

# Objaw Köbnera. Rys historyczny i współczesne poglądy na patomechanizm

Koebner phenomenon. History and modern aspects of its pathogenesis

Wojciech Baran<sup>1</sup>, Aleksandra Batycka<sup>2</sup>, Eugeniusz Baran<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu, kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Eugeniusz Baran

<sup>2</sup>Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Post Dermatol Alergol 2006; XXIII, 2: 84–87

## Streszczenie

Objaw Köbnera został odkryty ponad 130 lat temu i wciąż pozostaje cenną wskazówką w diagnostyce różnicowej chorób skóry. Lista dermatoz, w których został opisany, liczy ponad 40 jednostek, systematycznie wzrasta także liczba czynników go wywołujących, związana z postępem wiedzy. Najwięcej badań próbujących wyjaśnić mechanizm rozwoju objawu Köbnera dotyczy pacjentów z łuszczycą i obecnie istnieje kilka hipotez próbujących wyjaśnić to zjawisko. Nadal jednak nie wiadomo, jaki jest dokładnie mechanizm jego rozwoju, a mnogość bodźców wywołujących oraz chorób, w których występuje, wskazują raczej na wieloczynnikowość jego patogenezy. W artykule przedstawiono stan wiedzy dotyczący czynników wywołujących oraz chorób, w których to zjawisko występuje, a także mechanizmów jego powstania. Dodatkowo ze względu na istotną rolę Heinricha Köbnera w rozwoju dermatologii w rejonie Dolnego Śląska zawarto w nim także krótki rys historyczny opisujący życie tego wybitnego lekarza i naukowca.

**Słowa kluczowe:** objaw Köbnera, objaw izomorficzny, łuszczycy, patomechanizm.

## Abstract

Koebner phenomenon was first described over 130 years ago and is still an important clue in the differential diagnosis of the skin diseases. Every year, the list of dermatoses in which Koebner phenomenon was described and the provoking factors is longer. The main researches performed to explain the mechanism of the development of this phenomenon concern patients with psoriasis and few hypotheses are the matter for debate. Until now the exact pathomechanism is still unknown and because of the multiplicity of causal factors the multifactorial etiology of this phenomenon is the most probable. In this article modern aspects of pathogenesis of Koebner phenomenon and some biographic facts about Heinrich Koebner are presented.

**Key words:** Koebner phenomenon, isomorphic phenomenon, psoriasis, pathomechanism.

## Rys historyczny

Heinrich Köbner, jeden z czołowych dermatologów XIX w., urodził się 2 grudnia 1838 r. we Wrocławiu. Po ukończeniu studiów medycznych największy wpływ na jego rozwój zawodowy mieli prof. Rudolf Virchow oraz prof. Ferdinand Hebra, kierownik pierwszej katedry dermatologii w Europie. Po pobycie w Wiedniu, w nowoczesnym ośrodku dermatologicznym założonym przez prof. Hebrę, młody Köbner poświęcił się całkowicie dermatologii. W 1861 r. z własnych środków założył we Wrocławiu Instytut Köbnera (*Dr. Köbnerschen Instituts für Haut- und Geschlechts Krankheiten*), który był w istocie polikliniką

dermatologiczną. Od 1872 r., kiedy został mianowanym profesorem, prowadził intensywne działania mające na celu utworzenie Uniwersyteckiej Kliniki Chorób Skórnych i Wenerycznych we Wrocławiu, która powstała ostatecznie w 1877 r. Z powodu pogarszającego się stanu zdrowia już po roku od objęcia funkcji dyrektora Kliniki musiał z niej zrezygnować i w 1878 r. wyjechał na południe Europy. Nie powrócił już nigdy do Wrocławia i zmarł 3 września 1904 r. w Berlinie [1, 2].

