
Tese de Mestrado Integrado em Medicina

História Familiar de Doenças Auto-Imunes
em Doentes com Síndrome Antifosfolípido
Primário

Daniel Alexandre Jesus Pereira

Orientador: Professor Doutor Carlos Alberto da Silva Vasconcelos
Director da Unidade de Imunologia Clínica do Centro
Hospitalar do Porto EPE – Hospital de Santo António

Porto, 2009

Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar – Universidade do Porto
Centro Hospitalar do Porto, EPE – Hospital de Santo António

RESUMO

INTRODUÇÃO

O Síndrome Antifosfolípido (SAF) é uma doença auto-imune de carácter sistémico e de etiologia possivelmente multifactorial, caracterizada por trombozes arteriais e/ou venosas, abortamentos recorrentes e anticorpos antifosfolípidos. Pode apresentar-se isoladamente (SAF primário) ou associada a outras doenças auto-imunes (SAF secundário).

OBJECTIVOS

Diversos estudos sugerem a agregação familiar de doenças auto-imunes. Este estudo teve como objectivo averiguar a existência de doenças auto-imunes e eventos tromboembólicos em familiares de doentes com SAF primário (SAFP).

METODOLOGIA

Foi determinada a frequência de ocorrência familiar de doenças auto-imunes e eventos tromboembólicos em doentes com SAFP seguidos na Unidade de Imunologia Clínica do Hospital de Santo António. Foram entrevistados, para o efeito, 26 doentes com SAFP inscritos na base de dados da UIC e uma população de controlo, constituída por 40 dadores de sangue do Serviço de Hematologia Clínica.

RESULTADOS

Dos 26 doentes participantes no estudo, 19 (73,1%) tinham, pelo menos, 1 familiar diagnosticado com uma doença auto-imune, enquanto no grupo de controlo, apenas 6 (15%) participantes tinham familiares com esse diagnóstico. A doença auto-imune mais frequente nesses familiares foi artrite reumatóide, com 8 (30,8%) dos doentes relatando história familiar da doença. Quanto a eventos tromboembólicos, 21 (80,8%) doentes e 21 (52,5%) controlos afirmaram história familiar e 9 (34,6%) doentes e 4 (10%) controlos relataram familiares com abortamentos recorrentes.

CONCLUSÕES

Foi demonstrada, nesta amostra, uma agregação familiar de doenças auto-imunes, eventos tromboembólicos e abortamentos recorrentes, superior à da população de controlo estudada.

PALAVRAS-CHAVE

Síndrome Antifosfolípido Primário; auto-imune; tromboembólicos; abortamentos; anticorpos antifosfolípidos; história familiar;

INTRODUÇÃO

O Síndrome Antifosfolípido, ou Síndrome de Hughes, é uma doença auto-imune de carácter sistémico e de etiologia desconhecida, possivelmente multifactorial, resultante de factores tanto genéticos como ambientais. Clinicamente, é caracterizada por trombozes arteriais e/ou venosas, abortamentos recorrentes e pela presença de anticorpos antifosfolípidos (aPL). (Asherson, 2006)

Este síndrome foi descrito pela primeira vez em 1983 por Graham Hughes (Hughes, 1983), sendo designado como Síndrome Antifosfolípido (SAF) quando se tornou evidente que a formação de anticorpos dirigidos aos fosfolípidos estaria associada às manifestações clínicas deste síndrome, nomeadamente anticorpos anticardiolipina (aCL), anticoagulante lúpico (AL) e anti- β_2 glicoproteína I (anti- β_2 GPI) (McNeil, et al., 1990).

Este síndrome pode ocorrer como uma entidade clínica isolada (Síndrome Antifosfolípido Primário, SAFP) ou no contexto de outra doença auto-imune, frequentemente Lúpus Eritematoso Sistémico (LES), entre outras, designando-se Síndrome Antifosfolípido Secundário (SAFS). Para o diagnóstico, é fundamental a presença de, pelo menos, uma manifestação clínica associada a, pelo menos, um critério laboratorial positivo, segundo os critérios de classificação da doença (Miyakis, et al., 2006).

Os estudos genéticos e epidemiológicos publicados até à data abordam a agregação familiar de doenças auto-imunes como LES (Cortez-Dias, et al., 2007) e Artrite Reumatóide (AR) (Koumantaki, et al., 1997), havendo ainda poucos estudos que demonstrem inequivocamente agregação familiar de doenças auto-imunes no Síndrome Antifosfolípido.

