

Znaczenie czynników środowiskowych w etiologii toczenia rumieniowatego układowego

The role of environmental factors in the etiology of systemic lupus erythematosus

Anna Jędryka-Góral

Zakład Dydaktyki Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

Słowa kluczowe: toczeń rumieniowaty układowy, etiologia, czynniki środowiskowe.

Key words: systemic lupus erythematosus, etiology, environmental factors.

Streszczenie

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) jest układową chorobą tkanki łącznej o zróżnicowanym obrazie klinicznym, w której występują liczne zaburzenia serologiczne. U podłoża tej choroby leżą czynniki genetyczne, hormonalne i środowiskowe, które sprzyjają zaburzeniom odpowiedzi immunologicznej. W artykule omówiono znaczenie czynników środowiskowych, takich jak ekspozycja na UVB, infekcje, leki, czynniki chemiczne, dietetyczne, socjoekonomiczne i psychospołeczne, niedobór witaminy D, estrogeny egzogenne, nikotynizm, szczepienia ochronne oraz środowisko *in utero* w etiologii TRU i chorób z kręgu TRU.

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU, *systemic lupus erythematosus* – SLE) jest układową chorobą tkanki łącznej o zróżnicowanym obrazie klinicznym, w której występują liczne zaburzenia serologiczne. Choroba ta dotyczy przede wszystkim młodych kobiet w wieku rozrodczym. Objawy toczenia występują w wielu jednostkach chorobowych, dlatego obecnie można mówić o całym kręgu chorób związanych z TRU. Poza samym TRU do tego kręgu należą m.in. toczeń skórny (*cutaneous lupus* – CLE), niezróżnicowana choroba tkanki łącznej (*undifferentiated connective tissue disease* – UCTD), mieszana choroba tkanki łącznej (*mixed connective tissue disease* – MCTD), toczeń polekowy (*drug-induced lupus* – DILE), zespoły nakładania (*overlap syndrome*), np. TRU + zespół antyfosfolipidowy (*antiphospholipid syndrome* – APS) [1].

Przebieg kliniczny każdej choroby z kręgu TRU jest zmienny, z okresami zaostrzeń i remisji. Objawy początkowe, czasem łagodnie wyrażone, niekiedy bardzo burzliwe, nie

Summary

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease characterized by wide diversity of clinical and serological features. The etiology of the disease is very complex and includes genetic, hormonal and environmental factors which contribute to immunological disorders. This article presents the role of environmental factors such as UVB exposure, infections, drugs, chemical factors, diet, socioeconomic and psychosocial factors, vitamin D insufficiency, exogenous estrogens, smoking, vaccinations and *in utero* environment in the etiology of SLE and SLE related diseases.

zawsze wysuwają się na plan pierwszy w pełnoobjawowym okresie choroby i w jej kolejnych zaostrzeniach.

Na obraz kliniczny i serologiczny choroby, a także na częstość jej występowania wpływa wiele czynników. Wiadomo, że w regionie świata A – w danej populacji o danym genotypie i przy określonych warunkach środowiska, TRU występuje z inną częstością niż w regionie B. Inny może być też obraz kliniczny choroby, profil zaburzeń immunologicznych oraz rokowanie [2].

Metaanaliza badań epidemiologicznych wskazuje, że częstość występowania TRU w Stanach Zjednoczonych waha się od 1,4 (w populacji białej) do 4,5 (w populacji czarnej)/100 000 mieszkańców/rok, w Wielkiej Brytanii – 3,0, 10,0 i 21,9 odpowiednio w populacji białej, azjatyckiej i afroamerykańskiej, w Hiszpanii – 2,2 (w populacji białej), w Szwecji – 4,7, w Australii – 11,0 (w populacji aborygeńskiej), w Japonii – 2,9 [3].