W swojej pracy naukowej zajmował się przede wszystkim kiłą i trądem, a także chorobami pęcherzowymi (pierwszy opisał *epidermolysis bullosa*) oraz reakcjami polekowymi. Do najbardziej znanych naukowych osiągnięć

**Adres do korespondencji:** dr med. Wojciech Baran, Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Akademia Medyczna, ul. Chałubińskiego 1, 50-368 Wrocław, tel. +48 71 327 09 41, faks +48 71 327 09 42, e-mail: wbaran@derm.am.wroc.pl

Köbnera zaliczana jest monografia *Klinische und experimentelle Mitteilungen aus dem Gebiete der Dermatologie und Syphilidologie* i założenie przez niego czasopisma o podobnym tytule *Klinische und experimentelle Mitteilungen aus der der Dermatologie und Syphilidologie* [3].

W maju 1872 r. Heinrich Köbner wygłosił odczyt o etiopatogenezie łuszczycy, podczas którego przedstawił przypadek chorego, u którego łuszczycowe zmiany skórne występowały w miejscach poprzedzających je urazów mechanicznych, takich jak ugryzienie przez konia, otarcia po jeździe konnej oraz tatuaż. Köbner stwierdził także, że wrodzone lub nabyte predyspozycje do rozwoju łuszczycy są zlokalizowane w skórze osób chorych i po zadziałaniu wewnętrznych lub zewnętrznych bodźców dochodzi do manifestacji choroby. Doniesienie to zostało opublikowane po raz pierwszy w 1876 r. w czasopiśmie *Vierteljahresschrift für Dermatologie und Syphilis* i ten rok większość autorów podaje jako datę ogłoszenia odkrycia objawu Köbnera [1].

### Objaw Köbnera – definicja, klasyfikacja, czynniki wywołujące

Od momentu odkrycia objaw Köbnera, zwany także objawem izomorficznym (od *iso* – równy, taki sam i *morphos* – kształt, wygląd), został opisany w wielu jednostkach dermatologicznych. Obecnie przyjęta definicja tego zjawiska, zaproponowana w 1990 r. przez Boyda i Neldnera [4], jest następująca – objaw Köbnera występuje tylko wtedy, gdy u danego pacjenta różne urazy wywołują zmiany skórne takie same jak w chorobie podstawowej z równoczesnym wykluczeniem ich alergicznego lub infekcyjnego podłoża. Według tej definicji jedynie w 3 jednostkach chorobowych można mówić o objawie Köbnera, są to łuszczycyca, liszaj płaski i bielactwo. Oprócz klasycznego objawu Köbnera wyróżnia się także pseudoobjaw, występujący zarówno w chorobach o charakterze infekcyjnym, takich jak brodawki zwykłe i mięczak zakaźny [5,6], w których uszkodzenie skóry powoduje rozsiew zmian, jak i w schorzeniach, w których utrata tkanki spowodowana przez proces chorobowy powoduje jego nasilenie – piodermia zgorzelinowa i choroba Behçeta [1]. Poza tymi dwoma kategoriami, czyli chorobami, w których stwierdza się właściwy lub rzekomy objaw Köbnera, Boyd i Neldner [4] wyróżniają jeszcze 2 grupy. Pierwsza to choroby z dobrze udokumentowanym powstawaniem zmian izomorficznych, które nie spełniają wszystkich kryteriów definicji objawu Köbnera, zalicza się tu m.in. *morphea* [7,8], chorobę Dariera [9], rumień wielopostaciowy [4], mięsak Kaposiego [11, 12] i liszaj twardzinowy zanikowy [13]. Zaś druga to lista ponad 20 dermatoz, w których opisano pojedyncze przypadki występowania objawu Köbnera, są to m.in. pęcherzyca [14], pemfigoid [15], toczeń rumieniowaty [10] i łupież czerwony mieszkowy [16].

Czynniki wywołujące objaw Köbnera można podzielić na kilka grup [17]. Wyróżniamy tu urazy mechaniczne, np. ugryzienia [18], ucisk, golenie, tarcie [16], oparzenia [19],

odmrożenia [20] itp., reakcje podrażnieniowe po szczepieniu BCG [21], reakcje na leki i substancje chemiczne, np.: lakiery do włosów [16], szczepionki [21], próbę tuberkulinową [22], barwniki tatuaży [16]; dermatozy zapalne, m.in. wyprysk [23], półpasiec [24], opryszczkę [4], neurodermit [16], świerzb [25] i ospę wietrzną [26]. Także różnego rodzaju zabiegi fototerapii (całe spektrum UV), radioterapeutyczne (promieniowanie rentgenowskie, promieniowanie o wysokiej energii) oraz światło lasera mogą spowodować powstanie objawu Köbnera [17].