O objectivo deste trabalho é pesquisar a história familiar de doentes diagnosticados com

SAFP, na tentativa de estabelecer uma relação entre este síndrome e a existência de outras doenças auto-imunes na família desses doentes. Igualmente, foi pesquisada a história de eventos tromboembólicos nesses familiares, como possíveis manifestações de SAFP na tentativa de apurar uma maior história trombofílica nestas famílias, sugeridas pela evidência da associação entre anticorpos antifosfolípidos e eventos tromboembólicos, como trombose venosa profunda (Oger, et al., 1997), isquemia miocárdica (Vaarala, et al., 1995) e cerebral (Tuhim, et al., 1999), quando em comparação com a população geral.

METODOLOGIA

GRUPO DE ESTUDO

O grupo experimental deste estudo foi elaborado a partir da base de dados dos doentes seguidos pela Unidade de Imunologia Clínica (UIC) do Centro Hospitalar do Porto (CHP), sediada no Hospital de Santo António (HSA). Foram seleccionados todos os doentes com o diagnóstico de SAFP e, em caso de dúvida em algum diagnóstico, consultados os processos, para exclusão de todos os participantes diagnosticados com outra qualquer doença auto-imune ou de SAFS ou que, eventualmente, tivessem já falecido e tal não constar da base de dados. Da elaboração desta lista resultou um total de 40 doentes.

Um grupo de controlo foi aleatoriamente seleccionado e entrevistado em 4 sessões de 2 horas cada, sendo constituído por 40 dadores de sangue do Serviço de Hematologia Clínica do CHP, no HSA. O único critério de exclusão para o grupo de controlo seria o diagnóstico de uma doença auto-imune no participante.

HISTÓRIA FAMILIAR

Após a devida autorização concedida pela Comissão de Ética para a realização deste projecto, foi enviada uma carta, pelo Director da UIC, Prof. Doutor Carlos Vasconcelos, a solicitar aos doentes a participação no estudo, sendo devidamente informados sobre o teor e os objectivos do mesmo. Os doentes foram posteriormente contactados por via telefónica de forma estandardizada, com uma introdução ao trabalho que precede um questionário, com base num guião de entrevista previamente elaborado, orientado para as questões fundamentais aqui estudadas:

- Idade e género do(a) participante;
- História de doenças auto-imunes em familiares dos participantes, envolvendo

avós, pais, tios biológicos, filhos, sobrinhos e primos, tendo como base uma *checklist* de doenças auto-imunes; (Tabela I)

- História familiar de eventos tromboembólicos e abortamentos espontâneos recorrentes. Foram utilizados como referência para eventos tromboembólicos a história de enfarte agudo do miocárdio (EAM), acidente vascular cerebral (AVC), trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP), bem como qualquer eventual descrição de trombose relatada pelo participante.

Tabela I. Doenças auto-imunes utilizadas como referência nas entrevistas aos participantes

Lúpus Eritematoso Sistémico	Artrite Reumatóide Juvenil	Alopecia areata
Esclerodermia	Espondilite Anquilosante	Doença Mista do Tecido Conjuntivo
Síndrome de Sjögren	Sarcoidose	Vitiligo
Myastenia gravis	Granulomatose de Wegener	Doença Inflamatória Intestinal (D. Crohn e colite ulcerosa)
Doença de Behçet	Síndrome de Goodpasture	Hepatite auto-imune
Hipertiroidismo (Doença de Graves)	Psoríase (e artrite psoriática)	Doença Celíaca
Hipotiroidismo (Tiroidite Auto-Imune)	Polimiosite	Cirrose Biliar Primária
Diabetes mellitus tipo 1	Dermatomiosite	Colangite Esclerosante Primária
Artrite Reumatóide	Pênfigo Vulgar	Anemia Hemolítica
Púrpura Trombocitopénica Idiopática	Doença de Raynaud	Vasculite (Churg Strauss, Takayasu, Poliarterite Nodosa, entre outras)
Doença de Addison	Esclerose Múltipla	Síndrome de Guillain-Barré
Esclerose Lateral Amiotrófica	Encefalomielite Aguda Disseminada	Neuromielite Óptica

