

CADERNO DE QUESTÕES



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.

EDITAL N.º 02/2013 DE PROCESSOS SELETIVOS

PS 20 - MÉDICO I (Neurogenética)

Nome do Candidato: _____

Inscrição n.º: _____ - _____



Fundação de Apoio da Universidade Federal do Rio Grande do Sul



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

EDITAL N.º 02/2013 DE PROCESSOS SELETIVOS

GABARITO APÓS RECURSOS

PROCESSO SELETIVO 20

MÉDICO I (Neurogenética)

01.	C	11.	B	21.	E	31.	C
02.	D	12.	E	22.	C	32.	E
03.	E	13.	D	23.	C	33.	D
04.	A	14.	A	24.	E	34.	B
05.	A	15.	C	25.	D	35.	E
06.	E	16.	A	26.	B	36.	C
07.	B	17.	B	27.	C	37.	C
08.	D	18.	D	28.	A	38.	B
09.	B	19.	D	29.	A	39.	C
10.	C	20.	A	30.	C	40.	A



HOSPITAL DE
CLÍNICAS
PORTO ALEGRE RS

INSTRUÇÕES

- 1 Verifique se este CADERNO DE QUESTÕES 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 **40** (quarenta) questões objetivas.
- 3 Caso o CADERNO DE QUESTÕES esteja incompleto ou apresente qualquer defeito, solicite ao Fiscal da sala que o substitua.
- 4 Para cada questão objetiva, existe apenas **uma** (1) alternativa correta, a qual deverá ser assinalada na FOLHA DE RESPOSTAS.
- 5 **O candidato deverá responder à Prova Escrita, utilizando caneta esferográfica de tinta azul, fabricada em material transparente. Não será permitido o uso de lápis, lapiseira/grafite e/ou borracha e de caneta que não seja de material transparente durante a realização da Prova.** (conforme subitem 7.15.2 do Edital de Abertura)
- 6 Preencha com cuidado a FOLHA DE RESPOSTAS, evitando rasuras. Eventuais marcas feitas nessa FOLHA, a partir do número 41, serão desconsideradas.
- 7 Durante a prova, não será permitida ao candidato qualquer espécie de consulta a livros, códigos, revistas, folhetos ou anotações, nem será permitido o uso de telefone celular, transmissor/receptor de mensagem ou similares e calculadora.
- 8 Ao terminar a prova, entregue a FOLHA DE RESPOSTAS ao Fiscal da sala.
- 9 A duração da prova é de **três horas e meia (3h30min)**, já incluído o tempo destinado ao preenchimento da FOLHA DE RESPOSTAS. Ao final desse prazo, a FOLHA DE RESPOSTAS será **imediatamente** recolhida.
- 10 **O candidato somente poderá se retirar da sala de Prova uma (1) hora após o seu início. Se quiser levar o Caderno de Questões da Prova Escrita Objetiva, o candidato somente poderá se retirar da sala de Prova uma hora e meia (1h30min) após o início. O Candidato não poderá anotar/copiar o gabarito de suas respostas de Prova.**
- 11 **O candidato que se retirar da sala de Prova, ao concluí-la, não poderá utilizar sanitários nas dependências do local de Prova.** (conforme subitem 7.15.7 do Edital de Abertura)
- 12 A desobediência a qualquer uma das recomendações constantes nas presentes instruções poderá implicar a anulação da prova do candidato.

Boa Prova!

01. O paciente João apresenta desinibição comportamental, negligência com sua higiene e declínio cognitivo de início aos 35 anos. Ao exame físico aos 42 anos, além da demência mencionada, nota-se uma paralisia do olhar vertical para cima, sacadas horizontais hipo ou hiperométricas, sinal de Romberg, expressão facial reduzida, bradicinesia e rigidez nos membros. Sua esposa é a informante e relata a HF disponível. Os pais de João faleceram antes que ela os conhecesse: eram consanguíneos. O pai teria apresentado delírios e alucinações na mesma idade de João, tendo sido internado por psicose e distúrbios do movimento num manicômio. João é o segundo filho de uma prole de quatro. Sua irmã mais velha, de 46 anos, também apresenta instabilidade postural e deterioração cognitiva. João tem duas filhas, de 22 e de 19 anos, saudáveis.

Assinale a alternativa que contempla a investigação correta a se realizar no quadro acima.

- (A) Análise das repetições trinucleotídicas dos genes *HTT*, *JPH3* e *PRNP*; sequenciamento dos genes *PSEN1* e *PSEN2*.
- (B) Análise do gene *HTT*; teste de Filipin em leucócitos; sequenciamento dos genes *MAPT*, *PSEN1* e *PSEN2*.
- (C) Análise do gene *HTT*; sequenciamento dos genes *MAPT* e *PSEN1*; teste de Filipin em fibroblastos; dosagem da glicocerebrosidase em leucócitos.
- (D) Teste de Filipin em fibroblastos; dosagem da glicocerebrosidase em leucócitos; sequenciamento dos genes *PSEN1*, *PSEN2* e *APP*.
- (E) Sequenciamento dos genes *MAPT*, *PSEN1*, *PSEN2*, *APP* e *GBA*.

02. A penetrância incompleta é um fenômeno que restringe a interpretação dos riscos, no âmbito dos testes preditivos, pois filhos de um indivíduo afetado podem herdar o alelo associado e nunca virem a desenvolver a doença. Alguns exemplos em que isso acontece são:

- (A) a expansão CTG associada à *SCA8*; a mutação p.Cys30Arg no gene da Distrofia Miotônica tipo 1; a expansão ATTCT associada à *SCA10*.
- (B) a mutação p.Cys30Arg no gene da Distrofia Miotônica tipo 1; mutações p.Phe448Leu no gene associado à *SCA13*; a expansão CTG/CAG no gene da *HDL2*.
- (C) a mutação p.Leu315Arg no gene da demência frontotemporal ligada ao cromossomo 17; a expansão CTG/CAG no gene da *HDL2*; mutações no gene *SPAST*, associadas à *SPG4*.
- (D) a expansão ATTCT associada à *SCA10*; a mutação p.Leu315Arg no gene da demência frontotemporal ligada ao cromossomo 17; a expansão CTG associada à *SCA8*.
- (E) mutações p.Phe448Leu no gene associado à *SCA13*; a expansão CAG entre 40 e 45 repetições no gene associado à doença de Huntington; a mutação p.Leu315Arg no gene da demência frontotemporal ligada ao cromossomo 17.

