciona com melhoria em todos os desfechos estudados.
  - II - Filhos assintomáticos de portadores de ataxia de Friedreich, mesmo menores de 18 anos, devem ser testados o mais precocemente possível, uma vez que há claras evidências de tratamento eficaz.
  - III- Os níveis de evidência sobre eficácia da idebenona mostraram um efeito claramente benéfico em indivíduos ainda não dependentes de cadeira de rodas, especialmente em relação à capacidade de realização das atividades da vida diária.
- (A) Apenas I.
  - (B) Apenas I e II.
  - (C) Apenas I e III.
  - (D) Apenas II e III.
  - (E) I, II e III.

**Instrução:** A questão 17 refere-se ao texto abaixo sobre terapia de reposição enzimática para Mucopolissacaridose tipo I (MPS I).

"Esse estudo incluiu 45 pacientes com MPS I (idade variando entre 6 e 43 anos), tratados semanalmente com Laronidase (n: 22/45; 18/22 com a forma intermediária e 4/22 com a forma atenuada) ou placebo (n: 23/45; 1/23 com a forma grave, 19/23 com a forma intermediária e 3/23 com a forma atenuada) durante 26 semanas. Para serem incluídos no estudo, os pacientes deveriam ter idade mínima de 5 anos, diagnóstico bioquímico de MPS I, capacidade vital forçada igual ou inferior a 80%, ser capazes de ficar em pé sem apoio e de caminhar pelo menos 5 metros em 6 minutos. Em relação à eficácia, houve aumento significativo da capacidade vital forçada e diminuição significativa da hepatomegalia e da excreção urinária de glicosaminoglicanos (GAGs) no grupo tratado. Considerando a amostra total, não foi encontrada diferença significativa entre o grupo tratado e o grupo placebo em relação ao teste da caminhada dos 6 minutos, índice de apnéia-hipopnéia, mobilidade articular (flexão do ombro) e qualidade de vida avaliada por meio de questionários. Considerando o subgrupo que apresentava apnéia do sono no período basal, houve melhora significativa da mesma no grupo tratado. Em relação à segurança, anticorpos anti-IDUA do tipo IgG foram detectados em 20/22 pacientes do grupo tratado; nenhum evento adverso grave foi relatado no grupo tratado."

**Adaptado de: Wraith e cols., 2004**



**17.** De acordo com o texto, escolha a alternativa correta no que se refere aos resultados do estudo desenvolvido.

- (A) Estudo de fase II-III, ensaio clínico duplo cego, randomizado; alguns de seus desfechos foram capacidade vital forçada, nível de excreção urinária de GAGs, teste da caminhada dos 6 minutos, qualidade de vida; foi feita análise de subgrupo quanto a anticorpos anti-IDUA.
- (B) Estudo de fase II-III randomizado contra placebo; alguns de seus desfechos foram nível de excreção urinária de GAGs, teste da caminhada dos 6 minutos, flexão do ombro, qualidade de vida; foi feita análise de subgrupo quanto à apnéia de sono.
- (C) Estudo de segurança e tolerabilidade; alguns de seus desfechos foram presença de anticorpos anti-IDUA do tipo IgG, tamanho do fígado, teste da caminhada dos 6 minutos, flexão do ombro; foi feita análise de subgrupo quanto à apnéia de sono.
- (D) Estudo de fase II-III, ensaio clínico duplo cego, randomizado; alguns de seus desfechos foram capacidade vital forçada, tamanho do fígado, nível de excreção urinária de GAGs, teste da caminhada dos 6 minutos; foi feita análise de subgrupo quanto ao grupo placebo.
- (E) Estudo de fase II-III randomizado contra placebo; alguns de seus desfechos foram teste da caminhada dos 6 minutos, flexão do ombro, qualidade de vida, apnéia do sono; foi feita análise de subgrupo quanto a anticorpos anti-IDUA.

