

CONHECIMENTOS ESPECÍFICOS

Considerando que, de acordo com pesquisa realizada no Espírito Santo, no ano de 2010, a incidência de fibrose cística nesse estado foi estimada em 1:5.800, julgue os itens a seguir, a respeito da fibrose cística e de condutas em aconselhamento genético referentes a essa doença.

- 51** A infertilidade masculina decorrente da agenesia de vasos deferentes é uma das características comuns nos pacientes com fibrose cística.
- 52** Se o resultado da pesquisa de mutações no gene CFTR em um afetado pela fibrose cística revelar a mutação G542X, esse resultado significará que houve a troca de uma guanina (G) por uma base qualquer no DNA (X) na posição 542.
- 53** A fibrose cística é um erro inato do metabolismo cujo principal defeito metabólico decorre de uma mutação em um gene de tirosinase.
- 54** A introdução da fibrose cística no rol de enfermidades diagnosticáveis no teste do pezinho, com a avaliação quantitativa do IRT (tripsinogênio imunorreativo), já é realidade em parte dos estados brasileiros, entre eles o Espírito Santo.
- 55** Um casal que tenha um filho sem fibrose cística e sem relato da doença na família não pode ter um filho afetado por essa doença.
- 56** A chance de nascimento de um filho afetado de um casal em que uma irmã da esposa apresente fibrose cística e o marido não apresente relato familiar e pertença à população do Espírito Santo é de, aproximadamente, 0,65%.
- 57** Nos casos de aconselhamento genético para fibrose cística, o indicado será realizar o diagnóstico molecular da doença em casais que busquem esse serviço. Se nem o marido nem a mulher apresentarem o alelo $\Delta F508$, que é o alelo mais comum para essa doença, não haverá chance de o casal ter um filho afetado por essa doença.

Considerando que as ambiguidades genitais constituem emergência pediátrica e que a adequada avaliação de cada caso pode evitar que o paciente seja criado socialmente como sendo de um sexo inadequado, julgue os próximos itens, referentes a procedimentos para investigação de casos de genitália ambígua em neonatos.

- 58** A inexistência de relatos de patologia similar na família da criança será sugestiva de que se trate de um distúrbio ambiental, como a ingestão de hormônios durante a gravidez.
- 59** O médico geneticista deve convocar os membros da família, com o objetivo de constatar por exame clínico a presença ou não de outro membro da família com genitália ambígua.

Julgue os itens subsequentes, relativos às causas genéticas da ambiguidade genital.

- 60** Na disgenesia gonadal mista, os indivíduos apresentam diferentes graus de ambiguidade genital e disgenesia de testículo de um lado e gônada em fita do outro. O cariótipo mais frequente nesse caso é o mosaicismo 45,X/ 46,XY.
- 61** A síndrome de Rokitansky se caracteriza por agenesia uterina e do terço superior da vagina.
- 62** O diagnóstico de hiperplasia congênita adrenal é feito pela dosagem de 17-hidroxiprogesterona.
- 63** A hiperplasia congênita adrenal apresenta expressividade variável, sendo a forma perdedora de sal a forma mais leve da doença.
- 64** Nas formas de manifestação tardia da hiperplasia congênita adrenal, esta deve ser considerada no diagnóstico diferencial da síndrome do ovário policístico.
- 65** A presença de genitália ambígua isolada é indicativa de herança ligada aos cromossomos sexuais.

Tendo em vista que o diagnóstico pré-implantação é exame que pode ser realizado com a utilização de células de embrião gerado *in vitro*, julgue os itens a seguir, relativos a esse tipo de exame e às suas potenciais utilizações.

- 66** Aneuploidias podem ser reveladas por esse exame.
- 67** Por esse exame, hoje é possível prever a cor da pele, dos olhos e dos cabelos do futuro bebê.
- 68** Esse exame informará que o embrião em questão originará, ou não, uma criança geneticamente saudável.

A anemia falciforme é considerada problema de saúde pública no Brasil. Hoje, o teste do pezinho inclui o diagnóstico dessa doença, o que deverá ter como repercussão a maior e melhor sobrevivência dos afetados devido ao diagnóstico precoce. A respeito dessa enfermidade e de seu diagnóstico, julgue os itens seguintes.