03. A ataxia espinocerebelar tipo 3, ou doença de Machado Joseph (*SCA3/DMJ*) é a mais frequente *SCA* do Rio Grande do Sul e do mundo. Ela é causada

- (A) por expansões maiores de 60 repetições CAG no gene *ATXN3*; expansões entre 51 e 59 repetições são consideradas pré-mutações.
- (B) por uma sequência repetitiva CAG expandida que é instável nas células, o que perturba a expressão da proteína ataxina 3.
- (C) pela presença de um trato com mais de 40 glutaminas na ataxina 3.
- (D) pela perda de função da ataxina 3.
- (E) pela presença de uma poliglutamina com mais de 56 repetições do aminoácido na proteína ataxina 3.

04. Uma das características da *SCA3/DMJ* é a variabilidade de suas manifestações clínicas. Essa variabilidade está, em parte, associada ao tamanho da sequência repetitiva expandida, mas há outros fatores que podem influenciar o fenótipo desta condição. Sobre essa heterogeneidade, pode-se afirmar que

- (A) fenômenos autonômicos, como distúrbios da termorregulação, parecem ser comuns, mas sua relação com a gravidade da mutação ainda é desconhecida.
- (B) os subtipos 1, 2 e 3 relacionam-se a idades de início e a repetições CAG progressivamente maiores.
- (C) a distonia e a espasticidade costumam ser mais intensas no subtipo 1, mas não se associam às maiores CAG expandidas.
- (D) a síndrome das pernas inquietas foi mais detectada entre homens acometidos pela doença.
- (E) apenas as vias auditivas parecem não sofrer alterações, tendo em vista as manifestações neurológicas da doença.

05. Quais são os fatores apontados para a *SCA3/DMJ* permanecer nas diversas populações humanas como uma das ataxias dominantes mais comuns do mundo?

- (A) Como se inicia, mais frequentemente, em uma idade pós-reprodutiva, não é objeto de seleção natural e não tende a desaparecer da população.
- (B) Expansões CAG no gene *ATXN3* têm aparecido várias vezes na humanidade, o que fica documentado pela existência de vários haplótipos ancestrais.
- (C) Sua difusão pelo mundo é antiga e data da saída do *Homo Sapiens* para fora da África, há 150.000 anos.
- (D) Alelos intermediários são comuns na população geral.
- (E) Expansões CAG no gene *ATXN3* estão associadas a um risco reduzido para doenças cardiovasculares.



06. Ana Maria, uma jovem de 18 anos, apresenta ataxia de marcha desde os 14, associada à fala escandida, movimentos oculares atáxicos, arreflexia difusa e ao sinal de Babinski. Suas velocidades de condução periférica são baixas. Ana Maria é filha de primos em primeiro grau. Uma PCR com pesquisa direta das repetições GAA no gene FXN demonstrou a presença de apenas uma banda com 30 repetições.

Assinale a alternativa que apresenta interpretação e conduta corretas diante desse achado.

- (A) A paciente pode ser portadora de uma mutação de ponto no alelo de 30 repetições e seu outro alelo pode estar tão expandido que não foi amplificado pela PCR. Pede-se um *triplet repeat primed* PCR (ou TP-PCR).
- (B) O diagnóstico de ataxia de Friedreich é improvável, pois pressupõe uma homozigota para mutações no FXN.
- (C) A paciente tem ataxia de Friedreich, pois alelos GAA não detectados pela PCR convencional são alelos expandidos. Supõe-se que o outro alelo tem uma mutação de ponto e, por isso, pede-se o sequenciamento do gene FXN.
- (D) Solicita-se PCR com pesquisa direta das repetições GAA no gene FXN também para os pais de Ana Maria, pois ambos devem ser heterozigotos para expansões GAA.
- (E) Supõe-se que a paciente possa ser homozigota para uma mutação de ponto e pede-se o sequenciamento do FXN.

07. Sobre as características gerais de patologia e patogenia das doenças degenerativas do sistema nervoso considere as assertivas abaixo.

- I - Atrofia e degeneração referem-se a fenômenos que se manifestam em sistemas ou subgrupos de neurônios, mas não podem ser aplicados a todas as classes de doenças degenerativas do sistema nervoso, pois há maior especificidade de sua ocorrência nas doenças genéticas.
- II - Diversas doenças degenerativas do SNC estão relacionadas à agregação de proteínas celulares normais como amiloide, sinucleína, ubiquitina e huntingtina.
- III- Nenhuma doença está relacionada à superprodução de uma proteína normal como resultado da triplificação ou superatividade dos seus genes.

Quais estão corretas?

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

08. Faça quatro combinações entre as asserções, as razões e as conclusões:

O paciente com comprometimento vestibular tem

- (1) quedas indiferentes
- (2) quedas lateralizadas
- (3) percepção de que os campos visuais estão em movimento
- (4) náuseas
- (5) disdiadococinesia

porque

- I - a eferência motora da coordenação está comprometida
- II - há uma assimetria patológica de aferências sobre a posição da cabeça no espaço
- III- tem paresia do movimento ocular
- IV - tem informações aferentes discordantes
- V - tem nistagmo

e isso

- (6) é importante no diagnóstico diferencial das ataxias espinocerebelares.
- (7) é importante porque caracteriza as ataxias espinocerebelares.

A resposta certa é:

- (A) 1-I – 3-IV – 4-II – 7.
- (B) 1-I – 3-III – 5-IV – 6.
- (C) 2-II – 3-III – 4-V – 7.
- (D) 2-II – 3-V – 4-IV – 6.
- (E) 2-I – 4-IV – 5-II – 6.

