

## **A LISTA COMPLETA DAS DOENÇAS ABRANGIDAS PELAS NOVAS DIRETRIZES:**

### **1. CÂNCER DE MAMA E OVÁRIO HEREDITÁRIOS - GENE BRCA1/BRCA2**

Para pesquisa de câncer de mama e ovário familiar.

### **2. ADRENOLEUCODISTROFIA**

Doença genética rara ligada ao cromossomo X, que atinge as glândulas adrenais, sistema nervoso e testículos. A doença atinge particularmente os homens e pode se manifestar em qualquer idade.

### **3. ATAXIA DE FRIEDREICH**

Doença genética e progressiva do sistema nervoso central cujos sintomas são dificuldades de equilíbrio, falta de coordenação e dificuldades na articulação das palavras.

### **4. DEFICIÊNCIA DE ALFA 1 – ANTITRIPSINA**

Pode causar doença pulmonar, além de problemas hepáticos em recém nascidos, crianças e adultos.

### **5. DISPLASIA CAMPOMÉLICA**

Algumas anormalidades esqueléticas e fragilidades ósseas podem estar associadas a uma síndrome denominada displasia campomélica.

Esta é uma doença rara caracterizada por uma associação variável de anormalidades esqueléticas como ossos abaulados, ossos frágeis, alterações na pele, anormalidades no peito, onze pares de costelas em vez dos doze, e outras anomalias como dismorfologia facial, fenda palatina, alterações no cérebro, alterações no coração e malformações renais.

### **6. Distrofia Miotônica TIPO I E II**

A Distrofia Miotônica tipo 1 (DM1) é um transtorno multisistêmico que afeta o músculo esquelético liso, incluindo o olho, coração, sistema endócrino e sistema nervoso central. Os sintomas clínicos, que vão desde leves a severos, têm sido classificados em 3 fenótipos: leve, clássico e congênito.

A Distrofia Miotônica Tipo 2 (DM2) é uma doença neuromuscular caracterizada por sintomas como a miotonia (contração muscular involuntária com relaxamento retardado) e disfunção muscular (ex.: fraqueza muscular), podendo também surgir menos frequentemente defeitos na condução cardíaca, cataratas iridescentes subcapsulares posteriores (opacidade que surge no cristalino do olho), diabetes mellitus tipo 2 e perda da função testicular, entre outros.

### **7. HEMOCROMATOSE**

Hemocromatose Hereditária é uma desordem multigênica relacionada ao metabolismo do ferro. A desordem se caracteriza por uma sobrecarga sistêmica de ferro, devido ao aumento inapropriado da absorção deste pelo intestino. Manifestações Clínicas: O acúmulo progressivo de ferro provoca, geralmente, dano estrutural e prejuízo funcional em articulações, pele, coração, diversas glândulas e vários órgãos (como fígado e pâncreas), levando ao desenvolvimento de hiperpigmentação da pele, cardiomiopatias, insuficiência supra-renal, hipotireoidismo, hipoparatiroidismo, artrose, intolerância a lactose,

diabetes mellitus, perda de cabelo corporal, panhipopituitarismo e hepatomegalia, com evolução para fibrose, cirrose e hepatocarcinoma.

## **8. HEMOFILIA A**

A hemofilia A é um distúrbio hereditário da coagulação caracterizado por um aumento do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), fácil aparecimento de hematomas e hemorragias dentro de articulações e músculos. Por ser uma doença de herança recessiva ligada ao X (gene localizado em Xq28), mulheres raramente são afetadas.

## **9. HEMOFILIA B**

A hemofilia B é uma doença com herança recessiva causada por mutação herdada ou adquirida no gene do fator IX ou por inibição adquirida do fator IX. O defeito resulta em geração insuficiente de trombina pelos fatores IXa e VIIIa na via intrínseca da cascata de coagulação. Esse mecanismo, em conjunto com o efeito do inibidor de fator tecidual, cria uma grande tendência a sangramento espontâneo (hemorragias). Na hemofilia B grave, a hemorragia articular espontânea é o sintoma mais frequente.