As doenças auto-imunes e história trombofílica associada aos familiares dos participantes não foram sujeitas a critérios de classificação, nem foi realizada qualquer avaliação clínica ou laboratorial, sendo esses diagnósticos baseados apenas no conhecimento dos participantes sobre a história clínica dos familiares. As informações colhidas durante a entrevista foram registadas e foi construído um *pedigree* familiar. Algumas questões adicionais foram colocadas quando se inquiriu a história familiar de diabetes e doenças tiroideias. Relativamente à primeira, foi colocada a questão da idade de aparecimento, para estabelecer a distinção entre diabetes de tipo 1 e 2. O *cut-off* foi definido aos 30 anos de idade, baseado noutros estudos (Broadley, et al., 2000) e reconhecendo que alguns casos de diabetes auto-imune podem ter aparecimento tardio. Foi obtida informação adicional sobre insulino-terapia quando surgiram dúvidas sobre o diagnóstico. Sobre as doenças tiroideias, foram colocadas questões sobre cirurgia prévia, terapêutica de substituição hormonal e diagnóstico específico, sendo que, para propósitos estatísticos, hipotiroidismo e hipertiroidismo primários foram assumidos como tendo uma base auto-imune, de acordo com outros estudos que assumiram a

Tabela III. Distribuição de doenças auto-imunes pelos familiares dos doentes com SAFP ¹ e grupo controlo						
Doenças auto-imunes	Doentes com SAFP (n=26)			Grupo Controlo (n=40)		
	Familiares	Doentes (%)	Membros da família	Familiares	Participantes (%)	Membros da família
Artrite Reumatóide	10	8 (30,8%)	2GM;2F;3M;2A;B	1	1 (2,5%)	M
Hipertiroidismo	8	2 (7,7%)	4S;D;3Nf	2	2 (5%)	2S
Psoríase	7	5 (19,2%)	GF;F;U;B;3S	2	2 (5%)	B;S
DM tipo 1	5	5 (19,2%)	GF;2GM;A;Cf	0	0	
SAF	2	2 (7,7%)	M;A	0	0	
Espondilite Anquilosante	2	2 (7,7%)	Cf;Son	0	0	
LES	1	1 (3,8%)	Nf	0	0	
Doença de Crohn	1	1 (3,8%)	U	1	1 (2,5%)	Cf
Esclerose Múltipla	1	1 (3,8%)	M	0	0	
Total	37	19 ¹ (73,1%)	4GM;2GF;3F;5M;2B;7S;2U;4A;Son;D;4Nf;2Cf	6	6 (15%)	M;B;3S;Cf

GF: Avó; GM: Avó; F: Pai; M: Mãe; U: Tio; A: Tia; B: Irmão; S: Irmã; Nf: Sobrinha; Son: Filho; D: Filha; Cf: Prima

¹Síndrome antifosfolípido primário; ²Este valor não representa o somatório dos valores acima pois determinados doentes têm mais do que 1 familiar com doenças auto-imunes diagnosticadas e, alguns, têm ainda, mais do que 1 doença auto-imune diagnosticada na família.

mesma atitude metodológica (Cortez-Dias, et al., 2007).

Dos contactos telefónicos realizados, todos os participantes acordaram a cedência das informações solicitadas, mas o contacto não foi possível, por incorrecção das informações disponíveis na base de dados ou por não atendimento, em 14 doentes, resultando um total de 26 doentes contactados com sucesso e participantes no estudo.

O grupo de controlo foi entrevistado com base num guião de entrevista que inquiria sobre as mesmas questões do grupo experimental. Esta entrevista foi realizada no Serviço de Hematologia Clínica, precedendo a dádiva de sangue do participante e sendo introduzida com uma breve descrição dos objectivos do estudo e a devida solicitação à participação no mesmo.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram calculadas as frequências de histórias familiares de doenças auto-imunes, eventos tromboembólicos e abortamentos recorrentes para doentes e para o grupo de controlo. Para a medição da significância estatística foi realizado o teste de χ^2 .

RESULTADOS

A Unidade de Imunologia Clínica do HSA tem registados 96 doentes com o diagnóstico de SAF na sua base de dados. Excluídos os falecimentos e os SAFS, foi obtida uma lista com 40 doentes com o diagnóstico de SAFP. Destes 40 doentes, foram contactados 26 (65%) com sucesso. Uma análise estatística comparando os doentes não contactados com os contactados apresenta algumas diferenças estatísticas, com os doentes não contactados a representarem uma população mais velha (51 ± 18 anos), quando comparada com a amostra de doentes contactados (43 ± 9 anos) e com o grupo de controlo (33 ± 11). Daqueles doentes, 85,7% seriam do sexo feminino. As características demográficas dos doentes contactados e do grupo de controlo encontram-se na Tabela II.