09. Um menino de 10 anos é trazido para avaliação por apresentar perdas cognitivas escolares há 8 meses e dificuldade para caminhar há 3 meses. Ao exame, encontra-se hemiparesia e hemianopsia homônima esquerdas, desatenção, impersistência motora e puerilidade maior do que a esperada para a faixa etária. Na RNM, há desmielinização grave nas regiões occipito-parietotemporais, subventriculares, com um escore de Loes de 12. Um Wechsler realizado há 15 dias resultou em um QI global de 70. Os ácidos graxos de cadeia muito longa (VLCFA) foram medidos por cromatografia gasosa, com um C26:0 de 2,5 µM/L e uma razão C26:0/ C22:0 de 0,06.

A impressão, o manejo imediato e o aconselhamento genético são os seguintes:

- (A) O diagnóstico é o de adrenoleucodistrofia ligada ao X. Indica-se um transplante de medula óssea: pede-se os HLA's de todos os familiares de primeiro grau e se busca, também, doadores de medula não relacionados. Explica-se à família que se trata de uma herança ligada ao X e se pede a dosagem dos VLCFA em todos os familiares do lado materno do menino.
- (B) O diagnóstico é o de adrenoleucodistrofia ligada ao X. O transplante de medula óssea é contraindicado, mas se iniciam cuidados paliativos ao menino. Explica-se à família que se trata de uma herança ligada ao X; pede-se a dosagem dos VLCFA em todos os familiares de sexo masculino do lado materno do menino e um sequenciamento do gene ABCD1 no menino doente. Explica-se que, após a mutação ser identificada nele, será solicitada pesquisa direta nas mulheres do lado materno da família.
- (C) O diagnóstico é o de adrenoleucodistrofia ligada ao X. O transplante de medula óssea é contraindicado e se prescreve óleo de Lorenzo a 2ml/kg/dia, mais cuidados paliativos ao menino. Explica-se à família que se trata de uma herança ligada ao X; pede-se a dosagem dos VLCFA em todos os familiares do lado materno do menino e um sequenciamento do gene ABCD1 no menino doente.
- (D) A adrenoleucodistrofia ligada ao X está descartada e as outras leucodistrofias genéticas devem ser investigadas, a começar pelas potencialmente tratáveis por um transplante de medula óssea, como a leucodistrofia metacromática e as lipofuscinoses ceroides.
- (E) A adrenoleucodistrofia ligada ao X está descartada e outras leucodistrofias por esfingolipidoses devem ser investigadas: a leucodistrofia metacromática, através da dosagem da enzima arilsulfatase A em leucócitos e dos sulfatídeos urinários; a doença de Krabbe, através da dosagem da galactocerebrosidase em leucócitos; e as lipofuscinoses ceroides, através da dosagem da palmitoil-tioesterase e da tripeptidil-peptidase em leucócitos.

10. A adrenoleucodistrofia ligada ao X (X-ALD) é uma condição que reduz o *fitness*, pois muitos hemizigotos são afetados pela forma cerebral, de alta morbimortalidade, e por isso não deixam descendência. Segundo Haldane, a não transmissão dos cromossomos X para a prole dos homens afetados (seleção negativa) resultaria na progressiva redução da frequência de alelos mutantes na população. Se, apesar disso, se observa a manutenção das frequências populacionais ao longo dos anos, mutações *de novo* devem surgir em igual número para substituir os alelos perdidos. Homens (pais) originam um terço dos X da população, enquanto mulheres (mães) originam dois terços. Quando o *fitness* do homem portador de uma doença ligada ao X é zero, ao redor de um terço dos alelos mutantes vai desaparecer da população na próxima geração. Se isso não acontece e a frequência da doença continua a mesma na próxima geração, pode-se concluir que um terço dos casos será constituído de mutações *de novo*. Recentes estudos observaram que 10% dos meninos afetados pela X-ALD não herdaram a mutação de suas mães (foram mutações *de novo*). Nesse contexto, considere as seguintes afirmações.

- I - 10% de mutações *de novo* entre os afetados, ao invés das 30% previstas, podem ser explicadas porque a fecundidade dos hemizigotos não está totalmente perdida.
- II - As mães sem mutação encontrada (10%) podem ter mutações presentes apenas nos ovários e, portanto a estimativa de mutações *de novo* está exagerada, devendo ser ainda menor.
- III- A não computação das mutações *de novo* que potencialmente aconteceram nos avós maternos poderia fazer esse número subir para próximo dos 30% previstos.

Quais estão corretas?

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

11. João, atualmente com 32 anos, apresenta uma neuropatia sensitivo-motora de início aos 28 anos. Seus pais faleceram com 35 anos em um acidente, e ele desconhece casos semelhantes em sua família, que é pequena. A investigação molecular de João diagnosticou doença de Charcot-Marie-Tooth tipo IA (CMT1A). Sabendo que a ocorrência de mutações *de novo*, nessa condição, é de 20%, assinale o risco *a priori* de sua irmã de 22 anos, assintomática, também apresentar uma duplicação do gene PMP22.

- (A) 50%.
- (B) 40%.
- (C) 25%.
- (D) 12,5%.
- (E) Praticamente nulo, pois deve ter acontecido uma mutação *de novo* em João.

12. Associe os conceitos formais com os exemplos clínicos.

- (1) Heterogeneidade genética
 - (2) Heterogeneidade fenotípica
 - (3) Pleiotropismo antagonístico
 - (4) Heterogeneidade alélica
- () Diferentes mutações no gene PMP22 podem causar CMT1A, HNPP ou CMT1E.
 - () Quadros semelhantes são vistos entre as SCAs 1, 2 e 3.
 - () Maiores expansões CAG no gene HTT associam-se à expressão aumentada da proteína p53.
 - () Mesmos tamanhos de repetições CAG associados a diferentes idades de início da doença de Huntington.

A sequência correta de preenchimento dos parênteses, de cima para baixo, é

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

13. Um casal jovem, não consanguíneo, sem história familiar de doenças genéticas, procedente do Sul do Brasil, vem para aconselhamento genético porque seu único filho, de sexo masculino, faleceu aos 18 meses de idade, supostamente por ser portador de uma doença de depósito com quadro de regressão neurológica. Essa criança não havia sido avaliada por neurogeneticista. A revisão da sua história e do seu prontuário aponta uma criança normal até 4 meses de idade, quando iniciou grave hipotonia, macroglossia, hepatoesplenomegalia, hidrocele e ausência de contato social. Evoluiu para espasticidade e convulsões generalizadas e óbito. Não havia contratura nas articulações. Antes do seu óbito, foi realizada a seguinte avaliação metabólica: cromatografia de aminoácidos com discreto aumento de lisina; cromatografia de oligossacarídeos com bandas anômalas; quitotriosidase discretamente aumentada; hexosaminidase A e B normais; ácidos orgânicos na urina com presença de ácido 3-hidroxi-butírico.