- 69** Uma parcela dos indivíduos afetados pela anemia falciforme apresenta mutação nova.
- 70** O gene da anemia falciforme é encontrado em negros, mas não em brancos.
- 71** Um dos testes para diagnóstico de anemia falciforme é o exame de cariótipo.
- 72** As hemácias dos indivíduos com anemia falciforme tem forma de foice em função da baixa produção de cadeias de beta-globinas.
- 73** A causa molecular da anemia falciforme é uma mutação do tipo deleção na região promotora do gene da beta-hemoglobina.

A neurofibromatose do tipo 1 (NF-1), também conhecida como síndrome de Von Recklinghausen, é uma doença genética relativamente comum e apresenta expressividade muito variável. A respeito dessa doença, julgue os itens que se seguem.

- 74** A neurofibromatose causada por microdeleções do gene NF1 deve ser considerada como diagnóstico diferencial da síndrome de Noonan.
- 75** O padrão de herança da NF-1 é autossômico dominante, sendo que diversos casos sem histórico familiar vêm sendo relatados em função da alta taxa de mutação nova.
- 76** Crianças afetadas por essa doença devem ser examinadas regularmente por oftalmologista, principalmente para avaliação de glioma óptico.
- 77** Um dos sinais clínicos mais comuns da NF-1 são as manchas café com leite de formato ovalado e irregular.

Câncer é um conjunto de doenças de herança complexa. Seu correto diagnóstico pode permitir um tratamento mais adequado e auxiliar no estabelecimento do prognóstico. A avaliação morfológica é de grande ajuda, porém reflete apenas uma pequena porção das modificações pelas quais o genoma de uma célula cancerígena passa. Avanços no estabelecimento do papel dos diversos genes e do ambiente na etiologia do câncer devem, em breve, possibilitar uma melhoria no diagnóstico precoce dessa doença.

Tendo o texto acima como referência inicial, julgue os seguintes itens, relativos à genética do câncer.

- 78** As alterações cromossômicas e genômicas dos tumores sólidos são comumente mais complexas do que em linfomas e leucemias.
- 79** Diagnóstico de uma mutação no gene BRCA1 é sinônimo de diagnóstico de câncer de mama.
- 80** A comparação do genoma completo de um tumor com o genoma do indivíduo que o possui obtido de células não tumorais é uma estratégia que está sendo empregada na busca de genes relacionados ao câncer.
- 81** Em casos como o retinoblastoma hereditário, o início do desenvolvimento tumoral está diretamente relacionado à perda de homozigose do gene TP53 em indivíduos com predisposição a esse tipo de tumor.
- 82** O tumor de Wilms afeta principalmente os rins de crianças, sendo que a forma hereditária desse tipo de câncer é muito rara.
- 83** A fusão dos genes BCR e ABL em decorrência da translocação entre os cromossomos 9 e 22 humanos indica um tratamento específico para casos de leucemia mieloide crônica.

Tendo em vista que a distrofia muscular é uma das alterações genéticas mais comuns em todo o mundo e que, de cada 2.000 nascidos vivos, um é portador de algum tipo de distrofia muscular (Internet: <www.abdim.org.br>), julgue os itens subsecutivos.

- 84** Na distrofia miotônica de Steinert, o quadro clínico é geralmente mais grave com o passar das gerações. Esse fenômeno é conhecido por expressividade variável.
- 85** As distrofias musculares do tipo cinturas apresentam heterogeneidade genética.
- 86** A distrofia muscular de Duchenne é causada por uma mutação recorrente no gene DMD.
- 87** A distrofia muscular de Duchenne pode afetar mulheres portadoras de translocações X; autossomo.
- 88** Pacientes com distrofia muscular de Duchenne apresentam nível elevado de creatina fosfoquinase no soro.
- 89** A distrofia miotônica de Steinert é causada por uma expansão de trinucleotídeos CTG na região 3' do gene DMPK.

