

Fenómeno de Köebner versus Fenómeno de Wolf: aclarando conceptos.

AMALIA PANZARELLI¹

Resumen

La respuesta isomórfica de Köebner describe la aparición de la misma enfermedad en otra localización mientras la respuesta isotópica de Wolf describe la aparición de una nueva enfermedad en el mismo sitio de otra que precedió. Estas respuestas, isomórfica e isotópica, se prestan a confusión, son subreconocidas y subdiagnosticadas en la práctica clínica. En la presente revisión se amplían y discuten ambos fenómenos.

Palabras clave: Fenómeno de Köebner, Fenómeno de Wolf, respuesta isomórfica, respuesta isotópica

Köebner's Phenomenon versus Wolf Phenomenon: clarifying concepts.

Abstract

Köebner's isomorphic response describes the occurrence of the same disease in a different location while Wolf's isotopic response describes the emergence of a new disease at the same loci as the one that preceded it. These responses, isomorphic and isotopic, lend themselves to confusion, are under recognized and under diagnosed in clinical practice. In the present work, both phenomena are expanded and discussed.

Key words: Köebner phenomenon, Wolf phenomenon, isomorphic response, isotopic response.

1. Dermatólogo. Práctica Privada en Clínica Vista Alegre, Caracas-Venezuela.

Autor para correspondencia:
Amalia Panzarelli.
boreal.star@gmail.com

Introducción

La dermatología es esencialmente una especialidad clínica descriptiva y morfológica, y a pesar de la disponibilidad de métodos sofisticados y herramientas de vanguardia, la clave para un diagnóstico correcto sigue siendo el examen clínico de la piel.

Describir la distribución, disposición y localización de las lesiones es parte esencial de ese examen clínico, lo cual servirá como guía para llegar al diagnóstico correcto.

Estas respuestas, isomórfica e isotópica, se prestan a confusión, son subreconocidas y subdiagnosticadas en la práctica clínica. En la presente revisión se amplían y discuten ambos fenómenos con la perspectiva de clarificar diferentes puntos de vista, su conceptualización y discutir sus clasificaciones.

Fenómeno isomórfico de Köebner (FK)

Fue descrito por Heinrich Köebner (1838-1904) un prominente dermatólogo alemán del siglo XIX¹. El fenómeno indica la aparición de lesiones típicas de una dermatosis pre-existente en áreas de la piel aparentemente sana, la cual ha sido estimulada por diversas clases de traumatismos².

El prototipo de este fenómeno ocurre en la psoriasis y es en esta enfermedad, en la que ha sido ampliamente descrito y estudiado¹. Existen numerosas entidades dermatológicas vinculadas a la aparición del mencionado fenómeno, de las cuales la psoriasis, el vitiligo y el liquen plano se aceptan unánimemente que presentan un FK verdadero ya que reflejan la patogenia de la enfermedad y es reproducible en todos los pacientes^{2,3}. Otro grupo correspondería a la "siembra" de agentes infecciosos en tejidos circundantes como es el caso de los moluscos contagiosos, verrugas vulgares e impétigo, y es conocido como fenómeno pseudoisomórfico o pseudo-Köebner.

El próximo grupo incluye enfermedades que pueden ser localizadas en áreas de traumatismo previo, especialmente aquellas en las cuales factores sistémicos están presentes, y son reconocidas o identificadas como FK ocasional. Por último, están las cuestionables, y es que son muchas las condiciones que al parecer pudieran estar asociadas con FK, pero en su mayoría son casos anecdóticos o reportados de manera aislada^{2,3,4,5}. (Tabla 1).

No todo tipo de traumatismo genera FK, Lipschutz notó que el grado de reactividad depende de la profundidad del trauma. El FK no ocurre si se produce solo escarificaciones en el estrato córneo y se manifiesta raramente si la noxa alcanza la capa de Malpighi. Se ha demostrado que ampollas producidas por succión no causan Köebner, lo cual no sorprende dado que la succión separa la epidermis de la dermis con mínima injuria y poca reacción inflamatoria².

Al parecer el daño debe ser epidérmico y dérmico³. Ello es sustentado en el hecho de que un trauma vascular aislado como lesiones petequiales son insuficientes para generar FK por ausencia de daño epidérmico. Igual sucede con las inyecciones de hialuronidasa, quimiotripsina y suturas intradérmicas las cuales no provocan lesiones de psoriasis por ausencia de daño epidérmico. Contrariamente, la ampolla epidérmica sin daño dérmico pudiera no dar lugar a nuevas lesiones².