Qual a principal suspeita para este quadro e o melhor aconselhamento genético quanto ao risco de recorrência?

- (A) Doença de Sandhoff; risco de recorrência de 25% para próximas gestações do casal.
- (B) MPS I Hurler; risco de recorrência de 50% se o futuro filho for menino.
- (C) Encefalopatia mitocondrial; risco de recorrência de 25% para próximas gestações do casal.
- (D) Gangliosidose GM1; risco de recorrência de 25% para próximas gestações do casal.
- (E) Doença de Tay Sachs; risco de recorrência de 25% para próximas gestações do casal.

14. Em relação às formas hereditárias de doença de Alzheimer, assinale a afirmativa correta.

- (A) A idade de início da doença nas formas familiares é mais precoce do que nas formas esporádicas.
- (B) Os defeitos gênicos no cromossomo 21 são responsáveis por grande proporção de casos esporádicos.
- (C) Mutações raras do gene da huntingtina no cromossomo 14, podem contribuir com até 50% dos casos familiares.
- (D) Muitas dessas formas estão ligadas a mutações no gene da proteína precursora amiloide, localizado em uma região do cromossomo 21.
- (E) Assim como nas formas esporádicas, a ocorrência de mioclonus, epilepsia, afasia e paratonia nos casos familiares é rara.

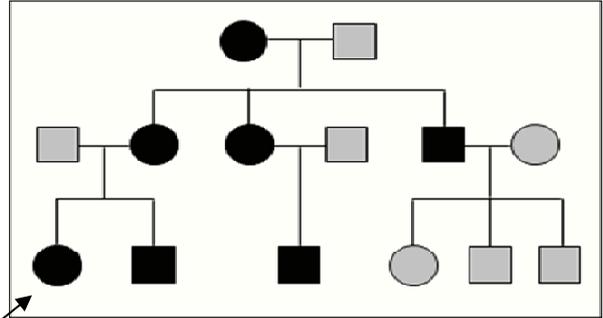
15. Associe as condições genéticas com as manifestações clínicas.

- (1) Leucodistrofia Metacromática
 (2) Xantomatose cerebrotendínea
 (3) Doença de Krabbe
 (4) Doença de Wilson
- () Sinais psiquiátricos, tremor, parkinsonismo, distonia, disartria.
 () Sinais psiquiátricos, paraparesia espástica, ataxia cerebelar, distonia, polineuropatia desmielinizante.
 () Paraparesia espástica com ou sem neuropatia periférica, leucoencefalopatia envolvendo trato corticoespinal, atrofia óptica.
 () Ataxia cerebelar progressiva, paraparesia espástica, catarata, diarreia crônica.

A sequência correta de preenchimento dos parênteses, de cima para baixo, é

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

16. Considere a seguinte história clínica.



A paciente de 29 anos sinalizada com uma seta busca aconselhamento genético com a seguinte informação: ela é portadora de enxaqueca crônica e perda auditiva progressiva a partir dos 20 anos de idade. Seu irmão, de 23 anos, tem enxaqueca crônica, proteinúria e um episódio de AVC com mínima seqüela. Sua mãe, de 50 anos, apresenta diabetes e perda auditiva neurosensorial iniciada aos 35 anos. Sua avó materna apresenta diabetes de difícil controle, proteinúria, fraqueza muscular generalizada e dificuldades visuais. Informa também que seu primo, com 12 anos, apresenta atrofia óptica, arritmia cardíaca, fraqueza, proteinúria e baixa estatura.

Em relação às possibilidades diagnósticas e ao aconselhamento genético da paciente, pode-se afirmar que

- (A) o quadro clínico e a história familiar são sugestivos de doença mitocondrial. Informa-se que é difícil estimar o risco de recorrência devido à heteroplasmia, podendo ser de 0-100%, sem possibilidade de determinar a gravidade do quadro clínico de um eventual futuro portador. O diagnóstico pré-natal não é recomendado.
- (B) o quadro clínico e a história familiar são sugestivos de doença de Fabry. Informa-se que o risco é de 50% para filhos homens, mas que mulheres também são portadoras sintomáticas. O diagnóstico pré-natal está recomendado, independentemente da determinação do genótipo.
- (C) o quadro clínico e história familiar são sugestivos de doença mitocondrial. Informa-se que o risco de recorrência para a prole é de 50%, independentemente do sexo. O diagnóstico pré-natal é recomendado para determinar se o feto é portador ou não de uma mutação mitocondrial.
- (D) não há relação específica entre as manifestações clínicas descritas para esta família, podendo haver duas patologias diferentes na família, com padrões de herança diferentes. Como a paciente apresenta sintomas, o risco para os seus filhos é de 50%. O diagnóstico pré-natal não é recomendado.
- (E) há grande possibilidade de ser uma patologia de padrão de herança autossômico dominante com expressividade variável. O risco de recorrência é de, no máximo, 50%. O diagnóstico pré-natal não é recomendado.

17. O médico é chamado à UTI pediátrica para avaliar um lactente masculino de 7 meses de idade. Apresenta hipotonia, dificuldade de deglutição, refluxo e engasgos desde os 3 meses. Houve progressão para dificuldade respiratória e episódios de estridor. Há duas semanas, após quadro viral, necessitou de intubação. Ao exame neurológico, constata-se um lactente alerta, com hipotonia de tronco e membros e ausência de reflexos profundos. Há também hipotrofismo global significativo e discreta artrogripose de mãos. Ecocardiograma e exames laboratoriais gerais foram normais.