**18.** A leucodistrofia metacromática é uma condição devida ao acúmulo de sulfatídeos que, de uma maneira ainda desconhecida, se associa a anomalias da mielina principalmente no SNC, a disfunções sinápticas e apoptose neuronal. Sabendo disto, escolha o título do artigo abaixo que melhor representa um modelo terapêutico experimental para o sucesso do tratamento da leucodistrofia metacromática:

- (A) Safety, tolerability, pharmacokinetics, and sulphatide levels after short-term administration of the neurotrophic factor BDNF in metachromatic leukodystrophy. *Clin Neuropharmacol.* 2007.
- (B) Metabolic correction in oligodendrocytes by using encapsulated recombinant cells implanted in right lateral ventricle in metachromatic leukodystrophy. *J Neurol Sci.* 2007.
- (C) Enzyme replacement therapy for metachromatic leukodystrophy. *J Inherit Metab Dis.* 2007.
- (D) Recombinant adeno-associated virus-mediated gene delivery to the central nervous system in metachromatic leukodystrophy: a generalized delivery was obtained. *Neurology.* 2007.
- (E) Non-inhibitory antibodies are associated with reduced intensity conditioning haematopoietic stem cell transplantation for the treatment of metachromatic leukodystrophy: the evidence of drawbacks. *J Mol Med.* 2008.

**19.** Assinale, entre as alternativas abaixo, a situação na qual você recomendaria um teste preditivo em familiares assintomáticos, adultos e bem informados, que desejassem saber seu *status* genético.

- (A) Família na qual se identifica mutação identificada no caso índice, no gene da proteína Tau (*MAPT*), de uma paciente com demência fronto-temporal.
- (B) Família na qual houve detecção do alelo apoE4 em familiares de um paciente com doença de Alzheimer
- (C) Família submetida a estudo de ligação (*linkage*) usando os haplótipos HLA estendidos para detecção de portadores de Coréia de Huntington
- (D) Família submetida a teste de expansões CAG no gene FRDA em familiares de um doente com ataxia de Friedreich
- (E) Todas as situações acima descritas.

**20.** Considerando que o paciente ABC apresenta um quadro de regressão psicomotora aos 2 anos, seguida de amaurose, ataxia, mioclonias e crises convulsivas tipo grande mal, cujo exame ultraestrutural da conjuntiva indica corpos curvilíneos e formações digitiformes dentro das terminações axonais, e que a atividade da tripeptidil-peptidase 1 (TPP-1) em leucócitos tenha sido normal, recomenda-se:

- (A) propor a realização da pesquisa do gene *PLP1* da Doença de Pelizaeus-Merzbacher, já que esta é uma possível alternativa diagnóstica.
- (B) desconsiderar a dosagem da atividade da Palmitoil-protein thioesterase 1 (PPT1), já que esta enzima é deficiente apenas nos casos de lipofuscinose ceróide infantis precoces.
- (C) considerar a possibilidade de estar perante um caso de doença de Lafora, por ser uma epilepsia mioclônica progressiva e por apresentar essas figuras na microscopia eletrônica.
- (D) solicitar a pesquisa da mutação comum da epilepsia mioclônica com *ragged red fibers* (MERRF), no DNA mitocondrial.
- (E) propor a realização de estudos moleculares do gene *CLN6*, por ser esta uma das alternativas diagnósticas no caso de uma lipofuscinose ceróide infantil tardia não-*CLN2*.



**21.** Associe os fenômenos abaixo descritos de I a VIII, com as frases a seguir, preenchendo-os de forma apropriada nas lacunas. Cada asserção deve ser usada uma única vez.

- (1) Distorção da segregação entre os gametas a favor da mutação
- (2) Antecipação
- (3) Aumento do *fitness* reprodutivo
- (4) Incapacidade progressiva
- (5) Mosaicismo tecidual dos tamanhos das expansões de seqüências repetitivas
- (6) Inclusões intraneuronais
- (7) Apoptose neuronal significativa
- (8) Disfunção do retículo endoplásmico

( ) é uma das forças seletivas positiva já descritas na Doença de Huntington, na Distrofia Miotônica e em muitas Ataxias Espinocerebelares.

( ) é conseqüência da instabilidade CAG nas divisões celulares.

( ) causa de ( ) nas doenças causadas pela poliglutaminas, enquanto ( ) está(ão) presente(s) nas doenças causadas pelas poliglutaminas.

( ) aparentemente não está(ão) presentes nas doenças causadas pela poliglutaminas.

