



# Professor Cormane en de Lupus Band

R. Hoekzema

Als jong gepromoveerd internist in Leiden ondervond Rudi Cormane dat de patiëntenzorg in dat specialisme hem zwaar viel door zijn fysieke beperkingen. [1] De uitnodiging van hoogleraar Leendert Hendrikus Jansen om in Utrecht de opleiding tot dermatoloog te komen volgen, paste goed bij Cormanes bijzondere interesse in huidziekten en immunologie. Onder Jansen was in de Utrechtse kliniek één van de grootste dermatologische researchafdelingen van ons land gerealiseerd. Zelfs de (ongebruikte) eigen operatiekamer werd omgebouwd tot laboratorium, onder andere voor immunofluorescentiestudies. [2]

## HET LANCET ARTIKEL UIT 1964

Het plan dat Rudi Cormane in de loop van zijn opleiding tot dermatoloog in Utrecht kreeg om bij patiënten met cutane LE (CLE), respectievelijk SLE in huidcoupes te zoeken naar deposities van immunoglobulines was waarschijnlijk ingegeven door publicaties eind jaren '50 over dergelijke neerslagen in glomeruli van patiënten met renale SLE en in synoviaal weefsel bij reumatoïde artritis. In die tijd werd het zoeken naar immunoglobulines in pathologisch weefsel door middel van directe immunofluorescentie (DIF) mogelijk, dankzij de uitvinding van Albert Hewett Coons om antisera te koppelen aan fluoresceïne. [3] Cormanes hypothese was dat in (lesionale) huid van LE patiënten wellicht ook immunoglobulines aantoonbaar zouden zijn.

Voor zover bekend was Cormane niet op de hoogte van het feit dat Thomas Burnham en medewerkers in Detroit vergelijkbaar onderzoek deden op huidbiopten van (S)LE-patiënten, alsmede bij psoriasis, atopisch eczeem en mycosis fungoides. [4] Uiteindelijk was Burnham net een paar maanden eerder met publiceren, hetgeen Cormane keurig in zijn *Preliminary Communication* in de Lancet vermeldde. [5] Daarmee is Burnhams beschrijving van "...a striking well-demarcated band of bright yellow-green fluorescence at the dermal-epidermal junction..." de eerste publicatie over immunoglobulinedeposities in CLE.

De artikelen van Burnham en Cormane laten interessante verschillen zien. Zo vond Burnham bij CLE- en SLE-patiënten géén immunofluorescentieband in niet-aangedane huid. Cormane zag weliswaar ook dat de niet-aangedane huid van CLE-patiënten negatief was, maar in niet-aangedane huid van SLE-patiënten ontdekte hij toch immunoglobulinedeposities langs de basaalmembraan, die hij als specifiek beschouwde. Later werd duidelijk dat dit typisch is voor actieve SLE. Daarmee was Cormane in feite de ontdekker van de Lupus Band Test. Burnham beschouwde de (vage) immunofluorescentie langs de basaalmembraan in biopten van psoriasis en eczeem als specifiek. Ten onrechte, want waarschijnlijk betrof het specifieke binding van fluoresceïne-gelabelde immuunglobulines aan de coupes. Dergelijke achtergrondfluorescentie kan onder

andere het gevolg zijn van te weinig verdund antiserum, of van in het antiserum aanwezige fluoresceïne-gelabelde immuunglobulines die vanwege hun elektrische lading binden aan tegengesteld geladen moleculen op de vriescoupes. Ondanks blocking door incubatie vooraf, of toevoeging van dierlijk serum of runderalbumine, was achtergrondkleuring een hardnekkig probleem in de jaren dat antisera nog in dieren opgewekt moesten worden (monoclonale antilichamen waren nog niet uitgevonden). Cormane liet in controle-experimenten met niet-gerelateerde gelabelde antisera zien dat achtergrondfluorescentie ter plaatse van de basaalmembraan niet optrad. In coupes van patiënten met polymorfe lichterruptie, respectievelijk seborroïsch eczeem (lupus-nabootsers) vond hij dan ook géén immunofluorescentieband.