El intervalo de tiempo para la aparición del FK es variable, va entre 10 y 20 días posteriores al traumatismo o injuria, pero puede manifestarse en solo 3 días o tomar hasta 2 años².

Tabla 1. Fenómeno isomórfico de Köebner. Clasificación.

<p>Respuesta isomórfica clásica</p> <ul style="list-style-type: none"> Psoriasis Liquen plano Vitiligo
<p>Pseudo Köebner</p> <ul style="list-style-type: none"> Verrugas Impétigo Molusco contagioso
<p>Fenómeno de Köebner ocasional</p> <ul style="list-style-type: none"> Enfermedad de Darier Eritema multiforme Enfermedad de Hailey-Hailey Sarcoma de Kaposi Enfermedad de Kyrle Liquen escleroatrófico Pelagra Foliculitis perforante
<p>Fenómeno isomórfico cuestionable</p> <ul style="list-style-type: none"> Penfigoide ampollar Púrpura anafilactoide Dermatitis herpetiforme Lupus eritematoso discoideo Liquen nítido Pitiriasis rubra pilaris Urticaria pigmentosa Xantomas eruptivos Granuloma anular Morfea Pitiriasis rubra pilaris Sarcoidosis Telangectasia macular eruptiva pertans

Fuente: Camargo CM, Brotas AM, Ramos-e-Silva M, et al. Clin Dermatol. 2013;31(6):741-749 y Thappa DM. The isomorphic phenomenon of Köebner. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2004;70(3):187-189.

La patogénesis del FK no es conocida hasta ahora. Hay pocos estudios experimentales fuera del campo de la psoriasis. Los factores patogénicos especulativos envueltos son: inmunológicos, microvasculares, dérmicos, factores de crecimiento, neurales, genéticos, hormonales, infecciosos y medicamentos^{2,4,5}. Hay evidencias crecientes que sugieren que los factores inmunológicos están envueltos en la patogénesis de la psoriasis y la consecuente respuesta isomórfica al trauma. Algunos investigadores señalan que los cambios capilares en la dermis preceden los otros cambios morfológicos y la microvasculatura se altera después del trauma^{2,4}. Finalmente, además de la importancia en el diagnóstico clínico, el FK significa actividad de la enfermedad⁵, y es uno de los aportes importantes para su reconocimiento.

Tabla 2. Dermatosis secundarias catalogables como respuesta isotópica de Wolf.

<p>Reacciones granulomatosas</p> <ul style="list-style-type: none"> Granuloma anular Granuloma sarcoideo
<p>Tumores malignos</p> <ul style="list-style-type: none"> Carcinomas basocelular y espinocelular Angiosarcoma Sarcoma de Kaposi Carcinoma de mama Metástasis cutáneas
<p>Reacciones por alteración de la inmunidad</p> <ul style="list-style-type: none"> Liquen plano Liquen escleroatrófico Enfermedad injerto versus huésped Dermatosis por Ig A lineal Psoriasis
<p>Infecciones</p> <ul style="list-style-type: none"> Bacterianas Micóticas Virales
<p>Misceláneas</p> <ul style="list-style-type: none"> Lesiones acneiformes Pseudolinfomas Mucinosis Telangectasia nevoide

Fuente: Ruocco V, Sangiuliano S, Brunetti G, et al. Beyond Zoster: Sensory and immune changes in zoster-affected dermatomes. *Acta Derm Venereol* 2012;92:378-82.

Fenómeno isotópico de Wolf (FW).

Se conoce como Fenómeno Isotópico de Wolf (FW) a diversas reacciones cutáneas que se manifiestan como una nueva enfermedad en el sitio exacto donde otra dermatosis aconteció y ya curó y con la cual no guarda relación⁶.

En la mayoría de los casos, la enfermedad que precede a la siguiente es un herpes zoster (HZ) pero también se han descrito posterior a un herpes simple, una varicela o una tromboflebitis^{6,7}. La respuesta isotópica más frecuente es una reacción granulomatosa, especialmente granuloma anular, sin embargo, otros procesos liquenoides, infiltraciones específicas de enfermedades hematológicas, tumores cutáneos o infecciones, pueden desarrollarse en la misma localización^{6,8,9,10}. (Tabla 2) (Figuras 1 y 2).