A conduta correta neste caso é solicitar

- (A) triagem ampliada para erros inatos do metabolismo e ressonância de encéfalo para avaliar lesões envolvendo tronco encefálico.
- (B) enzimas musculares, eletroneuromiografia e análise molecular para mutações do gene SMN.
- (C) ácidos orgânicos na urina e aminoácidos no sangue pela alta probabilidade de uma aminoacidopatia ou acidemia orgânica.
- (D) eletroencefalograma, ressonância magnética de encéfalo e eletroneuromiografia para definir se o quadro clínico é central ou periférico.
- (E) eletroneuromiografia e dosagem da enzima alfa-glicosidase.

18. Considere as seguintes afirmações a respeito de formas genéticas de epilepsia.

- I - A lipofuscinose ceróide juvenil, também conhecida como doença de Batten, tem início com perda visual progressiva, atrofia óptica e distúrbios de comportamento, evoluindo para demência e crises convulsivas mioclônicas. Confirma-se seu diagnóstico através da dosagem da enzima palmitoil-tioesterase em plasma ou em leucócitos.
- II - A Doença de Lafora, de herança recessiva, causada por mutações no gene *EPM2A*, é uma epilepsia mioclônica progressiva de início entre 12 e 17 anos de idade, associada à regressão neurológica. Os pacientes apresentam mioclônus e crises epilépticas que variam entre as occipitais, as ausências atípicas e as convulsões parciais complexas. A evolução é para uma epilepsia intratável. O tratamento disponível é paliativo.
- III- A síndrome de MERRF (Epilepsia Mioclônica com *Ragged Red Fibres*) apresenta um amplo espectro de manifestações. Cursa com miopatia, neuropatia, demência, baixa estatura, atrofia óptica, cardiopatia e lipomas. A biópsia de músculo apresenta fibras rotas vermelhas em 90% dos casos com mutação positiva, caracterizada por uma troca de uma adenosina por uma guanina no nucleotídeo 8344 do tRNA do DNA mitocondrial.

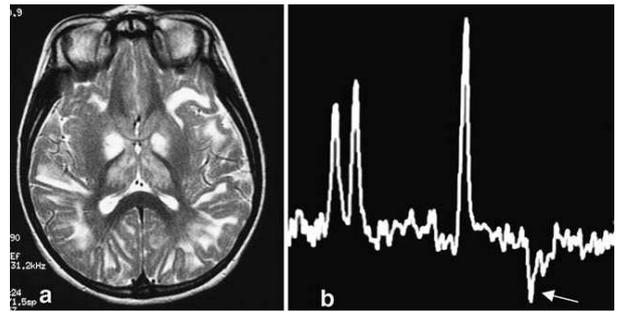
Quais estão corretas?

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

19. Assinale a afirmativa **INCORRETA** em relação às ataxias recessivas da infância.

- (A) A ataxia por deficiência de vitamina E pode iniciar entre os 2 e os 20 anos de idade com quadro clínico semelhante à ataxia de Friedreich, com ou sem retinite pigmentar, e é causada pela mutação do gene TTPA, o qual codifica a proteína transferidora de alfa tocoferol.
- (B) A ataxia-telangiectasia manifesta-se com oculoapraxia, movimentos corêicos e/ou distonia e suscetibilidade a infecções. O aumento de alfa-fetoproteína e a deficiência de imunoglobulinas ocorrem na maioria dos pacientes. Esta patologia está associada a mutações no gene ATM.
- (C) A ataxia com oculoapraxia tipo 1 pode manifestar-se entre 1 e 20 anos de idade com oculoapraxia, coreia e/ou distonia, elevação variável de colesterol LDL nos casos de longa duração, além de atrofia cerebelar progressiva. É causada por mutações envolvendo o gene APTX.
- (D) A ataxia de Friedreich manifesta-se entre 2 e 60 anos de idade e está associada a neuropatia axonal sensitivo-motora, atrofia cerebelar e aumento variável de ferro sérico. As mutações envolvem o gene FXN.
- (E) Mutações do gene POLG, que codifica a proteína polimerase gama, estão associadas a uma forma de ataxia com oftalmoparesia, disartria, mioclonias e ptose palpebral (SANDO). Pode haver aumento de ácido láctico, atrofia cerebelar, alterações de substância branca e "AVC like".

20. Considere a imagem de ressonância nuclear magnética cerebral com espectroscopia abaixo.



Com base na imagem, assinale a afirmativa correta.

- (A) A imagem demonstra hipersinal em Globo Pálido com pico invertido de lactato, podendo sugerir uma encefalopatia mitocondrial.
- (B) A imagem demonstra hipersinal em núcleo caudado com pico invertido de lactato, podendo sugerir uma neuroferritinopatia.
- (C) A imagem demonstra calcificação envolvendo núcleos da base com aumento de colina, podendo sugerir gangliosidose GM1.
- (D) A imagem demonstra calcificações em tálamo com pico invertido de lactato, podendo sugerir o diagnóstico de neurodegeneração associada à pantotenato-cinase (PKAN).
- (E) A imagem demonstra hipersinal em núcleo caudado com pico normal de lactato, podendo sugerir encefalopatia mitocondrial.

21. Qual dos exames abaixo **NÃO** faz parte do acompanhamento clínico de um paciente com distrofia miotônica, após o diagnóstico clínico e laboratorial ter sido estabelecido?

- (A) Eletrocardiograma em repouso anual.
- (B) Avaliação oftalmológica anual.
- (C) Glicemia de jejum anual.
- (D) Holter em casos selecionados.
- (E) Eletroneuromiografia anual.

22. O diagnóstico pré-sintomático ou preditivo é possível para algumas doenças neurogenéticas de manifestação clínica tardia (na vida adulta). Trata-se de um processo complexo que exige uma equipe multidisciplinar e a aplicação dos conceitos de autonomia e confidencialidade. Algumas normas devem ser seguidas para que este processo transcorra de forma ética. Nesse contexto, assinale a afirmativa **INCORRETA**.

- (A) O diagnóstico genético do indivíduo afetado pela doença é essencial para permitir que outros membros submetam-se à testagem preditiva.
- (B) A avaliação que sucede o aconselhamento genético e antecede a coleta do teste visa permitir um tempo adequado à reflexão para melhor tomada de decisão do sujeito envolvido.
- (C) Um indivíduo que se autocaracteriza como assintomático deve ser informado, na primeira consulta, de que na verdade é doente se o seu exame neurológico detectar sinais clínicos da doença.
- (D) O teste preditivo é restrito a indivíduos maiores de idade e com autonomia de julgamento.
- (E) Mesmo quando o resultado do teste preditivo for negativo para a doença testada, este resultado não deve ser disponibilizado em prontuário do indivíduo testado.