A seqüência correta de preenchimento das lacunas, de cima para baixo, é

- (A) 2 – 5 – 1 – 4 – 8 – 6.
- (B) 1 – 3 – 5 – 8 – 3 – 6.
- (C) 7 – 1 – 6 – 7 – 2 – 3.
- (D) 3 – 2 – 7 – 4 – 6 – 8.
- (E) 5 – 2 – 8 – 7 – 4 – 1.

**22.** Observe, no quadro abaixo, a descrição de três pacientes com disfunção hepatocelular grave.

Paciente	Manifestações clínicas	Alguns achados laboratoriais
<b>1</b>	Início dos sintomas com 2 meses de vida. Hepatoesplenomegalia e cardiomiopatia.	Acidose metabólica hiperclorêmica, glicosúria e aminoacidúria.
<b>2</b>	Início dos sintomas com 4 meses de vida. Encefalopatia progressiva, hipotonia, cistos renais, arritmias cardíacas.	Hipoglicemia, hiperamonemia, lactato elevado.
<b>3</b>	Quadro súbito de início aos 6 meses de vida. Hepatomegalia, dificuldades alimentares.	Hipoglicemia, cetose presente, hiperuricemia, lactato muito elevado, hipofosfatemia.

Considerando o diagnóstico diferencial destes três pacientes, é possível afirmar que, em relação

- (A) ao paciente 1, a investigação deve prosseguir com a solicitação de um perfil *tandem* para acilcanitinas, pois a principal hipótese é de um defeito de oxidação de ácidos graxos.
- (B) ao paciente 2, é necessário a solicitação de dosagem quantitativa de aminoácidos e ácido orótico na urina, pois o quadro é típico de um defeito do ciclo da uréia.
- (C) aos pacientes 1 e 2, a dosagem de alfa-fetoproteína pode auxiliar no diagnóstico diferencial entre eles.
- (D) ao paciente 3, é necessário suspender imediatamente a ingesta de proteínas e lactose para evitar a piora dos sintomas.
- (E) aos pacientes 2 e 3, a dosagem quantitativa de aminoácidos no plasma pode auxiliar no diagnóstico diferencial entre eles.

**23.** Associe a 1ª coluna com a segunda, correlacionando o uso de co-fatores vitamínicos em relação aos erros inatos responsivos:

- (1) Riboflavina – vitamina B2
- (2) Tiamina – vitamina B1
- (3) Biotina
- (4) Piridoxina – vitamina B6
- ( ) Deficiência de PDH
- ( ) Acidúria glutárica tipo II
- ( ) Atrofia girata
- ( ) Deficiência de holocarboxilase sintetase

A seqüência numérica correta de preenchimento dos parênteses, de cima para baixo, é

- (A) 2 – 1 – 3 – 4.
- (B) 1 – 2 – 3 – 4.
- (C) 2 – 1 – 4 – 3.
- (D) 4 – 1 – 2 – 3.
- (E) 1 – 4 – 2 – 3.

**24.** Uma gestante com 11 semanas de gestação relata que há 1 semana notou a presença de alguns gânglios aumentados no pescoço, visão turva e febre baixa associada à coriza. Diante da ausência de exames anteriores, você solicita à paciente marcadores sorológicos para toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes. Os resultados são os seguintes:

Toxoplasmose: IgG reagente e IgM reagente fraco.  
 Rubéola: IgG reagente e IgM reagente fraco.  
 Citomegalovírus: IgG reagente e IgM não reagente.  
 Herpes: IgG reagente fraco e IgM não reagentes.

Assinale a alternativa que indica a conduta correta em relação a esta paciente.

- (A) Tranqüilizar a paciente, pois se trata de uma virose inespecífica, sem riscos para o feto. Recomendar o retorno ao consultório em duas semanas para revisão.
- (B) Solicitar exames complementares como avaliação oftalmológica e teste de acidez de IgG para toxoplasmose.
- (C) Informar a paciente sobre o elevado risco da mesma ter rubéola, e, como há grande risco de malformações fetais, recomendar a realização de uma ecografia. Além disso, discutir a possibilidade de interrupção da gestação.
- (D) Solicitar um PCR para citomegalovirus, pois o quadro clínico apresentado pela paciente é típico e, nesta fase, só pode ser diagnosticado com técnica de biologia molecular. Recomendar repouso.
- (E) Tranqüilizar a paciente e solicitar a repetição destes mesmos exames no segundo trimestre de gestação.