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Anna Jędryka-Góral, Zakład Dydaktyki, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel./faks +48 22 844 20 05, e-mail: anna.jedryka@ir.ids.pl

Nauką, która próbuje odpowiedzieć na dwa kluczowe pytania, jakie czynniki związane z danym regionem geograficznym, z jego ludzką populacją, ale i z jego środowiskiem fizycznym, chemicznym, biologicznym, a nawet psychospołecznym, czyli jakie czynniki genetyczne i środowiskowe prowadzą do rozwoju danej choroby, jest geoepidemiologia [4, 5]. Przedstawia ona geograficzny obraz częstości występowania danej choroby w ogólnej populacji. Nauka ta, dając klucz do zrozumienia genetycznych i środowiskowych mechanizmów powstawania chorób (*race vs place*), odzwierciedla też całkowite obciążenie (*global burden*), jakie poszczególne zjawiska chorobowe stanowią w określonych regionach świata i grupach etnicznych [5]. U podstaw geoepidemiologii leży epidemiologia opisowa, która zajmuje się częstością występowania danej choroby, i epidemiologia analityczna, zajmująca się czynnikami ryzyka jej wystąpienia. Za pojęciem geoepidemiologii kryje się zatem tajemnica etiopatogenezy danej choroby [4].

Szczegółowe poznanie etiopatogenezy TRU wciąż pozostaje wyzwaniem dla świata nauki. Anegdotyczne jest już dzisiaj pojęcie „trójki patogenetycznej”, jakie wprowadził Alarcón-Segovia w 1984 r., wskazując na sprawczą rolę czynników genetycznych, hormonalnych i środowiskowych w rozwoju zaburzeń immunologicznych w TRU [6]. Czynniki te, działając syntonicznie, determinują czas, w którym rozwijają się objawy choroby, jej początek lub zaostrzenie. W latach 90. XX w. Shoenfeld i Isenberg rozwinęli tę koncepcję, wprowadzając pojęcie „mozaiki etiopatogenetycznej” [7]. Tak więc, rozważając patogenezę TRU, należy mieć na uwadze predyspozycję genetyczną, płęć chorego i związane z nią hormony, szeroko rozumiane środowisko oraz mechanizmy immunologiczno-zapalne [8–10].

Do powstania odpowiedzi zapalnej w TRU dochodzi na drodze wieloetapowych zaburzeń immunologicznych. Upośledzony klirens komórek apoptotycznych, obniżenie tolerancji immunologicznej, przetądowanie układu odpornościowego materiałem antygenowym, wzrost aktywności limfocytów T, upośledzenie supresji limfocytów B, zmiana odpowiedzi typu Th₁ w kierunku odpowiedzi typu Th₂ doprowadzają do zaburzeń w sieci cytokinowej [zwiększenie stężeń interleukiny 6 (IL-6), IL-10, IL-15, IL-16, IL-18 przy jednoczesnym zmniejszeniu produkcji IL-2 i IL-12] i w konsekwencji do nadreaktywności limfocytów B i produkcji auto przeciwciał. Tworzące się kompleksy immunologiczne nie są usuwane z krążenia i odkładają się w tkankach, co doprowadza do rozwoju zmian zapalnych [8–11].

Do wystąpienia objawów klinicznych TRU dochodzi wtedy, kiedy na czynniki predyspozycji genetyczno-hormonalnej nakładają się czynniki środowiskowe. Do tradycyjnych czynników tej drugiej grupy zaliczane są: ekspozycja na UVB, infekcje oraz leki. Obecnie znaczenie terminu „środowisko” należy rozumieć znacznie szerzej, zaliczając do niego także czynniki chemiczne, dietetyczne, socjoekonomiczne

i psychospołeczne, witaminę D, estrogeny egzogenne, niktynizm, immunizację (szczepienia ochronne) oraz środowisko *in utero* [1, 10, 12].

Nadwrażliwość na światło słoneczne (nasilenie zmian skórnych typowych dla tocznia pod wpływem ekspozycji na światło słoneczne) występuje u 10–50% chorych na TRU [13]. Obecny stan wiedzy wskazuje na to, że nie tylko promieniowanie UVB, lecz także UVA2 może mieć znaczenie patogenezy, podczas gdy promieniowanie UVA1 ma działanie ochronne. Promieniowanie UV prowokuje zmiany skórne także w innych chorobach z kręgu TRU, zwłaszcza w przewlekłym toczniu krążkowym (*chronic discoid LE* – CDLE), podostrym toczniu skórny (*subacute cutaneous LE* – SCLE) i ostrym toczniu skórny (*acute cutaneous LE* – ACLE) [1]. Pod wpływem UVB w komórkach skóry dochodzi do zmian chemicznych DNA, a także w antygenach Ro oraz nRNP i najprawdopodobniej do zwiększenia ich immunogenności [10]. Zachodzi zjawisko nasilonej apoptozy keratynocytów. Uwolnienie RNA i DNA z komórek apoptotycznych prowadzi do produkcji przez plazmocytarne komórki dendrytyczne cytokin prozapalnych, takich jak interferon α (INF- α), IL-1 β , IL-8, IL-10 i czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor* – GM-CSF). Jest to najwcześniejszy etap powstawania skórnych zmian zapalnych. Dodatkowo auto przeciwciała obecne w krążeniu chorych na TRU opłaszczają komórki apoptotyczne, opóźniając ich klirens. Interakcja tych komórek z plazmocytaarnymi komórkami dendrytycznymi prowadzi do rekrutacji w skórze autoreaktywnych limfocytów T [13].