23. Durante investigação de quadro neurológico familiar, um paciente apresenta alterações na "Prova do Rechaço" ou de Stewart-Holmes. Esse achado é encontrado usualmente nas síndromes

- (A) piramidais.
- (B) extrapiramidais.
- (C) cerebelares.
- (D) periféricas.
- (E) do Corno Anterior da Medula.

24. Em relação à *Distonia Muscularis Deformans* (Distonia de Torção) ocasionada por mutação no gene DYT1, assinale a afirmação **INCORRETA**.

- (A) É uma doença autossômica dominante de penetrância reduzida.
- (B) É uma forma de distonia generalizada.
- (C) Usualmente começa em um membro inferior.
- (D) Em raras ocasiões pode se manifestar como distonia cervical.
- (E) É uma doença autossômica recessiva, mais frequente entre judeus Ashkenazi.

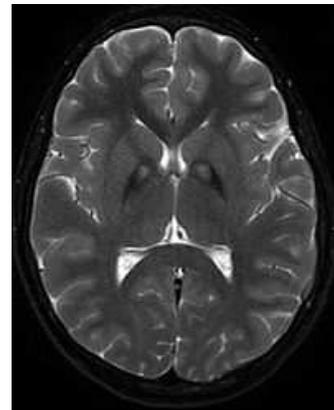
25. Na investigação da doença de Wilson, qual dos achados abaixo auxilia mais no diagnóstico da mesma em indivíduo com manifestações neurológicas?

- (A) Ceruloplasmina sérica elevada.
- (B) Cobre urinário baixo refletindo falta de eliminação do mesmo.
- (C) Cobre sérico elevado.
- (D) Presença de anéis de Kayser-Fleicher.
- (E) Achados típicos na ressonância magnética de encéfalo.

26. Em relação à variante rígida da doença de Huntington (variante de Westphal), está correto afirmar que

- (A) é forma com início tardio da sintomatologia.
- (B) apresenta evolução clínica mais grave do que a forma clássica.
- (C) afeta indivíduos com 40 a 47 repetições CAG no gene HTT.
- (D) é mais comum em mulheres.
- (E) é uma variante populacional mais comum entre europeus.

27. Um paciente com distonia axial realizou ressonância magnética de encéfalo, que evidenciou, em T2, a imagem abaixo.



O quadro clínico mais provável é

- (A) doença de Wilson.
- (B) neuroacantocitose.
- (C) neurodegeneração associada à pantotenato-cinase.
- (D) aceruloplasminemia.
- (E) síndrome de Lesch Nyhan.

28. Em relação à distonia hereditária acompanhada de parkinsonismo (síndrome de Segawa), está correto afirmar que

- (A) os sintomas caracteristicamente pioram ao longo do dia.
- (B) a resposta à levodopa é parcial.
- (C) os sintomas usualmente iniciam após os 40 anos.
- (D) o padrão de herança é autossômico recessivo.
- (E) os sintomas afetam inicialmente os membros superiores e incluem tremor.

29. O tratamento sintomático da doença de Huntington é sabidamente limitado. O que está correto afirmar a esse respeito?

- (A) A tetrabenazina depleta seletivamente as monoaminas centrais e é eficaz em reduzir a coreia na doença de Huntington.
- (B) Embora induza efeitos adversos semelhantes ao quadro primário da doença de Huntington, a tetrabenazina pode ser vantajosa, por reduzir a progressão das manifestações parkinsonianas.
- (C) A terapêutica antipsicótica convencional não deve ser empregada no manejo da doença de Huntington, devido à frequência das respostas paradoxais.
- (D) Futuros modelos terapêuticos não poderão incluir abordagens que reduzam a expressão da huntingtina, pois a perda de função está na base fisiopatológica da doença.
- (E) O haloperidol é um medicamento interessante para o manejo da doença de Huntington, pois aumenta os níveis de expressão da huntingtina.

30. Em relação à ataxia espinocerebelar tipo 6 (SCA6), é correto afirmar

- (A) que o envolvimento de uma subunidade do canal de sódio CACNA1A favorece a hipótese de que a ataxia decorrente da SCA6 seja devida a alterações na concentração de sódio próxima aos botões sinápticos das células de Purkinje.
- (B) que a acetazolamida é utilizada no manejo crônico da SCA6, pois inibe a anidrase carbônica, evitando a reabsorção de sódio pelos neurônios.
- (C) que a hipótese de ganho de função devido à poliglutamina inserida é a mais provável, porque houve uma entrada excessiva de cálcio nas células de Purkinje SCA6 em estudos de expressão.
- (D) que, embora afete uma subunidade de canal iônico, a expansão CAG causadora da SCA6 deve ser entendida como semelhante àquelas encontradas nas SCAs1, 2 e 3/DMJ, com poliglutaminas de tamanho semelhante e deposição de inclusões intraneuronais.
- (E) que se esperava que o ensaio clínico sobre o bloqueador de canais de cálcio verapamil na SCA6 pudesse ter resultados positivos, já que a expansão CAG atinge o gene CACNA1A.

31. O genoma humano está dividido em genoma nuclear e genoma mitocondrial. Na análise de genes localizados no genoma nuclear, como os genes associados à maioria das doenças neurodegenerativas, a extração de DNA **NÃO** pode ser realizada a partir de qual fonte de material biológico humano?

- (A) Leucócitos.
- (B) Linfócitos.
- (C) Hemácias.
- (D) Fibroblastos.
- (E) Hepatócitos.

32. Em relação à organização do genoma humano, assinale **V** (verdadeiro) ou **F** (falso) para as seguintes afirmativas.

- () O percentual de DNA mitocondrial é maior do que o de DNA nuclear.
- () Compreende apenas fragmentos de genes no DNA não codificador.
- () O seu maior percentual é constituído por DNA não codificador.
- () Significa a informação genética completa do organismo.
- () Células somáticas apresentam duas cópias do genoma.