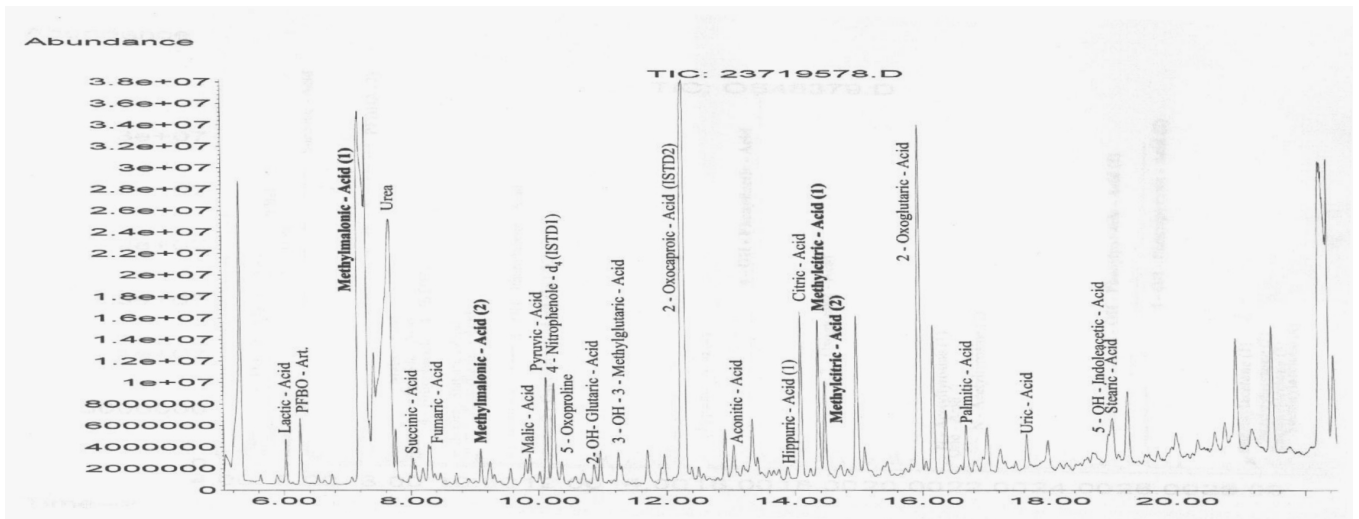
**25.** Em relação aos efeitos dos teratógenos, pode-se afirmar que

- I - apesar de alguns efeitos conhecidos quando usado durante a gestação, o cumarínico é a medicação de escolha, considerando risco-benefício em gestantes com síndrome antifosfolípida.
- II - a heparina de baixo peso molecular deve ser evitada no primeiro trimestre de gestação pelo risco de induzir plaquetopenia associada à formação de hemangiomas no feto e de defeitos de linha média.
- III- o efeito do tabagismo durante a gestação é dose-dependente e seu uso pode aumentar em até 1,5 vezes o risco de fenda palatina, prematuridade, mortalidade perinatal e retardo de crescimento intra-uterino.

Quais alternativas estão corretas?

- (A) Apenas I.
- (B) Apenas II.
- (C) Apenas III.
- (D) Apenas I e III.
- (E) I, II e III.

**Instrução:** A figura abaixo se refere às questões 26 e 27.



CG/MS de ácidos orgânicos na urina

**26.** Você é chamado na internação pediátrica para avaliar um menino com 8 meses de idade apresentando leve acidose metabólica, história de discreto atraso no desenvolvimento psicomotor, hipotonia, dificuldades alimentares, TC mostrando atrofia cerebral e hemograma com anemia megaloblástica. Diante deste quadro, você solicita uma pesquisa de ácidos orgânicos na urina (figura acima) e uma dosagem quantitativa de aminoácidos no sangue e urina. A partir dos resultados, você pode concluir que

- I - a presença elevada do ácido metilmalônico associado às manifestações clínicas deste paciente é um indicativo absoluto de que esta criança apresenta acidemia metilmalônica por deficiência da enzima metil malonil CoA mutase.
- II - o pico aumentado de ácido 2 oxiglutarico e metilmalônico é um indicativo de que a criança pode apresentar uma acidemia glutárica tipo II.
- III - o metabolismo do ácido metilmalônico é complexo, e o seu aumento decorre de uma interação de vários produtos gênicos distintos e de fatores ambientais.