Com relação às neuropatias periféricas, que afetam de 2% a 4% da população e se caracterizam pela presença de sintomas motores, julgue os itens a seguir.

- 90** A principal causa da neuropatia de Charcot-Marie-Tooth do tipo Ia é a duplicação do gene PMP22, mapeado em 17p11.2-p12.
- 91** Medidas da velocidade de condução nervosa motora, obtidas por meio de eletroneuromiografia, são utilizadas para classificar a neuropatia de Charcot-Marie-Tooth (CMT) em tipo 1 (CMT1), na qual os pacientes têm velocidade de condução nervosa diminuída, e tipo 2 (CMT2), em que a velocidade é normal ou aumentada.
- 92** As neuropatias de Charcot-Marie-Tooth provocam degeneração rápida dos nervos periféricos, levando à atrofia e à fraqueza dos músculos proximais dos membros.

Tendo em vista que, embora afete prioritariamente idosos, a demência não se restringe a esse grupo etário, e que várias circunstâncias, incluindo doenças genéticas, prejudicam o funcionamento cerebral e causam demência, julgue os itens que se seguem.

- 93** Expansão de trinucleotídeos está diretamente correlacionada com doenças neurodegenerativas, mas não com a demência.
- 94** A doença de Alzheimer é uma doença monogênica com padrão de herança autossômico dominante em que a causa molecular é uma mutação de ponto no gene da proteína precursora amiloide.
- 95** A doença de Huntington é uma doença hereditária neurológica que causa demência a partir dos cinquenta anos de idade e cuja causa molecular ainda é desconhecida.

Algumas síndromes genéticas são causadas por deleções recorrentes de segmentos cromossômicos e são chamadas síndromes de microdeleção. Com relação a essas síndromes, julgue os itens subsequentes.

- 96** A síndrome de Miller-Dieker é causada por microdeleções do segmento 17p13.3, incluindo o gene LIS1, e tem como um dos seus principais sinais clínicos a lissencefalia.
- 97** O termo microdeleção é usado porque a maioria das deleções não é visível ao microscópio no exame de cariótipo.
- 98** A síndrome de Apert é causada por uma microdeleção no cromossomo 7, envolvendo o gene ELN.
- 99** A síndrome de Smith-Magenis pode ser causada pela microdeleção do segmento 17p11.2, e a microduplicação desse mesmo segmento causa a síndrome de Potocki-Lupski.
- 100** O diagnóstico molecular das síndromes de microdeleção pode ser feito por FISH (hibridação *in situ* fluorescente).

A surdez é um dos distúrbios neurossensoriais mais comuns, afetando cerca de 1:250 crianças no Brasil. Suas causas podem ser genéticas ou ambientais. Com relação à surdez, julgue os próximos itens.

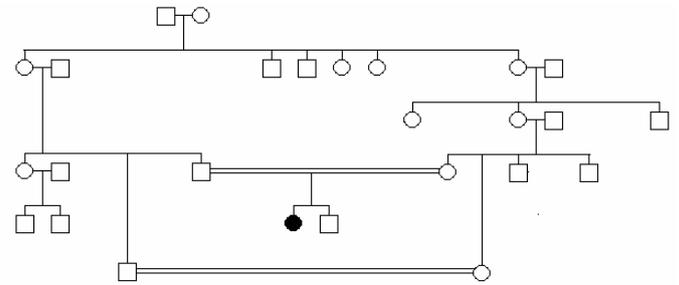
- 101** Surdez, heterocromia de íris e telecanto são sinais sugestivos do diagnóstico de síndrome de Waardenburg.
- 102** O quadro de um paciente com surdez que apresente hipoplasia malar, micrognatia, orelhas malformadas, coloboma das pálpebras inferiores e fenda palatina sugere o diagnóstico de síndrome de Crouzon.
- 103** A forma mais comum de surdez não sindrômica tem herança autossômica recessiva e é causada por uma mutação no gene da conexina 26 (GJB2).
- 104** Se, em uma criança com surdez, a pesquisa de mutações para o gene GJB2 revelar a presença da mutação 35delG, isso significará que houve a deleção de 35 guaninas no gene GJB2.
- 105** Mutações no DNA mitocondrial podem causar surdez e estão relacionadas ao uso de antibióticos aminoglicosídicos.