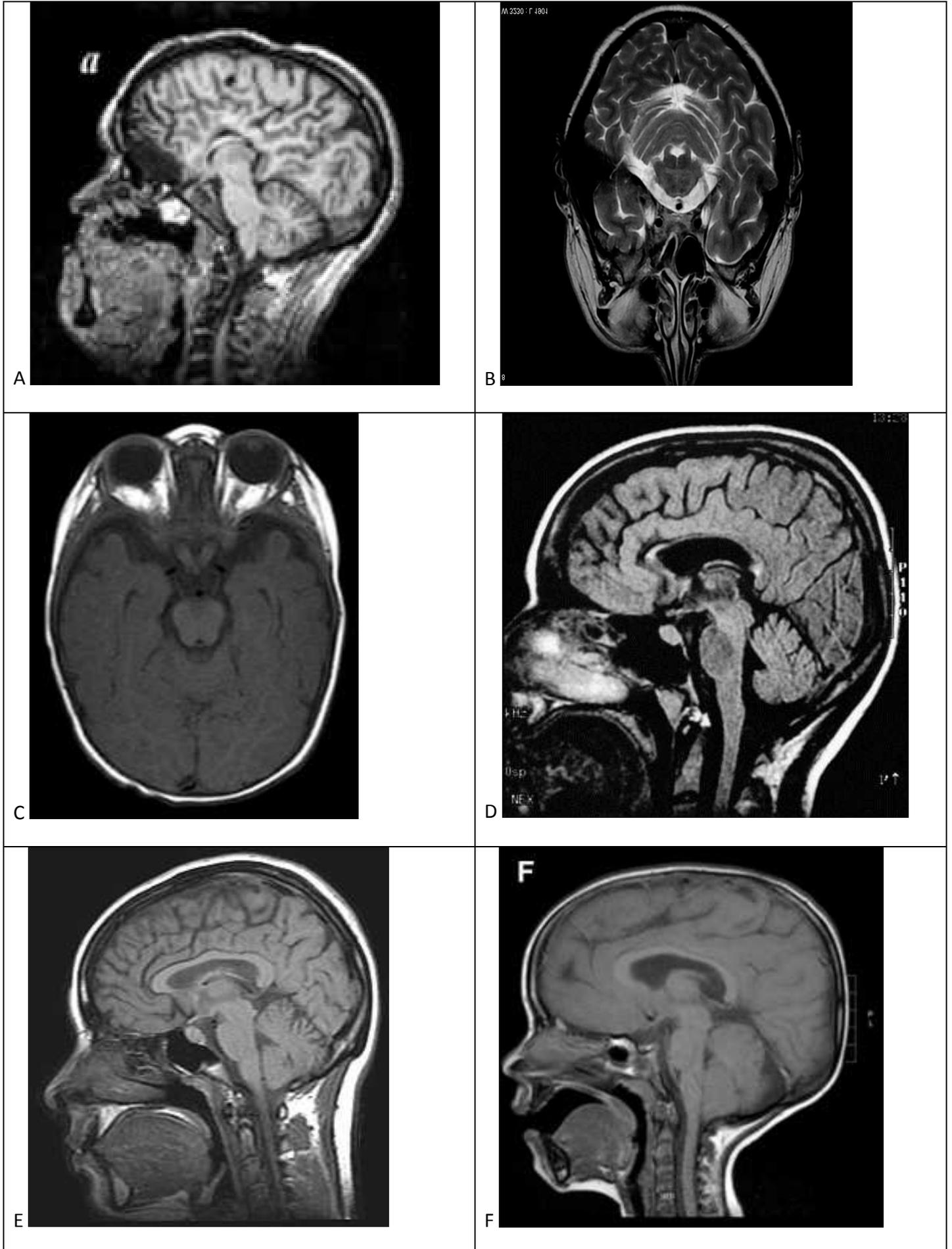
A sequência correta de preenchimento dos parênteses, de cima para baixo, é

- (A) V – F – V – V – V.
- (B) F – F – F – F – V.
- (C) F – F – V – V – F.
- (D) V – V – F – F – V.
- (E) F – F – V – V – V.

33. Repetições nucleotídicas são a causa primária de várias doenças da área de neurogenética. Dentre as Ataxias Espinocerebelares, conhecidas como SCAs, podemos citar várias que se caracterizam por apresentar repetições trinucleotídicas como a mutação responsável pela doença. Assinale, entre as opções abaixo, a doença que **NÃO** se enquadra nesse grupo.

- (A) Ataxia espinocerebelar tipo 3 (SCA3)
- (B) Ataxia espinocerebelar tipo 12 (SCA12)
- (C) Ataxia espinocerebelar tipo 7 (SCA7)
- (D) Ataxia espinocerebelar tipo 10 (SCA10)
- (E) Ataxia espinocerebelar tipo 2 (SCA2)

Instrução: As questões 34 e 35 referem-se à figura abaixo.



34. Correlacione os achados abaixo às imagens na figura, associando os números nos parênteses às letras que identificam os diferentes exames.

- (1) exame normal
- (2) atrofia cortical difusa
- (3) agenesia de corpo caloso
- (4) paquigiria frontal
- (5) corpo caloso fino
- (6) nervos ópticos espessados
- (7) sinal da cruz na ponte
- (8) heterotopia cortical
- (9) atrofia cerebelar
- (10) leucodistrofia
- (11) dilatação ventricular
- (12) polimicrogiria

A sequência correta de associação das imagens a seus respectivos diagnósticos é

- (A) A1 – B2 – C7 – D5 – E8 – F4.
- (B) A3 – B7 – C6 – D5 – E1 – F4.
- (C) A3 – B7 – C1 – D9 – E8 – F11.
- (D) A10 – B9 – C6 – D2 – E1 – F8.
- (E) A10 – B12 – C1 – D9 – E2 – F8.

35. Assinale com **V** (verdadeiro) ou **F** (falso) as situações clínicas abaixo em relação às imagens.

- () Figura A – leucodistrofia metacromática
- () Figura B – ataxia e parkinsonismo de início na vida adulta
- () Figura C – doença de Krabbe
- () Figura D – paraparesia espástica complicada
- () Figura E – lipofuscinose ceróide
- () Figura F – gangliosidose GM1

Assinale a sequência correta de preenchimento dos parênteses, de cima para baixo.