Tabela II. Informação demográfica sobre os doentes com SAFP ¹ e grupo controlo		
	Doentes com SAFP (n=26)	Grupo Controlo (n=40)
Sexo (masculino/feminino)	1/25 (4%/96%)	21/19 (52%/48%)
Idade (média $\pm$ desvio padrão; anos)	43 $\pm$ 9	33 $\pm$ 11

¹SAFP: Síndrome antifosfolípido primário

De referir também as diferenças de distribuição de sexos entre os doentes com SAFP e o grupo de controlo, com 96% e 48%, respectivamente, do sexo feminino.

Foram registadas 9 doenças auto-imunes nos familiares dos doentes entrevistados, enquanto no grupo de controlo apenas foram registadas 4 (Tabela III). A doença mais frequente nos familiares dos doentes foi artrite reumatóide, com 8 (30,8%) relatando familiares afectados pela doença, enquanto no grupo de controlo, a maior prevalência foi repartida por hipertiroidismo e psoríase, com 5% dos entrevistados relatando cada uma.

Dos 26 doentes participantes no estudo, 19 (73,1%) tinham, pelo menos, 1 familiar diagnosticado com uma doença auto-imune, enquanto no grupo de controlo, apenas 6 (15%) entrevistados tinham familiares com esse diagnóstico ($p < 0.001$) (Tabela IV). A maioria dos doentes com SAFP com história familiar de doenças auto-imunes tinham 1 familiar com doença diagnosticada.

Tabela IV. Frequências de famílias com história de doenças auto-imunes		
	Doentes com SAFP ¹ (n=26) (%)	Grupo controlo (n=40) (%)
Sem história familiar de DAI ²	7 (26,9%)	34 (85%)
Com história familiar de DAI	19 (73,1%)	6 (15%)
1 familiar com DAI	11 (42,3%)	6 (15%)
2 familiares com DAI	3 (11,5%)	0
3 familiares com DAI	3 (11,5%)	0
>3 familiares com DAI	2 (7,7%)	0
Total	26 (100%)	40 (100%)

¹ Síndrome anitofosfolípido primário; ² Doença auto-imune

De referir que 2 (7,7%) doentes relataram familiares diagnosticados com SAF.

Relativamente à história de eventos tromboembólicos, 21 (80,8%) doentes e 21 (52,5%) controlos tinham história familiar positiva (Tabela V), sendo AVC o evento mais referido, tanto pelos doentes (14; 53,8%) como pelo grupo de controlo (14; 35%) (Tabela VI). Quanto à distribuição das idades deste evento, os familiares dos doentes apresentavam-se como uma população mais jovem (63 ± 17 anos) do que

Tabela V. Frequências de famílias com história de eventos tromboembólicos e abortamentos recorrentes

	Doentes com SAFP ¹ (n=26) (%)	Grupo controle (n=40) (%)
Sem história familiar de ETE ²	5 (19,2%)	19 (47,5%)
Com história familiar de ETE	21 (80,8%)	21 (52,5%)
1 familiar com ETE	9 (34,6%)	14 (35%)
2 familiares com ETE	9 (34,6%)	6 (15%)
3 familiares com ETE	2 (7,7%)	1 (2,5%)
>3 familiares com ETE	1 (3,8%)	
Sem familiares com AbR ³	17 (65,4%)	36 (90%)
1 familiar com AbR	9 (34,6%)	4 (10%)
Total	26 (100%)	40 (100%)

¹ Síndrome antitrombótica primária; ² Eventos tromboembólicos; ³ Abortamentos recorrentes

a dos controlos (75±9 anos), o mesmo acontecendo para EAM.

No que diz respeito a abortamentos, 9 (34,6%) doentes e 4 (10%) controlos afirmaram apenas 1 familiar afectado, sendo que aqui, os familiares do grupo de controlo seriam mais jovens (23±2 anos) que os dos doentes (27±7 anos).