Opvallend is dat Cormane in de (korte) discussiesectie van zijn artikel niet zinspeelde op in de huid neergeslagen immuuncomplexen als mogelijke verklaring voor zijn bevindingen. Burnham suggereerde die mogelijkheid wel en deed tevergeefs een poging om dit te bevestigen door coupes te incuberen met 'caviacomplement' (niet nader door Burnham gespecificeerd) en deze vervolgens te kleuren met een gelabeld konijn anti-cavia antiserum. Het was opnieuw Cormane die samen met Götze Kalsbeek als eerste aantoonde dat op de immunoglobulinedeposities in de huid van LE-patiënten complement-eiwitten (C3a en C4) aanwezig zijn. [6] Suggestief, maar niet bewijzend voor de aanwezigheid van immuuncomplexen.

## DE LUPUS BAND TEST (LBT)

In 1974 introduceerde Gilliam de term 'lupus band' en 'Lupus Band Test' (afgekort LBT) voor het aantonen van immuundeposities in niet-aangedane huid bij verdenking op SLE. [7] Bij de originele methode van Gilliam neemt men het biopt voor DIF af uit niet-aangedane huid van de volaire zijde van de onderarm. In zijn studie had 91% van de SLE-patiënten met verlaagd serum complement een positieve LBT, bij SLE-patiënten met normale complementspiegels was dat 15%. Ook actieve nefritis was geassocieerd met een sterk positieve LBT.

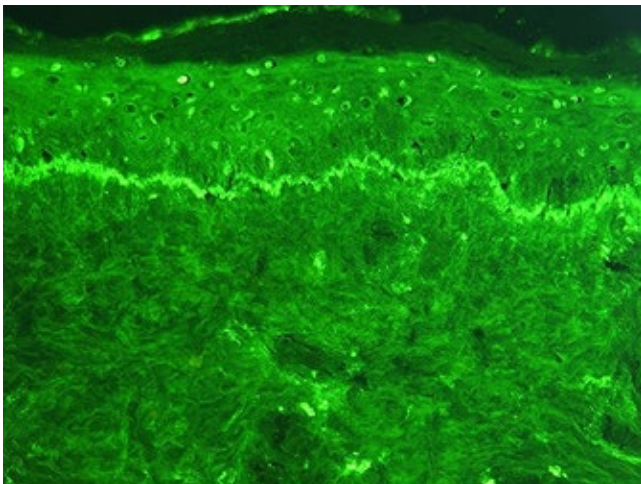
Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC en Huid Medisch Centrum, Amsterdam

Sindsdien zijn talrijke artikelen gewijd aan de LBT en aan de vraag in hoeverre deze test bij SLE bijdraagt aan de diagnostiek. Als aios werd uw auteur door internisten bij verdenking op SLE steevast gevraagd om een 'complete LBT'. Dat betekende drie vriesbiopten: van lesionale huid (indien aanwezig), zonlicht-blootgestelde normale huid (onderarm) en niet-zonlicht-blootgestelde normale huid (nates). Hoewel sommigen de term LBT gebruiken voor DIF op een biopt van huidlesies bij CLE (zonder SLE) blijft de meest gehanteerde definitie: DIF op niet-aangedane huid bij vermoeden op SLE, op zoek naar deposities van IgG, IgM en C3 (figuur).

## DE BETEKENIS VAN DE LUPUS BAND

Bijna 60 jaar na het werk van Cormane is de pathogenetische betekenis van de deposities van immunoglobulines en complement in de huid van patiënten met CLE of SLE nog steeds onopgehelderd. In 2017 publiceerde de Groningse groep een poging om de deposities te relateren aan autoantigenen, afkomstig van kerneiwitten en apoptotische celresten. [8] In een aantal gevallen konden zij langs de basaalmembraan kernantigenen of DNA-fragmenten aantonen en leek er sprake van co-lokalisatie met neergeslagen IgG of IgM. Ro52 (onderdeel van SS-A) of dubbelstrengs-DNA werd echter niet in de neerslagen gevonden en een match tussen circulerende autoantistoffen en antigenen in de deposities was slechts in twee gevallen aanwezig. De auteurs waren voorzichtig met hun conclusies en claimden zeker niet immuuncomplexen te hebben aangetoond.