Cechą charakterystyczną objawu Köbnera jest to, że jeżeli już został stwierdzony u danego pacjenta, to należy oczekiwać, że będą go wywoływać różne bodźce, m.in. urazy mechaniczne, leki, stany zapalne itd., ale jeżeli jest nieobecny u chorego, to nie można go w żaden sposób spowodować, jest to tzw. zjawisko wszystko lub nic (z ang. *the all or none phenomenon*) [27, 28].

Czas, jaki musi upłynąć od zadziałania bodźca do pojawienia się zmian skórnych, jest bardzo różny, nawet u tego samego chorego. Średni czas pojawienia się objawu to 10 do 20 dni od zadziałania bodźca, minimalnie 3 dni, a maksymalnie ok. 3 lat. Obecnie uważa się, że największy wpływ na to mają osobnicze właściwości skóry pacjenta [1, 17, 28].

Istnieje także odwrotny objaw Köbnera, tzw. *reverse koebnerisation phenomenon*. Polega on na ustępowaniu zmian łuszczycowych po zadziałaniu pewnych bodźców, a opisano go w 1972 r. u pacjenta, któremu wycięto na skórze inicjały w obszarze skóry zmienionej łuszczycowo, co spowodowało ustąpienie wykwitów łuszczycowych w tym miejscu [29]. Zjawisko takie opisano także w odniesieniu do innych chorób, m.in. bielactwa, a czynniki, które mogą je wywołać, są bardzo różne, podobnie jak w klasycznym objawie Köbnera. Jest ono wykorzystywane w chirurgicznym leczeniu łuszczycy, m.in. za pomocą dermabrazji. Odwrotny objaw Köbnera nie może nigdy występować u chorego z objawem Köbnera, ponieważ tu także obowiązuje zasada wszystko albo nic [30–32].

### Patomechanizm

Pomimo wielu lat badań nie udało się do tej pory jednoznacznie określić mechanizmów odpowiedzialnych za powstanie objawu Köbnera. Nadal aktualne jest twierdzenie jego odkrywcy, że istotą tego zjawiska jest zwiększona podatność całej skóry pacjenta na różne zewnętrzne i wewnętrzne bodźce prowokujące. Większość opublikowanych badań dotyczy występowania tego zjawiska u chorych na łuszczycę, tak więc skupiały się one na komórkach nacieku zapalnego, a zwłaszcza limfocytach T. Zauważono, że w skórze osób chorujących na łuszczycę, u których występował objaw Köbnera, stosunek limfocytów T CD4 do T CD8 był znacznie wyższy niż u pozostałych chorych, mogłoby to świadczyć o osłabieniu funkcji supresyjnej limfocytów T CD8 [33].

Niezmiernie istotne są także zmiany w obrębie mikrokrążenia stwierdzane u chorych na łuszczycę, u których po skaryfikacji naskórka występował objaw Köbnera. Opisano u tych pacjentów występowanie tzw. subklinicznego objawu Köbnera, czyli zmiany architektury naczyń w miejscu urazu już po 24–28 godz. [34]. Zastosowanie leków obkurczających naczynia, takich jak np. adrenalina, hamowało rozwinięcie się tego objawu [20], podobnie jak ucisk paskiem od zegarka [35] lub celowy ucisk naczyń [36, 37].

U chorych z objawem Köbnera stwierdzono zwiększoną obecność komórek tłuszczowych w skórze, podobnie jak w świeżych bliznach, co może świadczyć wzmożonej reaktywności skóry na bodźce zewnętrzne i częściowo tłumaczy częstą lokalizację zmian łuszczycowych w bliznach [37, 38].