DISCUSSÃO

Vários estudos têm demonstrado que algumas famílias são mais susceptíveis a doenças auto-imunes. Foi já relatado um aumento da prevalência de doenças auto-imunes em familiares de doentes com LES (Hochberg, 1985), AR (Alarcón-Segovia, et al., 2005), síndrome de Sjögren (Anaya, et al., 2006), diabetes mellitus I (Burek, et al., 1990), esclerose múltipla (Broadley, et al., 2000), púrpura trombocitopénica idiopática (Laster, et al., 1982), doenças auto-imunes da tiróide (Burek, et al., 1982) ou pênfigo vulgar (Firooz, et al., 1994). Estes estudos sugerem a existência de uma predisposição auto-imune nestas famílias.

Alguns dados epidemiológicos sugeriam, ainda em 1979, alguma contribuição genética para a trombofilia. Em 1979, foi publicado um *case report* de um menino de 9 anos, com extensa trombose da veia cava inferior e veias femorais, trombocitopenia, anticoagulante lúpico e LES, cujo pai tinha já história de trombose venosa, tromboembolismo pulmonar e anticoagulante lúpico (Olive, et al., 1979). O envolvimento de factores genéticos foi sugerido de novo em 1981, baseado no estudo do genótipo

de 2 irmãs com história de trombose venosa recorrente, anticoagulante lúpico, deficiência de C4 e LES (Perraudin, et al., 1981). Posteriormente foi postulado que um só gene dominante seria responsável pela expressão serológica de anticorpos dirigidos ao DNA e à cardiolipina (Arnett, et al., 1984). Mais tarde, estudos dirigidos ao complexo de histocompatibilidade de classe II, mostraram uma frequência aumentada de HLA-DR7 em algumas populações com anticorpos aCL (Savi, et al., 1988), e HLA-DR4 noutras (Asherson, et al., 1992). Alguns estudos sugeriram correlação com HLA-DR53 (Camps, et al., 1995). Entretanto, vários estudos confirmaram já a ocorrência familiar de eventos definidores de SAF, anticorpos anticardiolipina e doenças auto-imunes (Mackworth-Young, et al., 1987; Biousse, et al., 1995; Goldberg, et al., 1995).

Apesar deste dados, uma base genética para o SAF não foi ainda perfeitamente estabelecida e serão necessários estudos genéticos em maiores populações.

Neste estudo, 19 (73,1%) doentes referiram doenças auto-imunes na família, um valor claramente superior aos controlos (6; 15%), sendo artrite reumatóide a doença mais relatada. Num estudo com 70 doentes com SAFP, 5 (6%) tinham familiares com doenças auto-imunes (LES, AR, entre outras) (Asherson, et al., 1989). Noutra série com 23 doentes com SAFP, 3 (13%) referiram história positiva (Font, et al., 1991). Foi publicado também um trabalho que incluía 58 doentes com SAFP, com 13 (22%) a relatarem história familiar de doenças auto-imunes e de eventos tromboembólicos (Vianna, et al., 1994).

Vários motivos podem ser responsáveis pela maior agregação familiar verificada neste trabalho. As diferentes metodologias adoptadas nos vários estudos referidos poderá alterar alguns resultados. As próprias diferenças nas populações de estudo poderão condicionar até a forma como os entrevistados encaram o inquérito, podendo, eventualmente, sentir-se sugestionados pela leitura da *checklist* de doenças auto-imunes. A consulta dos seus

Tabela VI. Distribuição de eventos tromboembólicos e abortamentos recorrentes em doentes com SAFP¹ e grupo controlo

Eventos	Doentes com SAFP (n=26)				Grupo Controlo (n=40)			
	Familiares	Idade (média±desvio padrão;anos)	Doentes (%)	Membros da família	Familiares	Idade (média±desvio padrão;anos)	Participantes (%)	Membros da família
Trombose venosa profunda	2	40±13	2 (7,7%)	M;B	0		0	
Tromboembolismo pulmonar	3	54±14	2 (7,7%)	2F;M	0		0	
Enfarte agudo do miocárdio	15	59±17	13 (50%)	GF;2GM;3F;4M;3U;A;B	11	64±13	10 (25%)	2GF;2GM;3F;2M;2U
Acidente vascular cerebral	17	63±17	14 (53,8%)	2GF;8GM;4F;M;A;B	18	75±9	14 (35%)	6GF;7GM;3F;M;Cm
Abortamentos recorrentes	9	27±7	9 (34,6%)	GM;3M;3A;S;D	4	23±2	4 (10%)	M;2A;D
Total	46		24 ² (92,3%)	3GF;11GM;9F;10M;3U;5A;3B;S;D	33		23 ² (57,5%)	8GF;9GM;6F;4M;2U;2A;Cm;D