## **10. MUCOPOLISSACARIDOSE**

As Mucopolissacaridoses (MPS) são doenças metabólicas hereditárias causadas por erros inatos do metabolismo que determinam a diminuição da atividade de determinadas enzimas, que atuam numa estrutura da célula chamada lisossomo. As MPS fazem parte de um grupo chamado Doenças de Depósito Lisossômico. As manifestações clínicas das MPS variam de acordo com a enzima que está em falta no portador da doença.

## **11. NEOPLASIA ENDRÓCRINA MÚLTIPLA – MEN2**

As Neoplasias Endócrinas Múltiplas Tipo 2 (MEN2) subdividem-se em 3 grupos: MEN2A, MEN2B e Carcinoma Medular da Tireoide Familiar.

- O diagnóstico clínico de MEN2A está associado à presença de dois ou mais tumores endócrinos: carcinoma medular da tireoide (>95%), feocromocitoma (50%), adenoma (tumor, de modo geral benigno) ou hiperplasia (desenvolvimento anormal exagerado) da paratireoide (20-30%). Habitualmente, na síndrome MEN2A, o carcinoma medular da tireoide desenvolve-se na idade jovem adulta.

- À síndrome MEN2B está associado um risco para neuromas mucosos dos lábios e língua, lábios aumentados, ganglioneuromatose do tracto gastrointestinal e características físicas da síndrome de Marfan. A presença de feocromocitomas é observada em cerca de 50% dos indivíduos com MEN2B. Na síndrome MEN2B, o carcinoma medular da tireoide ocorre normalmente na infância.

- O Carcinoma Medular da Tireoide Familiar é diagnosticado em famílias com quatro casos de carcinoma medular da tireoide na ausência de feocromocitoma ou adenoma da paratireoide. Neste grupo, o carcinoma medular da tireoide desenvolve-se mais tarde, entre a quarta e quinta década de vida.

## **12. OSTEOGÊNESE IMPERFEITA**

Distúrbio hereditário do tecido conjuntivo, caracterizado por fragilidade óssea e com manifestações clínicas muito variadas. As características clínicas da Osteogênese Imperfeita representam uma sequência contínua, variando da letalidade perinatal a indivíduos com deformidades esqueléticas severas;

deteriorações da mobilidade e estatura muito baixa a indivíduos quase assintomáticos com uma leve predisposição a fraturas; estatura normal e expectativa de vida normal. Podem ocorrer fraturas em qualquer osso, mas são mais comuns nas extremidades. É caracterizada por dentes acinzentados ou marrons que podem parecer transparentes e desgastados e que quebram facilmente.

### **13. POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR**

A polipose adenomatosa familiar (FAP) é uma doença autossômica dominante caracterizada pelo desenvolvimento de numerosos pólipos adenomatosos e um grande risco para o surgimento de tumores colo-retais.

### **14. POLIPOSE ASSOCIADA AO MUTYH**

A polipose associada ao MYH é uma doença genética, com transmissão autossômica recessiva, que se associa ao desenvolvimento de múltiplos adenomas e carcinomas do cólon e reto.

### **15. SÍNDROME DE ANGELMAN E SÍNDROME DE PRADER-WILLI**

A Síndrome de Angelman (AS) é caracterizada por atraso severo no desenvolvimento ou retardo mental, debilitação severa de comunicação, marcha atáxica, convulsões (que se iniciam com cerca de um ano e meio de idade e costumam ser acompanhadas de febre alta) e um comportamento único que inclui rir e sorrir com frequência e excitabilidade. Fisicamente, os pacientes apresentam boca grande, queixo proeminente, dentes espaçados e língua protusa.

A síndrome de Prader-Willi é uma doença genética que afeta o desenvolvimento da criança, resultando em obesidade, estatura reduzida e baixo tônus muscular (hipotonia). Os portadores apresentam dificuldades de aprendizagem e problemas comportamentais, entre eles: depressão, episódios de violência, mudanças repentinas de humor, impulsividade, agitação e obsessões por determinadas ideias ou atividades.