Ostatnio opublikowano wyniki badań wskazujących na istotną rolę czynników genetycznych w patomechanizmie rozwoju objawu Köbnera. Okazało się, że u chorych z łuszczycą, u których występuje objaw Köbnera, obserwuje się istotnie częściej antygen HLA-Cw6 [39].

Wydaje się, że do wywołania objawu konieczne jest zarówno uszkodzenie naskórka, jak i dalsza kaskada rozwoju stanu zapalnego, związana z napływem komórek i cytokin poprzez sieć kapilar. Niektórzy autorzy uważają, że do rozwoju objawu Köbnera konieczne jest jeszcze uszkodzenie skóry właściwej [28, 40, 41].

Problem etiopatogenezy komplikuje dodatkowo fakt, że u części chorych z łuszczycą dochodzi do zmiany odczynowości skóry i chorzy na łuszczycę z dodatnim objawem Köbnera tracą zdolność reakcji objawem izomorficznym. Opisano także odwrotne zjawisko, czyli pojawianie się objawu Köbnera u osób chorych na łuszczycę, u których objaw ten wcześniej był ujemny [30].

## Wnioski

Objaw Köbnera – opisany ponad 130 lat temu – jest nadal obiektem licznych badań naukowych i cenną wskazówką diagnostyczną dla lekarzy praktyków. Nadal nie wiadomo, jaki jest dokładnie mechanizm jego rozwoju, a mnogość bodźców wywołujących oraz chorób, w których występuje, wskazują raczej na wieloczynnikowość jego patogenezy. Na razie można jedynie stwierdzić, że do jego rozwoju niezbędna jest podatność chorego, uszkodzenie naskórka i wzmożony przepływ krwi w miejscu urazu oraz udział cytokin wydzielanych lokalnie w tkankach. Być może nowe leki przeciwłuszczycowe z grupy tzw. *biologicals* z powodu bardzo dokładnie określonych punktów uchwytu okażą się pomocne w rozwiązaniu tego problemu.

## Piśmiennictwo

1. Kuner N, Hartschuh W, Khan-Durani B. Heinrich Köbner und der „isomorphe Reizeffekt“. *Hautarzt* 2003; 54: 274-8.
2. Kozuszek W. Historia Wydziałów Lekarskiego i Farmaceutycznego Uniwersytetu Wrocławskiego oraz Akademii Medycznej we Wrocławiu w latach 1702–2002. Wydawnictwo Uniwersytetu Wrocławskiego, Wrocław, 2002.
3. Rubin AI, Stiller MJ. A list of skin conditions exhibiting the koebner and pseudo-koebner phenomena with eliciting stimuli. *J Cutan Med Surg* 2002; 6: 29-34.
4. Boyd AS, Neldner KH. The isomorphic response of Koebner. *Int J Dermatol* 1990; 29: 401-10.
5. Rook A, Wilkinson DS, Ebling FI. *Textbook of Dermatology*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, UK, 1979.
6. Shelley WB. Experimental disease in the skin of man. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1982; 62: 1-38.
7. Ahn JG, Kim YT, Lee CW. Trauma-induced isomorphic lesions in morphea – a brief case report. *J Korean Med Sci* 1995; 10: 152-4.
8. Trattner A, Figer A, David M, et al. Circumscribed scleroderma induced by postlumpectomy radiation therapy. *Cancer* 1991; 68: 2131-3.
9. Penrod JN, Everett MA, McCreight WG. Observations on keratosis follicularis. *Arch Dermatol* 1960; 82: 367-70.
10. Ueki H. Koebner phenomenon in lupus erythematosus with special consideration of clinical findings. *Autoimmun Rev* 2005; 4: 219-23.
11. Berkowitz KD, Bonner AC, Makimaa B, et al. Trauma-induced Kaposi's sarcoma of the hallux. An unusual case. *J Am Podiatr Med Assoc* 1998; 88: 500-5.
12. Seçkin D, Maral T, Özcan G, et al. Koebner phenomenon in Kaposi's sarcoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1997; 9: 219.
13. Powell JJ, Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *Lancet* 1999; 353: 1777-83.
14. Hameed A, Khan AA. Koebner phenomenon in pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 1996; 135: 152-3.
15. Juhlin L, Michaelson G. Abnormal cutaneous reactions to a nicotinic acid ester. *Acta Derm Venereol* 1971; 51: 448.
16. Farber EM, Roth RJ, Aschheim E, et al. Role of trauma in isomorphic response in psoriasis. *Arch Dermatol* 1965; 91: 246-51.
17. Weiss G, Shemer A, Trau H. The Koebner phenomenon: review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 241-8.
18. Miller RA. The Koebner phenomenon. *Int J Dermatol* 1982; 21: 192-7.
19. Hellgren L. Psoriasis: a statistical, clinical and laboratory investigation of 255 psoriatics and matched healthy controls. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1964; 44: 191-207.
20. Eddy DD, Aschheim E, Farber E. Experimental analysis of isomorphic (Koebner) response in psoriasis. *Arch Dermatol* 1964; 89: 579-88.
21. Raaschou-Nielsen W. Psoriasis vaccinalis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1955; 35: 37-42.
22. Rosenberg EW, Noah PW. The Koebner phenomenon and the microbial basis of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 151-8.
23. Kocsard E. Associated dermatoses and triggering factors in psoriasis. *Australas Dermatol* 1974; 15: 64-76.
24. Gibney MD, Nahass GT, Leonardi CL. Cutaneous reactions following herpes zoster infections: report of three cases and a review of the literature. *Br J Dermatol* 1996; 134: 504-9.
25. Keining E. Psoriasis. *Zlb Haut Gk* 1937; 54: 583.
26. Muller H, Fah J, Dummer R. Unusual Koebner phenomenon in psoriasis caused by varicella and UVB. *Hautarzt* 1997; 48: 130-2.
27. Pedace FJ, Muller SA, Winkelmann RK. The biology of psoriasis. An experimental study of the Koebner phenomenon. *Acta Derm Venereol* 1969; 49: 390-400.