Quais alternativas estão corretas?

- (A) Apenas I.  
 (B) Apenas II.  
 (C) Apenas III.  
 (D) Apenas I e III.  
 (E) Apenas II e III.

**27.** Diante deste quadro, qual seria a melhor conduta?

- (A) Iniciar imediatamente o uso de vitamina B12 intramuscular, em altas doses.  
 (B) Iniciar imediatamente o uso de vitamina B12 via sonda naso-entérica, em altas doses.  
 (C) Iniciar imediatamente o uso de L-carnitina, 100 mg/kg/dia.  
 (D) Aguardar o resultado da dosagem quantitativa de aminoácidos no sangue e urina.  
 (E) Iniciar com restrição de proteínas (1,5 g proteína/Kg/dia).

**28.** Em relação à triagem neonatal para fenilcetonúria, qual das afirmações abaixo está **INCORRETA**?

- (A) Devido à necessidade de obter uma alta sensibilidade na triagem para fenilcetonúria, alguns programas de triagem apresentam muitos resultados falsos-positivos para fenilcetonúria ou hiperfenilalaninemia transitória, portanto o valor preditivo positivo destes testes pode ser menor do que 10%.  
 (B) A fenilcetonúria clássica é definida quando os níveis de fenilalanina ao primeiro exame estão acima de 1200  $\mu$  mol/L, com dieta liberada para a idade.  
 (C) A fenilcetonúria atípica ou leve é definida quando os níveis de fenilalanina estão abaixo de 600  $\mu$  mol/L, com dieta liberada para a idade.  
 (D) A dosagem urinária de BH4 (tetrahidrobiopterina) deve ser realizada antes do teste de sobrecarga de BH4 para definir a deficiência deste co-fator.  
 (E) Na investigação de hiperfenilalaninemia neonatal, é necessária a dosagem plasmática da fenilalanina e da tirosina para distinguir hiperfenilalaninemia causada por defeitos transitórios, daquela causada por defeitos hereditários do metabolismo da tirosina.



**29.** A macrocefalia é um sinal precoce das seguintes doenças, com **EXCEÇÃO** de

- (A) gangliosidose GM2.
- (B) Doença de Niemann-Pick C.
- (C) Doença de Canavan.
- (D) Doença de Krabbe.
- (E) acidúria L-2 glutárica.

**30.** No que se refere aos sinais e sintomas relacionados aos erros inatos do metabolismo, é correto afirmar que

- I - a presença de calcificações em núcleos da base pode ser um dos sinais importantes no diagnóstico diferencial de Encefalopatia de Leigh, de gangliosidose GM2 e de defeitos no metabolismo das bioproteínas.
- II - a retinose pigmentar pode estar presente nos defeitos de glicosilação de proteínas, lipofuscinose ceróide e nas doenças da cadeia respiratória mitocondrial.
- III- a cardiomiopatia (dilatada ou hipertrófica) é um dos sinais de Doença de Fabry, defeitos de glicosilação de proteínas e deficiência de selênio.

Quais alternativas estão corretas?

- (A) Apenas I.
- (B) Apenas I e II.
- (C) Apenas I e III.
- (D) I, II e III.
- (E) Apenas III.

**Instrução:** Responda, sucinta e objetivamente, às questões de números **31** a **35** no CADERNO DE RESPOSTAS, atendo-se exclusivamente ao solicitado em cada questão.

**31.** Um casal vem para aconselhamento genético com histórico de um filho falecido por cardiopatia congênita grave logo após o nascimento. Segundo a avaliação do pediatra, a criança apresentava fenótipo de Síndrome de Down. O resultado do cariótipo do pai é 46,XY e o da mãe é 45,XX t(14;21).

- a) Quais são as chances reprodutivas deste casal de acordo com a segregação de seus gametas?
- b) Qual o risco de recorrência em futuras gestações?
- c) Qual a conduta recomendada em futuras gestações?