Figuras 1 y 2: Espalda y cara externa brazo izquierdo. Granuloma anular en el sitio donde previamente presentó herpes zoster. Respuesta isotópica de Wolf (o Fenómeno de Wolf). Fuente: Panzarelli A, Fernández K. Annular elastolytic giant cell granuloma and temporal arteritis following herpes zoster. *Skinmed* 2015;13:321-324.

El intervalo entre la infección viral y la segunda enfermedad es extremadamente variable, entre días, meses o años sin que se conozcan factores predictivos^{6,8,11}.

El término fue acuñado por Wolf en 1995 aunque las observaciones originales sobre ello se remontan a 1955 cuando Wyburn-Mason reportaron una serie de 26 pacientes quienes desarrollaron tumores malignos en el sitio de un herpes zoster previo (25 casos) o herpes simple (1 caso). Siete casos adicionales fueron reportados durante los siguientes 30 años^{1,8}.

El mecanismo fisiopatológico está presumiblemente ligado al daño que la infección herpética provoca en las fibras nerviosas periféricas. Se ha sugerido que las lesiones neurales que provoca el HZ por destrucción de fibras nerviosas en dermis, ocasionarían una disregulación inmune provocando una hiperreactividad que favorecería el desarrollo de procesos inflamatorios como dermatitis granulomatosas y/o liquenoides o una inmunosupresión local que determinaría la aparición de lesiones tumorales^{6,8,11}.

Nikkels et al¹², estudiando reacciones granulomatosas tempranas después de infecciones por virus varicela zoster (VZV) concluyeron que son las glicoproteínas virales más que partículas virales completas las que favorecerían la formación de granulomas posterior a la infección por VZV.

Otros factores envueltos incluyen: disregulación inmunológica y secreción de neuropéptidos de los nervios sensoriales los cuales podrían ejercer efectos sobre mastocitos, linfocitos T, monocitos y células endoteliales¹¹. Las alteraciones en la microcirculación conllevan a que la cicatriz de HZ se convierta en un locus minoris resistentia lo cual favorecería la expresión de una segunda enfermedad^{8,11}.

Locus Minoris Resistentiae (LMR).

Se refiere a la existencia de una parte o región del cuerpo más vulnerable que otras. En esa región con una alteración congénita o adquirida en su capacidad de defensa, puede ocurrir una enfermedad más frecuente que en otras áreas. Es un concepto antiguo que se entrelaza a través de muchos campos de la medicina¹³.

Ejemplos ilustrativos lo representa la aparición de un hepatocarcinoma en un hígado cirrótico, el inicio de un carcinoma pulmonar en una cicatriz de tuberculosis, un osteosarcoma que surge en una osteomielitis crónica o un carcinoma de vesícula biliar que complica una coledocistitis crónica, por mencionar algunos^{8,13}.

En dermatología hay innumerables informes de esa localización privilegiada de enfermedades sobre piel lesionada lo cual representa una condición típica de LMR. El FK en sí mismo constituye el ejemplo más antiguo, simple y más común de LMR ya que denota la aparición de nuevas lesiones correspondientes a un trastorno cutáneo previamente presente en los sitios de trauma¹³.

La piel, a diferencia de los órganos internos, muestra claramente esos cambios y ello permite determinar directamente su alteración a través de la vista. Microlesiones de las terminaciones nerviosas sensoriales, cambios en la vascularidad con infiltración de células endoteliales y mastocitos además de focos dérmicos de microcicatrices están implicados en la génesis de esa vulnerabilidad. Un sitio debilitado crea un área de piel con un microambiente inmunológico que puede ser identificado como un típico LMR donde una enfermedad activa puede alojarse o una pre-existente puede activarse¹³.

La piel, al igual que otros órganos puede seguir registrando daño durante meses y años después de una lesión. Es bien conocido que todos los sitios de cicatrices cutáneas (quemaduras, traumatismos y vacunación) pueden ser sitios vulnerables para desarrollar infecciones, reacciones disímunes y hasta neoplasias¹³. Lo mismo ocurre en muñones de amputación, radiodermatitis, áreas de linfedema crónico o previamente afectadas por herpes zoster^{8,11,13}. Actúan como sitios vulnerables o de menor resistencia identificados como LMR.