GF- Avó; GM: Avó; F: Pai; M: Mãe; U: Tio; A: Tia; B: Irmão; S: Irmã; D: Filha; Cm: Primo;

¹Síndrome antifosfolípido primário; ²Este valor representa o total de doentes/grupo controlo apresentando história familiar de eventos tromboembólicos e/ou abortamentos recorrentes e não o somatório dos valores acima, pois determinados doentes/controlos têm mais do que um familiar com história de tromboembolismo e/ou abortamentos recorrentes.

médicos de família e/ou uma avaliação clínica e laboratorial poderia apurar estes resultados a um valor mais próximo da realidade.

Os trabalhos acima referidos datam de 1989, 1991 e 1994, ainda nos primórdios da investigação em SAF, e revelam um progressivo aumento da prevalência de doenças auto-imunes nas famílias estudadas, de 6% para 22%. Em 2007, Cortez-Dias et al., publicam um estudo sobre a história familiar de doenças auto-imunes no LES, em que 42,4% dos doentes têm pelo menos um familiar com este grupo de patologias. No mesmo ano, em outro estudo sobre o LES no Norte de Portugal, 46,1% dos doentes referiram história familiar (Vasconcelos, 2006). Tal pode dever-se às diferenças na abordagem a estas doenças, com altos índices de suspeita e maior disponibilidade de testes de diagnóstico, ou até, à possibilidade da sua incidência ter vindo a aumentar. Tal poderia justificar uma maior associação entre as várias doenças auto-imunes. Diferenças genéticas intrínsecas das populações podem também contribuir para estas diferenças.

Curiosamente, ao longo dos anos, parece também ocorrer um aumento na agregação familiar de doenças auto-imunes em alguns grupos controlo avaliados no estudo deste tema, relatando-se números como 7% (Gilvarry, et al., 1996), 12,2% (Henderson, et al., 2000) e 22% (Anaya, et al., 2006) de controlos a relatarem familiares afectados com doenças auto-imunes.

Relativamente à história de eventos tromboembólicos nos familiares destes doentes, o evento mais registado foi AVC, com 14 (53,8%) doentes a referirem história familiar positiva, contra 14 (35%) controlos. Num estudo envolvendo 29 doentes com SAF, o evento mais referido foi trombose venosa profunda, com 8 (28%) doentes a relatarem familiares com história deste evento, tornando-o o mais frequente desse estudo (Weber, et al., 2000). O mesmo trabalho relatava 3 (10%) doentes com histórias familiares de abortamentos recorrentes, comparados com os 9 (34,6%) doentes obtidos neste trabalho. Estes resultados, apesar de diferentes dos obtidos, vêm, eventualmente, confirmar a associação entre anticorpos antifosfolípidos e eventos trombofílicos (Vaarala, et al., 1995; Oger, et al., 1997; Tuhim, et al., 1999). Os mesmos motivos apontados para a disparidade de resultados obtidos na história familiar de doenças auto-imunes podem ser aqui apontados, acrescidos da possibilidade de variáveis demográficas ou factores relacionados com estilos de vida poderem interferir também nestes valores, ainda que os resultados continuem a ser elevados quando em comparação com o grupo de controlo, em que 21 (80,8%) doentes contra 21 (52,5%) controlos apresentam história familiar de eventos tromboembólicos, e 9 (34,6%) doentes contra 4 (10%) controlos a apresentarem história familiar obstétrica relevante.