Unikanie ekspozycji na światło słoneczne doprowadziło do wystąpienia niedoboru witaminy D w ogólnej populacji. Dotyczy to także chorych na TRU [14–16]. Niedobór tej witaminy, poza wpływem na metabolizm kości, doprowadza do utraty tolerancji immunologicznej, przy czym zmiana ta jest odwracalna [1]. Duże zainteresowanie budzi ostatnio rola, jaką witamina D odgrywa w patogenezie TRU. W niektórych badaniach wykazano u chorych na TRU odwrotną korelację poziomu witaminy D z aktywnością choroby, choć inne prace tego związku nie potwierdzają [1, 15]. Zaburzenie odpowiedzi immunologicznej w stanie niedoboru witaminy D jest konsekwencją zachwiania równowagi pomiędzy komórkami T, B i komórkami dendrytycznymi oraz produkcji cytokin prozapalnych. Wyniki najnowszych badań wskazują, że z uwagi na złożoną rolę, jaką odgrywa witamina D u chorych na TRU, wymagają oni suplementacji tą witaminą [16].

Na przebieg tocznia może wpływać także stosowana dieta. Leczenie dietetyczne w TRU powinno być skierowane przede wszystkim na zapobieganie powikłaniom sercowo-naczyniowym w przebiegu tej choroby. Odpowiednia podaż soli mineralnych i pierwiastków śladowych odgrywa istotną rolę w przywróceniu zachwianej równowagi immunologicznej [17]. Modyfikacja diety (niskoglikemicz-

na, niskokaloryczna) poprzez obniżenie masy ciała może przynieść korzystny efekt w opanowaniu zmęczenia w łagodnej postaci tocznia [18].

Czynnik infekcyjny, np. wirusowy, może teoretycznie zainicjować czy zaostrzyć objawy TRU przez aktywację limfocytów B, uwalnianie autoantygenów z uszkodzonych tkanek oraz na drodze mimikry molekularnej. Mimo że w tkankach chorych na toczeń nie stwierdzono obecności antygenów wirusowych [10], to jednak rola wirusa Epsteina-Barr (EBV) w patogenezie TRU wydaje się bardzo prawdopodobna [19]. Wykazano, że przebyta infekcja tym wirusem wiązała się z wystąpieniem SCL lub łagodniejszej postaci klinicznej TRU z zapaleniem stawów, zmianami skórными i obecnością przeciwciał anti-Ro [1]. Obecność przeciwciał przeciwróżyczkowych w wysokim mianie w klasie IgM wiąże się z neuropsychiatrycznymi objawami tocznia (psychozą) [20]. Potwierdzona jest rola czynnika infekcyjnego, zwłaszcza świeżego zakażenia pierwotniakiem *Toxoplasma gondii* czy wirusem różyczki, w rozwoju zespołu nakładania tocznia i APS [21, 22].

Infekcje wirusowe i bakteryjne są częstym i wciąż groźnym powikłaniem TRU. Dzieje się tak zarówno w wyniku zaburzeń immunologicznych leżących u podstaw choroby, jak i w następstwie stosowanego leczenia immunosupresyjnego. Racjonalne prowadzenie szczepień ochronnych u tych chorych jest obecnie możliwe i bezpieczne [23]. Należy jednak mieć na względzie to, że szczepienia – zmieniając odpowiedź immunologiczną – mogą u osób predysponowanych doprowadzić do rozwoju TRU. Obserwowano rozwój TRU w następstwie szczepienia przeciwko zapaleniu wątroby wirusem typu B i szczepień przeciw grypowym, a w pojedynczych przypadkach także w następstwie szczepień przeciw zakażeniu wirusem brodawczaka ludzkiego (*human papilloma virus* – HPV) [1].