O exame de cariótipo tem uma grande importância no diagnóstico clínico de doenças genéticas e no aconselhamento genético. Esse exame permite detectar alterações cromossômicas numéricas ou estruturais. Com relação às alterações cromossômicas e aos seus efeitos fenotípicos, cada um dos próximos itens apresenta uma situação hipotética, seguida de uma assertiva a ser julgada.

- 106** Em uma paciente com síndrome de Silver-Russell, foi identificada uma translocação entre os cromossomos 7 e 12, herdada da mãe, fenotipicamente normal. Nessa situação, o resultado é sugestivo da presença de uma dissomia uniparental materna do cromossomo 7, que constitui uma das causas da síndrome de Silver-Russell.
- 107** Um paciente apresentava histórico de hipotonia neonatal, retardo mental leve, obesidade e mãos e pés pequenos. O geneticista solicitou um exame de cariótipo, cujo resultado foi normal. Nessa situação, o resultado obtido permite excluir a hipótese diagnóstica de síndrome de Prader-Willi.
- 108** Em uma paciente com suspeita diagnóstica de síndrome de Turner, foi identificado um mosaïcismo cromossômico com células XO e células XY. Em outra paciente com suspeita de síndrome de Turner, foi identificado um mosaïcismo cromossômico com células XO e células XX. Nessa situação, ambos os resultados não interferirão na conduta clínica do médico.

As hemoglobinopatias compreendem um grupo de distúrbios hereditários que afetam os genes responsáveis pela síntese de globinas. Esses distúrbios são expressos como uma alteração qualitativa ou quantitativa da síntese das globinas, com menor sobrevivência das hemácias e consequente anemia crônica. A incidência das hemoglobinopatias é de aproximadamente 4,5% na população mundial. Com relação às hemoglobinopatias, julgue os itens seguintes.

- 109** A beta-talassemia é uma doença congênita passível de diagnóstico intrauterino em decorrência do acúmulo generalizado de líquido.
- 110** No adulto, as duas formas mais comuns de hemoglobinas são a Hb A ($\alpha_2\beta_2$) e a Hb A2 ($\alpha_2\delta_2$).
- 111** As talassemias alfa são classificadas em α^+ e α^0 , que correspondem, respectivamente, à redução parcial ou supressão total da produção das cadeias α .
- 112** A persistência hereditária de hemoglobina fetal (PHHF) é uma anomalia caracterizada pela produção persistente de cadeias β durante a vida adulta.



Com referência ao heredograma acima, relativo a um casal de primos que teve uma criança afetada por nanismo diastrófico, de herança autossômica recessiva, julgue os itens que se subseguem.

- 113** A atelosteogênese do tipo II deve ser considerada no diagnóstico diferencial do nanismo diastrófico, especialmente em recém-nascidos.
- 114** O nanismo diastrófico se caracteriza por baixa estatura, presença de ossos tubulares curtos, limitação de movimentos das articulações, pé torto congênito e hipertrofia da cartilagem auricular.
- 115** O risco de recorrência do nanismo diastrófico para um terceiro filho desse casal é de 50%.
- 116** O risco de que uma criança do outro casamento consanguíneo indicado no heredograma venha a ser afetada pelo nanismo diastrófico é de 12,5%.

A síndrome do cromossomo X frágil é a forma mais comum de retardo mental herdado. Essa síndrome é causada por uma expansão de trinucleotídeos CGG na região 5' não traduzida do gene FMR1 mapeado em Xq28. Com relação a essa síndrome, julgue os itens a seguir.

- 117** Mulheres portadoras de pré-mutações no gene FMR1 podem apresentar menopausa precoce.
- 118** Homens portadores da pré-mutação terão todas as suas filhas afetadas pela síndrome.
- 119** Indivíduos afetados possuem pelo menos 400 repetições CGG.
- 120** Idosos portadores da pré-mutação podem apresentar tremores e ataxia.