- (A) V – V – F – F – F – V.
- (B) V – V – F – F – V – F.
- (C) F – F – F – V – V – F.
- (D) F – F – V – V – F – V.
- (E) F – V – V – V – F – F.

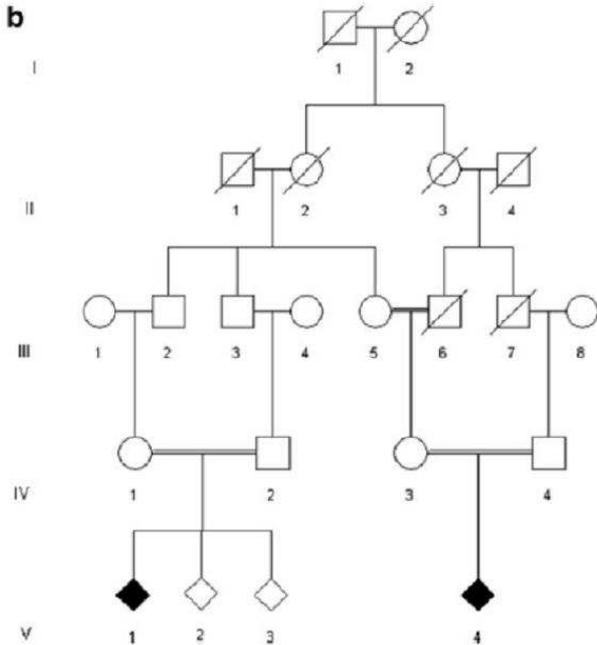
36. Associe as doenças aos fundamentos de suas respectivas terapias.

- (1) doença de Wilson
 - (2) leucodistrofia metacromática
 - (3) doença de Niemann-Pick C
 - (4) epilepsia com deficiência de vitamina B6
- () Redução da síntese de substratos; tratamento parcialmente estabelecido.
 - () Depuração do depósito; tratamento estabelecido.
 - () Reposição enzimática intratecal; tratamento experimental.
 - () Reposição de cofator; tratamento estabelecido.

A sequência correta de preenchimento dos parênteses, de cima para baixo, é

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

37. O heredograma abaixo descreve a família do caso índice V1. V1 apresenta, há 5 anos, tremor de repouso, rigidez plástica e bradicinesia de início aos 35 anos, responsivo à levodopa. Na investigação, detectou-se uma prima igualmente afetada (V4). Quais são o diagnóstico e genótipo mais prováveis?



- (A) Doença de Parkinson Park1; genótipos A53T/ A53T.
- (B) Doença de Parkinson Park1; genótipos A30P/A53T em V1 e Y45T/A53X em V4.
- (C) Doença de Parkinson Park2; genótipos R275W/R275W.
- (D) Doença de Parkinson Park2; genótipos A82E/R275W em V1 e R120X/R275W em V4.
- (E) Doença de Parkinson Park6; genótipos Q456X/- em V1 e P399L/- em V4.

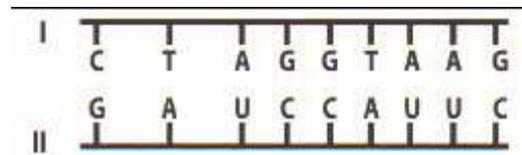
38. Associe os métodos laboratoriais a seus respectivos objetivos.

- (1) Chipe de DNA
 - (2) Transcrição-reversa e PCR
 - (3) PCR quantitativo
 - (4) Imunoprecipitação da cromatina
 - (5) Sequenciamento de DNA
- () determinação da ordem linear dos ácidos nucleicos na molécula do DNA
 - () identificação de segmentos de DNA que se ligam a proteínas
 - () confirmação de mutações de *splicing* no DNA
 - () avaliação da expressão gênica
 - () identificação de sequências-alvo em amostras de DNA

A sequência correta de preenchimento dos parênteses, de cima para baixo, é

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

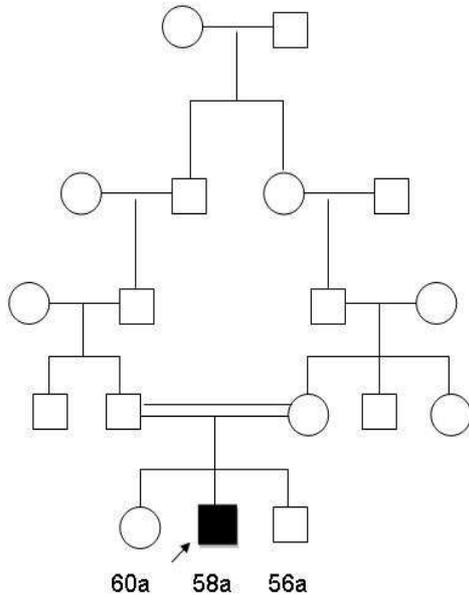
39. O esquema abaixo representa duas cadeias de ácidos nucleicos.



Com base nesse esquema, pode-se concluir que

- (A) I e II correspondem a duas cadeias de uma molécula de DNA.
- (B) I e II correspondem a duas moléculas de RNA.
- (C) I corresponde a uma cadeia de DNA e II a uma cadeia de RNA.
- (D) I corresponde a uma cadeia de RNA e II a uma cadeia de DNA.
- (E) I e II correspondem a duas moléculas de DNA.

- 40.** O indivíduo assinalado pela seta no heredograma abaixo apresenta um quadro demencial progressivo de início aos 55 anos. Nada se sabe a respeito de todos os ancestrais deste indivíduo anotados no heredograma, nem sobre seus fenótipos, nem se estão vivos ou se já faleceram. Você solicita o sequenciamento do gene da PSEN2 neste paciente, e o resultado obtido confirma a sua suspeita diagnóstica.



Quais os riscos de recorrência da irmã e do irmão, respectivamente?

- (A) Se não for mutação *de novo*, 50 e 50%.
 (B) 50 e 50%.
 (C) 25 e 25%.
 (D) Se for mutação *de novo*, 25% e 25%.
 (E) 0 e 0.