Niektóre leki są odpowiedzialne za rozwój łagodniejszej postaci choroby – tocznia indukowanego lekami (DILE). Do leków tych należą: hydrałazyna, prokainamid, izoniazyd, metyldopa, minocyklina, chlorpromazyna. Udział wielu innych leków, w tym sulfasalazyny, niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych i antybiotyków, statyn, w patogenezie DILE jest także prawdopodobny. Objawy choroby, takie jak gorączka, zmiany skórne typu wysypki plamistej, rumienia guzowatego czy SCL oraz objawy stawowo-mięśniowe pojawiają się po 4 (lub więcej) tygodniach od rozpoczęcia leczenia, a ich nasilenie zależy od dawki kumulacyjnej leku. W surowicy chorych stwierdza się obecność przeciwciał przeciwiądrowych i przeciwhistonowych, natomiast przeciwciała anti-nDNA na ogół nie są obecne. Dolegliwości ustępują po odstawieniu leku i zazwyczaj nie wymagają leczenia immunosupresyjnego [24]. Terapia reumatoidalnego zapalenia stawów preparatami biologicznymi z grupy anti-TNF może doprowadzić do rozwoju tocznia indukowanego lekami, nawet z zajęciem nerek i ośro-

dkowego układu nerwowego, z obecnością przeciwciał przeciwiądrowych i anti-nDNA oraz hipokomplementem. Powikłanie leczenia biologicznego, spełniające kryteria tocznia indukowanego, opisano po infliksymbie, etanerceptie i adalimumabie [1, 25].

Aminy aromatyczne i hydrazyny obecne w lekach inicjujących DILE są także składnikami wielu czynników chemicznych, często zawodowych, które mogą indukować zaostrzenie tocznia. Czynniki te znajdują się w wielu produktach stosowanych w przemyśle i rolnictwie. Należą do nich ksenobiotyki organiczne, kurz silikonowy, implanty silikonowe, rozpuszczalniki organiczne, ropa naftowa i jej produkty, pestycydy. Hydrazyny są obecne w dymie papierosowym. Preparaty do koloryzacji włosów zawierają aminy aromatyczne, jednak związek zachorowania na TRU z ich permanentnym stosowaniem nie jest jednoznaczny [1, 10]. Coraz więcej uwagi poświęca się zawodowej ekspozycji na czynniki fizykochemiczne, które mogą odgrywać rolę w patogenezie TRU. Właściwe podejście metodyczne do badań w tym kierunku jest niezbędne zarówno w badaniach klinicznych, jak i populacyjnych [26].

Dym papierosowy zawiera wiele szkodliwych substancji chemicznych, które nasilają cytokinową aktywność prozapalną, hamując jednocześnie aktywność przeciwzapalną i potencjalnie mogą powodować uszkodzenie DNA, sprzyjając tym samym rozwojowi chorób autoimmunologicznych [1, 27]. U osób palących w porównaniu z osobami niepalącymi występuje zwiększone ryzyko rozwoju SCL i SLE. Dym papierosowy, tak samo jak estrogeny i prolaktyna, wpływa na odpowiedź immunologiczną, powodując niedotlenienie tkanek, obumarcie komórek na drodze intoksykacji, uwolnienie antygenów wewnątrzkomórkowych, upośledzony klirens resztek komórkowych, stymulację autoreaktywnych limfocytów B, a także wpływa na metabolizm estradiolu i hormonów nadnerczowych. Stwierdzono również, że palenie papierosów modyfikuje efekt terapeutyczny leków stosowanych w skórnych postaciach tocznia [1].

Ważne miejsce wśród czynników środowiskowych zaangażowanych w patogenezę TRU zajmują estrogeny egzogenne. Ich źródłem są preparaty stosowane w doustnej antykoncepcji, hormonalnej terapii zastępczej, terapii przygotowującej do zapłodnienia *in vitro*. Estrogeny są zawarte w butlach plastikowych, pestycydach, fitogenach stosowanych w medycynie alternatywnej i chemii kosmetycznej. Obecnie istnieje dostatecznie wiele dowodów na to, że stosowanie doustnej antykoncepcji nie jest jednoznaczne z wywołaniem czy zaostrzeniem TRU, a raczej z wystąpieniem zakrzepicy. Hormonalna terapia zastępcza może indukować zaostrzenie TRU, przy czym objawy choroby są na ogół średnio nasilone [1].