Región cutánea inmunocomprometida (RCI): un concepto global.

En inglés, *immunocompromised cutaneous district*. Es un concepto innovador que ha sido introducido para explicar por qué múltiples condiciones clínicas pueden hacer que un determinado

sitio anatómico sea propenso a sufrir trastornos cutáneos, los cuales aparentemente no tienen relación con el evento principal⁸.

Es un término paraguas para situaciones extremas diferentes que abarcan desde lesiones congénitas (ejemplo, mosaicismo cutáneo) hasta las adquiridas (ejemplo; linfedema crónico, infección herpética, radiodermatitis, quemaduras, traumas mecánicos y afectaciones del SNC y periférico) y que tienen en común el daño selectivo de una área de piel. Se convierte en una zona o distrito inmune disregulado y donde uno o varios desórdenes pueden aparecer en el tiempo⁸. Después que el evento ha desaparecido, el lugar o área afectada puede lucir clínicamente normal, pero su comportamiento inmunológico suele quedar alterado para siempre. Es importante aclarar que el término inmunocomprometido indica una alteración de la respuesta inmune y no necesariamente reducción de la misma¹⁴.

Del éstasis linfático al éstasis inmune, un ejemplo de RCI.

Cualquiera sea la causa, el drenaje linfático inadecuado en una región determinada hace que esa área sea vulnerable inmunológicamente. Es bien conocido que el linfedema crónico tiene un efecto permisivo para el desarrollo de ciertos tipos de neoplasias, particularmente angiosarcomas (Síndrome de Stewart-Treves). Este es un ejemplo típico de RCI resultante de un éstasis crónico. Muchas otras neoplasias cutáneas han sido descritas en áreas de linfedema crónico, incluyendo carcinomas basocelulares y espinocelulares, melanoma, sarcoma de Kaposi, carcinoma de Merkel y linfomas cutáneos. La formación de vasos y linfáticos colaterales produciría un ambiente rico en factores de crecimiento, los cuales pueden jugar un rol en la oncogénesis local^{14,15}.

Dermatitis de contacto en úlceras venosas crónicas: otra faceta de la región o distrito cutáneo inmunocomprometido (RCI).

Los pacientes con úlceras venosas crónicas son frecuentemente tratados con una variedad de apósitos, vendajes y productos tópicos, con los cuales pueden adquirir una sensibilización por contacto. Muchos factores están involucrados en su patogénesis, a saber: predisposición genética intrínseca, formulaciones galénicas lipofílicas, la oclusión y disrupción de la barrera cutánea. Esto lleva a un incremento en la permeabilidad e inflamación de la piel. Se cree que la alta frecuencia de sensibilización por contacto en pacientes con úlceras venosas pueda crear un vínculo patógeno con la insuficiencia venosa crónica¹⁴. En cultivos de monocitos obtenidos de pacientes con hipertensión venosa, Signorelli *et al*, encontraron

niveles elevados de factor de necrosis tumoral alfa, IL-1b e IL-6 considerados activadores potentes de la inmunidad. La dermatitis por contacto en los pacientes con úlceras venosas reúne los criterios de RCI con una excesiva respuesta inmune y favorece la sensibilización a productos utilizados en los cuidados y tratamientos de la patología¹⁶.

Tatuajes y vacunación.

Tanto los tatuajes como la inyección de vacunas pueden alterar la respuesta inmune creando un RCI cerca o sobre los sitios de aplicación. Esto puede conducir al desarrollo de infecciones oportunistas, tumores benignos y malignos, y reacciones locales de disregulación.

Con respecto a los tatuajes, la aparición de verrugas vulgares sobre ellos ha sido frecuentemente reportada, aparición relacionada con disregulación inmunológica más que por inoculación directa o coincidencia. Una variedad de tumores incluyendo, carcinomas basocelulares y espinocelulares, queratoacantomas y melanomas han sido reportadas en tatuajes. También, granulomas, erupciones liquenoides y pseudolinfomas como expresión de disregulación inmunológica¹⁴.

En sitios de vacunación también se han reportado el desarrollo de tumores benignos y malignos. Informes relativamente frecuentes de dermatofibrosarcoma protuberans en sitios de vacunación no parece ser el resultado de mera coincidencia. Granuloma anular y reacciones pseudolinfomatosas pueden también representar respuestas específicas de RCI a la vacunación y no asociaciones casuales¹⁴.