### **16. SÍNDROMES DE DEFICIÊNCIA INTELECTUAL ASSOCIADA À ANOMALIA CONGÊNITA NÃO RECONHECIDA CLINICAMENTE**

A Deficiência Intelectual, segundo a Associação Americana sobre Deficiência Intelectual do Desenvolvimento, caracteriza-se por um funcionamento intelectual inferior à média (QI), associado a limitações adaptativas em pelo menos duas áreas de habilidades (comunicação, autocuidado, vida no lar, adaptação social, saúde e segurança, uso de recursos da comunidade, determinação, funções acadêmicas, lazer e trabalho), que ocorrem antes dos 18 anos de idade.

### **17. SÍNDROMES DE DELEÇÕES SUBMICROSCÓPICAS RECONHECÍVEIS CLINICAMENTE**

- Os indivíduos com SWH (Síndrome Wolf-Hirschhorn) têm marcado atraso de crescimento intra-uterino. As alterações crânio-faciais são características e incluem microcefalia, fronte alta com glabella proeminente, hipertelorismo, epicanto e sobrancelhas arqueadas. Estas alterações tornam-se menos evidentes com a idade. Habitualmente, o desenvolvimento é lento, com atraso cognitivo moderado a grave, hipotonia e convulsões. As crianças com esta patologia podem ainda apresentar malformações esqueléticas (60 a 70%), patologia cardíaca congênita (50%), defeitos estruturais a nível cerebral (33%)

e perda de audição (30%).

- A síndrome de Cri-du-chat - também conhecida como síndrome do grito do gato, síndrome do miado do gato ou síndrome de Lejeune -, trata-se de uma rara desordem genética, ocasionada por uma mutação no cromossomo 5. As manifestações clínicas incluem: Atraso do desenvolvimento mental; baixa estatura; queixo pequeno; dentes projetados para frente; micrognastia; choro que lembra o miado de um gato; rosto redondo; microcefalia; hipotonia; presença de uma única linha na palma da mão; sindactilia nas mãos e nos pés; orelhas localizadas logo abaixo da linha das orelhas; dobra epicântica; dificuldade para sugar e deglutir alimentos líquidos e sólidos; refluxo esofágico.

- A síndrome de Smith-Magenis, também conhecida como síndrome da deleção 17p11.2, representa uma condição na qual ocorre a deleção de parte do braço curto do cromossomo 17.

A maior parte dos casos da desordem é esporádica, ou seja, surge devido à ocorrência de novas mutações, sendo os progenitores normais. Contudo, infreqüentemente, os rearranjos podem ser herdados.

As manifestações clínicas desta síndrome são diversas, envolvendo feições faciais peculiares, como rosto quadrado, olhos profundos, bochechas avantajadas, mandíbula proeminente, nariz achatado e comissuras labiais voltadas para baixo. Estas características faciais normalmente são menos perceptíveis durante a infância, porém, no final da infância ou no início da fase adulta, elas costumam ser mais marcantes.

- A síndrome de Miller-Dieker - também denominada lisencefalia ou síndrome da deleção do cromossomo 17p13.3 -, trata-se de uma desordem genética, de caráter autossômico dominante, caracterizada pela ausência de circunvoluções (giros) e fissuras (sulcos) no córtex cerebral, conferindo ao cérebro um aspecto liso. Os portadores da síndrome apresentam um cérebro liso, desprovido de giros e sulcos. Ao invés de seis camadas, o córtex cerebral apresenta somente quatro dessas camadas, bem como microcefalia. As características faciais são peculiares, como afundamento das temporais, nariz arrebitado, estrias verticais na testa, além de mandíbula pequena. Também é observado atraso no crescimento e desenvolvimento mental e anormalidades diversas no cérebro, coração, rins e trato gastrointestinal. Déficit de crescimento, dificuldade de alimentação, convulsões e redução da atividade espontânea podem estar presentes também, o que tipicamente leva à morte do portador ainda na infância.