Omawiając znaczenie czynników środowiskowych w patogenezie TRU, nie można pominąć czynników socjo-

ekonomicznych i psychospołecznych. Systematyczne starzenie się społeczeństwa i związane z tym zagadnienie jakości życia, także w chorobach przewlekłych, takich jak TRU, budzi coraz większe zainteresowanie środowiska naukowego. Czynniki socjoekonomiczne, najczęściej rozumiane jako wypadkowa wykształcenia, pozycji zawodowej i społecznej oraz zamożności, mogą korzystnie wpływać bezpośrednio na przebieg TRU poprzez uświadomienie pacjentowi natury jego choroby, łatwiejszy dostęp do opieki medycznej, mobilizację do utrzymania zdobytej pozycji w społeczeństwie [28]. Indywidualne czynniki socjoekonomiczne danego chorego oraz zamożność społeczeństwa, w jakim on żyje, decydują o czasie przeżycia w TRU [29]. Stres związany z chorobą przewlekłą, jakiego doświadcza chory na TRU, i umiejętność zarządzania stresem (*coping*) decydują o jego jakości życia [30–32].

Ocena wpływu czynników środowiskowych na rozwój TRU i jego przebieg jest trudna z uwagi na długi przedział czasowy, jaki może dzielić ekspozycję na dany czynnik a wystąpienie pierwszych objawów klinicznych choroby i zaburzeń immunologicznych. Dotyczy to wszystkich omówionych wyżej czynników środowiskowych. Środowisko *in utero* również nie pozostaje bez wpływu na rozwój chorób autoimmunologicznych, w tym toczenia. Stan zdrowia matki (stan jej odżywienia, przebyte choroby, ekspozycja na antygeny zewnętrzne i toksyny chemiczne) wpływa na kondycję kształtującego się układu immunologicznego płodu i, w życiu pozapłodowym, u dziecka czy u dorosłego może sprzyjać rozwojowi TRU [33, 34]. Środowisko *in utero* może także wpłynąć na losy płodu w przypadku matki chorej na TRU + APS (wcześnieactwo, strata ciąży) bądź na losy noworodka w przypadku matki chorej na toczeń, u której obecne są przeciwciała anty-Ro/La (toczeń noworodków) [35, 36].

O ile znaczenie czynników środowiskowych w rozwoju niezróżnicowanej choroby tkanki łącznej (*undifferentiated connective tissue disease* – UCTD) jest przedmiotem niewielu doniesień (podnoszona jest rola niedoboru witaminy D i rozpuszczalników organicznych), o tyle brakuje przekonujących wyników badań nad ich znaczeniem w patogenezie mieszanej choroby tkanki łącznej (*mixed connective tissue disease* – MCTD) [1].

Autorka deklaruje brak konfliktu interesów i źródeł zewnętrznego finansowania.