**32.** Leia o histórico abaixo.

Uma mulher hígida de 40 anos de idade procura um(a) médico(a) geneticista para avaliação do risco genético do câncer de mama. Ao descrever sua história familiar, relata que vem de uma irmandade de 6, sendo que duas de suas irmãs mais velhas (já falecidas) tiveram diagnóstico de câncer bilateral de mama antes dos 50 anos de idade, e que um irmão, também falecido, teve diagnóstico de câncer de próstata aos 38 anos de idade. A mãe da paciente, viva aos 78 anos de idade, foi submetida, aos 48 anos, a panhisterectomia devido a tumor ginecológico. Duas tias maternas já falecidas tiveram diagnóstico de tumores ginecológicos (em idade jovem) e um tio materno faleceu com diagnóstico de câncer de tipo desconhecido. Há história de vários familiares com problemas de tireóide na família.

Em relação a este caso, responda sucintamente às seguintes questões:

- a) Quais são as informações adicionais acerca da história familiar da paciente que devem ser solicitadas?
- b) Se fosse possível fazer exame físico em alguma das mulheres afetadas com câncer de mama, quais os dados do exame que deveriam ser valorizados?
- c) Para diagnóstico diferencial, qual a importância de se obter o laudo anátomo-patológico do tumor ginecológico da mãe ainda viva da paciente?
- d) Que tipo de teste diagnóstico deve ser solicitado para confirmar a suspeita clínica, e qual deveria ser o primeiro indivíduo da família a ser testado?

**33.** Uma paciente hígida de 48 anos de idade o/a procura devido a uma importante história familiar de câncer colorretal, câncer de endométrio e câncer de ovário. Ela tem 3 filhas de 28, 26 e 15 anos de idade, e quer saber qual o risco das filhas desenvolverem câncer colorretal e outros tumores ao longo da vida, e quais medidas preventivas podem ser oferecidas. Revisando o heredograma e os laudos médicos trazidos pela paciente, é possível estabelecer o diagnóstico clínico de Síndrome de Lynch, pois a família preenche critérios de Amsterdam. Com exceção de uma prima materna, afetada por câncer colorretal aos 78 anos de idade, e de um tio materno, igualmente afetado por câncer colorretal aos 28 anos de idade, os demais indivíduos afetados da família (mãe da paciente, avó materna da paciente, dois primos maternos e dois tios maternos) são falecidos.

Em relação a este caso, responda sucintamente às seguintes questões.

- Quais os riscos que você informa para a probanda e para as suas filhas?
- Que tipo de teste genético deve ser oferecido a esta família, e qual a sua finalidade?
- Considerando os indivíduos afetados por câncer e vivos na família, qual seria o melhor caso para o teste genético inicial e por quê?
- A sua paciente comenta que não tem nenhum contato com seus familiares vivos e afetados por câncer, e que gostaria de testar primeiramente as suas filhas, em especial sua filha de 15 anos, que é a que mais se parece fisicamente com todos os familiares afetados por câncer, sendo portanto, na sua impressão, a que tem mais chance de ser afetada. Descreva qual a melhor maneira de conduzir, do ponto de vista técnico e ético, a investigação desta família, e qual o seu papel e seus limites na condução desta investigação.

**34.** A terapia de reposição enzimática (TRE) para a Doença de Fabry é recomendada, ao menos para todo indivíduo sintomático com diagnóstico dessa condição. O paciente III1 foi o caso índice da família abaixo, e tanto ele como o paciente II3 iniciaram a TRE há 2 anos. Na figura, EAP significa "enzymatic activity in plasma" (valores normais:  $4-22 \text{ nmol h}^{-1} \text{ mL}^{-1}$ ); EAL, "enzymatic activity in leukocytes" (valores normais:  $26-53 \text{ nmol h}^{-1} \text{ mg protein}^{-1}$ ). Para responder a esta questão, não cogite a possibilidade de erros de coleta ou de interpretação de exames. Os dados clínicos referentes à figura abaixo são os seguintes:

II2: 60 anos, história de 2 episódios isquêmicos transitórios desde os 55 anos.

II3: 55 anos, acroparestesias desde os 15 anos, taxa de filtração glomerular de  $80 \text{ mL/min}$ , proteinúria de  $1\text{g/L}$ , hipertrofia ventricular esquerda.

III1: 40 anos, acroparestesias, dor abdominal, proteinúria de  $500\text{mg/L}$ .

III2: 36 anos, acroparestesias, reduzida sudorese.

III4: 30 anos, acroparestesias, dor abdominal e reduzida sudorese.