- A síndrome de WAGR - definida pela presença de aniridia, retardo mental, malformações do trato genitourinário e tumor de Wilms - é uma síndrome de genes contíguos associada à deleção (11p13), com mutações nos genes WT1 e AN2. A associação de tumor de Wilms com surgimento precoce, entre 2 e 3 anos de idade, com outras anomalias congênitas foi primeiramente descrita por Miller et al (1964), sendo subsequentemente designada síndrome de WAGR.

## **18. SÍNDROME DE HIPOFOSFATASIA**

Doença do metabolismo ósseo; é deficiência de fosfatase alcalina não específica do tecido, decorrente de mutações nos genes responsáveis pela produção dessa proteína. Geralmente, quanto menor for a idade de diagnóstico, maior a gravidade da doença.

## **19. SÍNDROME DE LYNCH – CÂNCER COLORRETAL NÃO POLIPOSO HEREDITÁRIO (HNPCC)**

A síndrome de Lynch - também chamada de câncer colorretal hereditário (transmissão autossômica dominante) não polipoide - consiste em um tipo de câncer hereditário do trato digestivo, que acomete em especial o cólon e o reto, representando de 3% a 5% dos casos de câncer nesses dois locais. Indivíduos que apresentam esta síndrome possuem maiores chances de desenvolver câncer de estômago, intestino delgado, fígado, ductos biliares, trato urinário superior, cérebro, pele e próstata, bem como câncer no endométrio e ovários.

## **20. SÍNDROME DE NOONAN**

A Síndrome de Noonan (SN) é caracterizada por: (1) baixa estatura; (2) defeito cardíaco congênito; (3) pescoço amplo ou alado; (4) tórax com formato incomum com pectus carinatum superior, pectus excavatum inferior, e mamilos de implantação aparentemente baixa; (4) atraso desenvolvimental de grau variável; (5) criptorquidismo; (5) e expressão facial característica. Defeitos de coagulação variados e displasias linfáticas são observados frequentemente. A doença cardíaca congênita ocorre em 50-80% dos indivíduos.

## **21. SÍNDROME DE WILLIAMS-BEUREN**

A síndrome de Williams é caracterizada por: (1) doença cardiovascular, como arteriopatia elastina, estenose pulmonar periférica, estenose aórtica supra-avalvular, hipertensão; (2) fâcias distintivas; (3) anormalidades do tecido conectivo; (4) retardo mental geralmente leve; (5) perfil cognitivo específico; (6) características únicas de personalidade; (7) anormalidade de crescimento; (8) e anormalidades endócrinas, como hipercalcemia, hipercalciúria, hipotireoidismo e puberdade precoce.

## **22. DOENÇAS RELACIONADAS AO GENE FMR1 (SÍNDROME DO X FRÁGIL, SÍNDROME DE ATAXIA/TREMOR ASSOCIADOS AO X FRÁGIL - FXTAS E FALÊNCIA OVARIANA PREMATURA - FOP)**

A SXF (Síndrome do cromossomo X frágil) é a forma mais frequente de deficiência mental herdada, afetando homens e mulheres. O comprometimento mental dos afetados é variável. Alterações de comportamento, como hiperatividade e déficit de atenção, também são observadas, além de sinais identificados em transtornos do espectro autista. Algumas características físicas tornam-se mais evidentes após a puberdade, como face alongada, orelhas grandes e em abano, mandíbula proeminente e macroorquidia. Mulheres portadoras de pré-mutação podem apresentar menopausa precoce, que se caracteriza pela cessação completa dos períodos menstruais antes dos 40 anos de idade. Homens portadores de pré-mutação podem apresentar FXTAS (síndrome do tremor/ataxia associada a X frágil), caracterizada por ataxia cerebelar de início tardio e tremor de intenção. Este quadro se manifesta com menor frequência entre as mulheres portadoras de pré-mutação.