REFERÊNCIAS

- Alarcón-Segovia, D., Alarcón-Riquelme, M., Cardiel, M., Caeiro, F., Massardo, L., Villa, A., et al. (2005). Familial aggregation of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other autoimmune diseases in 1,177 lupus patients from the GLADEL cohort. *Arthritis and rheumatism*, 52 (4), 1138-47.
- Anaya, J.-M., Tobon, G., Vega, P., & Castiblanco, J. (2006). Autoimmune disease aggregation in families with primary Sjogren's syndrome. *The Journal of rheumatology*, 33 (11), 2227-2234.
- Arnett, F., Reveille, J., Wilson, R., Provost, T., & Bias, W. (1984). Systemic lupus erythematosus: current state of the genetic hypothesis. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 14 (1), 24-35.
- Asherson, R., Doherty, D., Vergani, D., Khamashta, M., & Hughes, G. (1992). Major histocompatibility complex associations with primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis and rheumatism*, 35 (1), 124-5.
- Asherson, R., Francès, C., Iaccarino, L., Khamashta, M., Malacarne, F., Piette, J., et al. (2006). The antiphospholipid antibody syndrome: diagnosis, skin manifestations and current therapy. *Clinical and experimental rheumatology*, 24 (1 Suppl 40), S46-51.
- Asherson, R., Khamashta, M., Ordi-Ros, J., Derksen, R., Machin, S., Barquinero, J., et al. (1989). The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine*, 68 (6), 366-74.
- Bioussé, V., Frances, C., Bletry, O., Papo, T., Wechsler, B., Godeau, P., et al. (1995). Familial Study of Primary Antiphospholipid Syndrome (PAPS) - Analysis of 29 Unrelated Families. *Arthritis and rheumatism*, 38 (9), 99-99.
- Broadley, S., Deans, J., Sawcer, S., Clayton, D., & Compston, D. (2000). Autoimmune disease in first-degree relatives of patients with multiple sclerosis. A UK survey. *Brain: a journal of neurology*, 123 (Pt 6), 1102-11.
- Burek, C., Hoffman, W., & Rose, N. (1982). The presence of thyroid autoantibodies in children and adolescents with Autoimmune Thyroid-Disease and in their Siblings and Parents. *Clinical Immunology And Immunopathology*, 25 (3), 395-404.
- Camps, M., Cuadrado, M., Ocón, P., Alonso, A., Gutierrez, A., Guil, M., et al. (1995). Association between HLA class II antigens and primary antiphospholipid syndrome from the south of Spain. *Lupus*, 4 (1), 51-5.
- Cortez-Dias, N., Alves, M., Silva, C., Santos, E., Malheiro, F., Ferreira, R., et al. (2007). Doenças Autoimunes mais Frequentes em Familiares de Doentes Portugueses com Lúpus Eritematoso Sistémico. *Revista da Faculdade de Medicina de Lisboa*, 12 (3), 181-186.
- Firooz, A., Mazhar, A., & Ahmed, A. (1994). Prevalence of autoimmune diseases in the family members of patients with pemphigus vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 31 (3 Pt 1), 434-7.
- Font, J., López-Soto, A., Cervera, R., Balasch, J., Pallarés, L., Navarro, M., et al. (1991). The 'primary' antiphospholipid syndrome: antiphospholipid antibody pattern and clinical features of a series of 23 patients. *Autoimmunity*, 9 (1), 69-75.
- Gilvarry, C., Sham, P., Jones, P., Cannon, M., Wright, P., Lewis, S., et