28. Bizzozero ME. Sur le phenomene de Koebner dans le psoriasis (Psoriasis factice). *Ann Dermatol Syphilol* 1931; 3: 510-29.
29. Grekin DA, Van Scott EJ. Dermal role and controls in psoriasis. *Arch Dermatol* 1972; 105: 292-3.
30. Fry L. *An atlas of psoriasis*. Taylor & Francis, Londyn, UK, 2004.
31. Gold MH, Roenigk HH Jr. Surgical treatment of psoriasis: a review including a case report of dermabrasion of hypertrophic psoriatic plaques. *J Dermatol Surg Oncol* 1987; 13: 1326-31.
32. Eyre RW, Krueger GG. Response to injury of skin involved and uninvolved with psoriasis, and its relation to disease activity: Koebner and „reverse” Koebner reactions. *Br J Dermatol* 1982; 106: 153-9.
33. Baker BS, Powles AV, Lambert S, et al. A prospective study of the Koebner reaction and T lymphocytes in uninvolved psoriatic skin. *Acta Derm Venereol* 1988; 68: 430-4.
34. Telner P, Fekete Z. The capillary responses in psoriatic skin. *J Invest Dermatol* 1961; 36: 225-30.
35. Fleck F. Zur kenntnis des Kobnerschen Phanomens. *Dermatol Wochenschr* 1951; 123: 121.
36. Miller RA, Grif? ths WA. Pressure inhibition of the Koebner reaction by capillary occlusion. *Acta Derm Venereol* 1982; 62: 331-3.
37. Ryan TJ. *Microvascular Injury*. WB Saunders, London, 1976; 120.
38. Miller RA. Locus minoris resistentiae and the koebner phenomenon. *Int J Dermatol* 1990; 29: 223-4
39. Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir AA, et al. HLA-Cw6-positive and HLA-Cw6-negative patients with psoriasis vulgaris have distinct clinical features. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 362-5.
40. Powles AV, Baker BS, Rutman AJ, et al. Epidermal rupture is the initiating factor for the Koebner response in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1990; 70: 35-8.
41. Reinertson RP. Vascular trauma and the pathogenesis of the Koebner reaction in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1958; 30: 283-6.