IV1: 15 anos, assintomática.

IV2: 10 anos, assintomático.

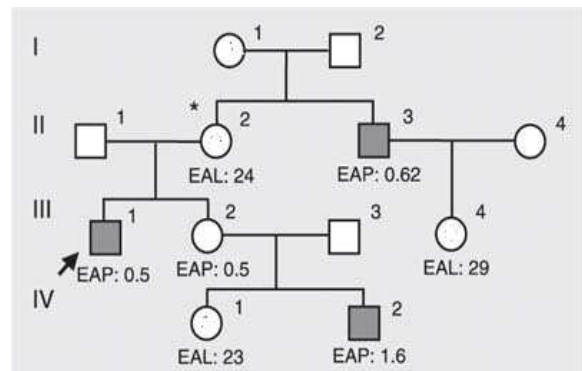
a) Descreva a forma de herança da doença nesta família e os riscos de recorrência associados.

b) Quais exames complementares você solicitaria?

c) Por quê?

d) Para quem você indicaria a TRE?

e) Comente se houver controvérsias



Depois de um ano do seu aconselhamento genético, foi possível realizar a genotipagem dessa família. Os genótipos encontrados foram os seguintes:

II2: 30delG (exon 1) / N

II3: 30delG

III1: 30delG

III2: 30delG / N

III4: N / N

IV1: N / N

IV2: 30delG

f) Comente esses resultados, tendo em vista possíveis mudanças no aconselhamento genético e repercussões de ordem ética.

**35.** Um paciente de 23 anos busca atendimento por apresentar condição de ordem aparentemente genética. Sua mãe, um tio materno e seu irmão mais novo apresentam quadro semelhante ao seu. Ele já procurou médicos anteriormente, que lhe solicitaram exames complementares.

Ele apresenta um quadro de fraqueza para caminhar, com tropeções, desde os 20 anos de idade. A fraqueza tem piorado progressivamente assim como sua dificuldade em pegar objetos, escrever e carregar pesos. Relata também redução da sensibilidade dos pés e das mãos.

Após examinar o paciente, comente sobre qual o diagnóstico fenotípico para cada uma das alternativas abaixo que se encontra em branco. **Obs.: os espaços abaixo serão utilizados apenas para rascunho, sendo que as respostas deverão ser redigidas no caderno a elas destinado.**

	<b>Exame físico</b>	<b>Exames complementares</b>	<b>Diagnóstico (comente contradições, se houver)</b>	<b>Manejo: Exames complementares e tratamentos, se houver.</b>
<b>1</b>	Marcha com pé caído. Redução da força e do trofismo dos tibiais anteriores e do gastrocnêmio, de interósseos e do antebraço. Hiporreflexia difusa e arreflexia distal. Hipoestesia em bota e em luva.	Enzimas musculares normais.  Eletromiografia (EMG) em repouso normal. Velocidade de condução do mediano de 20 m/seg (normal: mais de 50m/seg). Potenciais distais reduzidos (alterados).		
<b>2</b>	Idem ao anterior	Enzimas musculares normais.  EMG em repouso normal. Velocidade de condução do mediano de 52 m/seg (normal: mais de 50 m/seg). Potenciais distais reduzidos (alterados)		
<b>3</b>	Redução da força dos deltóides, do quadríceps, dos glúteos e também dos tibiais anteriores e do gastrocnêmio. Hipotrofia dos mesmos músculos. Marcha anserina. Hiporreflexia e hipotonia difusas. Sensibilidade normal.	Enzimas musculares levemente elevadas.  EMG em atividade com traçado de baixa amplitude.  Velocidades de condução e potenciais distais normais.		
<b>4</b>	Redução da força distal em braços e pernas. Hiperreflexia de patelares, aquileus, sinal de Babinski. Hipertonia dos extensores das pernas e dos flexores dos braços. Sensibilidade normal.	Enzimas musculares normais.  EMG e velocidade de condução normais.  Ressonância nuclear magnética do encéfalo normal.		
<b>5</b>	Redução da força e do trofismo do gastrocnêmio, do quadríceps, de interósseos e do antebraço. Arreflexia e hipotonia difusas. Presença de fasciculações no quadríceps. Sensibilidade normal	EMG em repouso com potenciais de fasciculação.		