- al. (1996). Family history of autoimmune diseases in psychosis. *Schizophrenia research* , 19 (1), 33-40.
- Goldberg, S., Conti-Kelly, A., & Greco, T. (1995). A family study of anticardiolipin antibodies and associated clinical conditions. *The American journal of medicine* , 99 (5), 473-9.
- Henderson, R., Bain, C., & Pender, M. (2000). The Occurrence of Autoimmune Diseases in Patients with Multiple Sclerosis and Their Families. *Journal of Clinical Neuroscience* , 7 (5), 434-437.
- Hochberg, M., Florsheim, P., Scott, J., & Arnett, F. (1985). Familial Aggregation of Systemic Lupus-Erythematosus. *American Journal Of Epidemiology* , 122 (3), 526-527.
- Hughes, G. (1983). Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *British medical journal (Clinical research ed)* , 287 (6399), 1088-9.
- Koumantaki, Y., Giziaki, E., Linos, A., Kontomerkos, A., Kaklamanis, P., Vaiopoulos, G., et al. (1997). Family history as a risk factor for rheumatoid arthritis: a case-control study. *The Journal of rheumatology* , 24 (8), 1522-6.
- Laster, A., Conley, C., Kickler, T., Dorsch, C., & Bias, W. (1982). Chronic immune thrombocytopenic purpura in monozygotic twins: genetic factors predisposing to ITP. *The New England journal of medicine* , 307 (24), 1495-8.
- Mackworth-Young, C., Chan, J., Harris, N., Walport, M., Bernstein, R., Batchelor, R., et al. (1987). High incidence of anticardiolipin antibodies in relatives of patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology* , 14 (4), 723-6.
- McNeil, H., Simpson, R., Chesterman, C., & Krilis, S. (1990). Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta 2-glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* , 87 (11), 4120-4.
- Miyakis, S., Lockshin, M., Atsumi, T., & Branch, D. (2006, Jan 1). ... statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis* .
- Oger, E., Lerny, C., Dueymes, M., Le Moigne, E., Bressolette, L., Escoffre, M., et al. (1997). Association between IgM anticardiolipin antibodies and deep venous thrombosis in patients without systemic lupus erythematosus. *Lupus* , 6 (5), 455-61.
- Olive, D., André, E., Brocard, O., Labrude, P., & Alexandre, P. (1979). [Systemic lupus erythematosus manifested by thrombophlebitis of the lower limbs]. *Archives françaises de pédiatrie* , 36 (8), 807-11.
- Perraudin, M., Rousseau, A., Desbois, J., Herrault, A., & Léveque, B. (1981). [Venous thrombosis, circulating anticoagulant and systemic lupus erythematosus. Two cases reported in two identical HLA sisters (author's transl)]. *La semaine des hôpitaux : organe fondé par l'Association d'enseignement médical des hôpitaux de Paris* , 57 (45-46), 1913-9.
- Savi, M., Ferraccioli, G., Neri, T., Zanelli, P., Dall'Aglio, P., Tincani, A., et al. (1988). HLA-DR antigens and anticardiolipin antibodies in northern Italian systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis and rheumatism* , 31 (12), 1568-70.
- Tuhrim, S., Rand, J., Wu, X., Weinberger, J., Horowitz, D., Goldman, M., et al. (1999). Elevated anticardiolipin antibody titer is a stroke risk factor in a multiethnic population independent of isotype or degree of positivity. *Stroke; a journal of cerebral circulation* , 30 (8), 1561-5.
- Vaarala, O., Mänttari, M., Manninen, V., Tenkanen, L., Puurunen, M., Aho, K., et al. (1995). Anti-cardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men. *Circulation* , 91 (1), 23-7.
- Vasconcelos, C (2007) Casuística do LES. In: *Epidemiologia Clínica do Lúpus Eritematoso Sistémico no Norte de Portugal*, pp132. Porto: Universidade do Porto
- Vianna, J., Khamashta, M., Ordi-Ros, J., Font, J., Cervera, R., Lopez-Soto, A., et al. (1994). Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European Multicenter Study of 114 patients. *The American journal of medicine* , 96 (1), 3-9.
- Weber, M., Hayem, G., DeBandt, M., Palazzo, E., Roux, S., Kahn, M., et al. (2000). The family history of patients with primary or secondary antiphospholipid syndrome (APS). *Lupus* , 9 (4), 258-63.

AGRADECIMENTOS

À minha noiva e companheira, Alice, por toda a dedicação afectiva e académica durante este percurso e pelo reforço permanente da motivação associada a um caminho extenso e difícil. Pela teimosia na construção constante de um ser humano completo e pela natureza essencial do conceito primário do cuidar.

Aos meus pais e irmão, pela disponibilidade de oportunidades que me concederam durante toda a minha vida e pela valiosa contribuição para a minha formação enquanto ser humano e médico, tornando-os um pilar sempre presente. A concretização de todos os sonhos teve um fio condutor claramente assente na sua paternidade.

Aos meus futuros sogros, cunhadas e à Carolina, por um lar a que posso hoje apelar de família, pelos exemplos pedagógico e didático, e pelos apoios sucessivos na concessão de um futuro sólido e harmonioso.

A todos os meus amigos e companheiros, cuja referência seria demasiado extensa. Pelo companheirismo germano, pela fidelidade constante e por todas as recordações de uma vivência académica inesquecível.

Ao Professor Doutor Carlos Vasconcelos, referência inequívoca no domínio das doenças auto-imunes, pela oportunidade de realizar investigação nesta área e pela determinação e firmeza nas suas avaliações.

À Professora Doutora Corália Vicente, pela colaboração nos domínios estatísticos deste trabalho e por um exemplo pedagógico duradouro no ICBAS.