Piśmiennictwo

- Zandman-Goddard G, Solomon M, Rosman Z, et al. Environment and lupus related diseases. *Lupus* 2012; 21: 241-250.
- Lau CS, Yin G, Mok MY. Ethnic and geographical differences in systemic lupus erythematosus: an overview. *Lupus* 2006; 15: 715-719.
- D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2007; 369: 587-596.
- Shapira Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Defining and analyzing geoepidemiology and human autoimmunity. *J Autoimmun* 2010; 34: J168-J177.
- Youinou P, Pers JO, Gershwin ME, Shoenfeld Y. Geo-epidemiology and autoimmunity. *J Autoimmun* 2010; 34: J163-J167.
- Alarcón-Segovia D. A pathogenesis of immune dysregulation in systemic lupus erythematosus. A trioka. *J Rheumatol* 1984; 11: 588-589.
- Shoenfeld Y, Isenberg DA. The mosaic of autoimmunity. *Immunol Today* 1989; 10: 123-126.
- Tsokos GC. A disease with a complex pathogenesis. *Lancet* 2001; 358 (Suppl): s65.
- Mohan C. Environment versus genetics in autoimmunity: a geneticist's perspective. *Lupus* 2006; 15: 791-793.
- Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol* 2003; 56: 481-490.
- Munoz LE, van Bavel C, Franz S, et al. Apoptosis in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008; 17: 371-375.
- Edwards CJ, James JA. Making lupus: a complex blend of genes and environmental factors in required to cross the disease threshold. *Lupus* 2006; 15: 713-714.
- Bijl M, Kallenberg CGM. Ultraviolet light and cutaneous lupus. *Lupus* 2006; 15: 724-727.
- Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2006; 5: 114-117.
- Bogaczewicz J, Sysa-Jędrzejowska A, Arkuszewska C i wsp. Potrzeba suplementacji witaminy D u chorych na toczeń rumieniowaty układowy. *Reumatologia* 2008; 46: 223-229.
- Bogaczewicz J, Sysa-Jędrzejowska A, Arkuszewska C, et al. Vitamin D status in systemic lupus erythematosus patients and its association with selected clinical and laboratory parameters. *Lupus* 2012; 21: 477-484.
- Klack K, Bonfa E, Borba Neto EF. Diet and nutritional aspects in systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol* 2012; 52: 384-408.
- Davies RJ, Lomer MC, Yeo SI, et al. Weight loss and improvements in fatigue in systemic lupus erythematosus: a controlled trial of a low glycaemic index diet versus a calorie restricted diet in patients treated with corticosteroids. *Lupus* 2012; 21: 649-655.
- Harley JB., Harley ITW, James JA. The curiously suspicious: a role for Epstein-Barr virus in lupus. *Lupus* 2006; 15: 768-777.
- Zandman-Goddard G, Berkun Y, Barzilai O, et al. Neuropsychiatric lupus and infectious triggers. *Lupus* 2008; 17: 380-384.
- Blank M, Eisenstein M, Asherson RA, Cervera R, et al. The infectious origin of APS. In: *Infection and Autoimmunity*, Shoenfeld Y, Rose N (eds). Elsevier, Amsterdam 2004; 473-490.
- Zinger H, Sherer Y, Goddard G, et al. Common infectious agents prevalence in antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2009; 18: 1149-1153.
- O'Neill SG, Isenberg DA. Immunizing patients with systemic lupus erythematosus: a review of effectiveness and safety. *Lupus* 2006; 15: 778-783.
- Vasoo S. Drug-induced lupus: an update. *Lupus* 2006; 15: 757-761.
- De Bandt M. Lessons for lupus from tumour necrosis factor blockade. *Lupus* 2006; 15: 762-767.
- Parks CG, Cooper GS. Occupational exposures and risk of systemic lupus erythematosus: a review of the evidence and exposure assessment methods in population- and clinic-based studies. *Lupus* 2006; 15: 728-736.

27. Costenbader KH, Karlson EW. Cigarette smoking and autoimmune disease: what can we learn from epidemiology? *Lupus* 2006; 15: 737-745.
28. Sule S, Petri M. Socioeconomic status in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006; 15: 720-723.
29. Vasudevan A, Krishnamurthy AN. Changing Worldwide Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2010; 36: 1-13.
30. Kozora E, Ellison MC, Waxmonsky JA, et al. Major life stress, coping styles, and social support in relation to psychological distress in patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005; 14: 363-372.
31. Abu-Shakra M, Keren A, Livshitz I, et al. Sense of coherence and its impact on quality of life of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006; 15: 32-37.
32. Tameyo T, Fischer-Betz R, Beer S, et al. Factors influencing the health related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: long-term results (2001-2005) of patients in the German Lupus Erythematosus Self-Help Organization (LULA Study). *Lupus* 2010; 19: 1606-1613.
33. Philips DIW. External influences on the fetus and their long-term consequences. *Lupus* 2006; 15: 794-800.
34. Edwards CJ, Cooper C. Early environmental exposure and the development of lupus. *Lupus* 2006; 15: 814-819.
35. Tincani A, Danieli E, Nuzzo M, et al. Impact of in utero environment of the offspring of lupus patients. *Lupus* 2006; 15: 801-807.
36. Parke A. Drug exposure, pregnancy outcome and fetal and childhood development occurring in the offspring of mothers with systemic lupus erythematosus and other chronic autoimmune diseases. *Lupus* 2006; 15: 808-813.