De LBT is nooit opgenomen in de *European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology* (EULAR/ACR) criteria voor SLE, noch in de *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) criteria. Ook in het meest recente review over de pathogenese van CLE komt het begrip Lupus Band niet voor. [9] De (zeer) recente *British Association of Dermatologists* richtlijn voor CLE stelt: "Direct immunofluorescence [...] can demonstrate linear or granular deposits of



Positieve Lupus Band Test bij een SLE patiënt, verricht met een fluoresceïne-gekoppeld antiserum tegen IgG. Antinucleaire autoantistoffen (ANA) waren bij deze patiënt verantwoordelijk voor de aankleuring van de epidermale kernen.

Bron: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Lupus\\_band\\_test.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Lupus_band_test.jpg)

*immunoglobulin (IgG, IgM and IgA) and complement at the dermal-epidermal junction in lesional skin in isolated CLE and both lesional and non-lesional skin in SLE. These changes are however non-specific and DIF is therefore not routinely recommended in CLE".* [10]

In geval van een lastig te classificeren grensvlakdermatitis met CLE als overweging kan DIF op een lesionaal biopt zinvol zijn. Voor de diagnose en monitoring van SLE bestaan voldoende betrouwbare criteria: de LBT heeft daar geen aanvullende waarde.

Internist-dermatoloog Rudi Cormane zou het daar anno 2021 mee eens zijn.

## TREFWOORDEN

Cormane - lupus erythematosus – immunofluorescentie - lupus band

## LITERATUUR

1. Faber WR, Bos JD, Hulsebosch HJ. Rudi Harold Cormane (1925-1987): a fabulous researcher and clinician. *Clin Dermatol.* 2009;27:237-39.
2. Young E. Geschiedenis van de dermatologische kliniek van de Universiteit van Utrecht. In: van Vloten WA, van Everdingen JJE, Mesander B (red). 100 jaar Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie 1896-1996. Utrecht 1996.
3. Coons AH, Kaplan MH. Localization of antigen in tissue cells; improvements in a method for the detection of antigen by means of fluorescent antibody. *J Exp Med.* 1950;91:1-13.
4. Burnham TK, Neblett TR, Fine G. The application of the fluorescent antibody technic to the investigation of lupus erythematosus and various dermatoses. *J Invest Dermatol.* 1963;41:451-6.
5. Cormane RH. "Bound" globulin in the skin of patients with chronic discoid lupus erythematosus and systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 1964;1(7332):534-5.
6. Kalsbeek GL, Cormane RH. "Bound" complement in the skin of patients with chronic discoid lupus erythematosus and systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 1964; 2(7352):178-80.
7. Gilliam JN, Cheatum DE, Hurd ER, Stastny P, Ziff M. Immunoglobulin in clinically uninvolved skin in systemic lupus erythematosus: association with renal disease. *J Clin Invest.* 1974;53(5):1434-40.
8. Koopman K, Romeijn TR, de Leeuw K, Jonkman MF, Pas HH, Diercks GFH. Nuclear proteins and apoptotic bodies are found in the Lupus Band of patients with cutaneous Lupus Erythematosus. *J Invest Dermatol.* 2017;137:2652-54.
9. Kahlenberg JM. Rethinking the pathogenesis of cutaneous Lupus. *J Invest Dermatol.* 2021; 141:32-5.
10. O'Kane D, McCourt C, Meggitt S, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous lupus erythematosus (CLE) 2021. *Br J Dermatol.* 2021;online ahead of print.

## CORRESPONDENTIEADRES

Rick Hoekzema

E-mail: [r.hoekzema@amsterdamumc.nl](mailto:r.hoekzema@amsterdamumc.nl)