Conclusiones.

1. La respuesta isomórfica de Köebner describe la aparición de la misma enfermedad en otra localización mientras la respuesta isotópica de Wolf describe la aparición de una nueva enfermedad en el mismo sitio de otra que precedió. La introducción de un nuevo fenómeno análogo, pero no idéntico descrito hace 120 años atrás por Köebner, ilustra la contribución de hallazgos morfológicos e ideas originales al progreso de la dermatología.

2. De nuevo se demuestra que el instrumento más importante en dermatología es el examen visual, a pesar de que se vive en una era, en la cual las investigaciones diagnósticas se han multiplicado rápidamente y se han hecho más sofisticadas, refinadas y costosas.

3. Es obvio que la observación clínica sería de pequeño valor, sino es complementada por estudios genéticos, inmunológicos y moleculares.

4. El concepto de LMR (del latín lugar de menor resistencia) es antiguo, pero todavía válido y útil forma de pensar en medicina. Indica que hay sitios del cuerpo que ofrecen menos resistencia y los hace más vulnerables a una enfermedad activa.

5. La comprensión de los mecanismos fisiopatológicos que conducen a RCI (immunocompromised cutaneous district) y su cuidadoso seguimiento pueden conllevar a importantes resultados en términos de prevención y tratamiento.

6. Futuras observaciones clínicas e investigaciones experimentales en relación al LMI y RCI sin duda arrojarán nuevas luces sobre la patogénesis de infecciones, cánceres, y desórdenes inmunitarios que permitirán allanar el camino para nuevas estrategias terapéuticas●

Referencias

1. Wolf R, Lotti T, Ruocco V. Isomorphic versus isotopic response: data and hypotheses. *European Academy of Dermatology and Venereology. JEADV.* 2003;17:123-125.
2. Camargo CM, Brotas AM, Ramos-e-Silva M, et al. Isomorphic phenomenon of Koebner: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013;31(6):741-9
3. Pérez-Pérez L, Suárez O, Sánchez-Aguilar D. Pénfigo Vulgar. Comienzo como Fenómeno de Köebner. *Actas Dermosifilogr.* 2005;96:681-684.
4. Thappa DM. The isomorphic phenomenon of Köebner. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2004;70(3):187-189.
5. Boyd AS, Neldner KH. The isomorphic response of Köebner. *Int J Dermatol.* 1990;29:401-410.
6. Jaka-Moreno A, López-Pestaña A, López-Nuñez M, et al. Fenómeno isotópico de Wolf: serie de 9 casos. *Actas Dermosifilogr.* 2012;103:798-805.
7. Requena L. Lesiones cutáneas desarrolladas en cicatrices de herpes zoster. *Actas Dermosifilogr.* 1998;89:147-157.
8. Ruocco V, Ruocco E, Brunetti G, et al. Wolf's post-herpetic isotopic response: infections, tumors, and immune disorders arising on the site of healed herpetic infection. *Clin Dermatol.* 2014;32:561-568.
9. Poletti DE, Muñoz Sandoval R, Fernández Reyes M. La enigmática respuesta isotópica de Wolf. *Med Int Mex.* 2010;26(3):286-292.
10. Panzarelli A, Fernández K. Annular elastolytic giant cell granuloma and temporal arteritis following herpes zoster. *Skinmed.* 2015;13:321-324.
11. Lora V, Cota C, Kanitakis J. Zosteriform lichen planus after herpes zoster: report of a new case of Wolf's isotopic phenomenon. *Dermatology Online.* 2014;20(11).
12. Nikkels AF, Debrus S, Delvenne P, et al. Viral glycoproteins in herpesviridae granulomas. *Am J Dermatopathol.* 1994;16:588-592.
13. Lo Shiavo A, Ruocco E, Russo T, et al. Locus minoris resistentiae: An old but still valid way of thinking in medicine. *Clin Dermatol.* 2014; 32:553-556.
14. Piccolo V, Baroni A, Russo T, et al. Ruocco's immunocompromised cutaneous district. (Review). *Int J Dermatol.* 2016 Feb;55(2):135-141.
15. Lee R, Saardi KM, Schwartz RA. Lymphedema-related angiogenic tumors and other malignancies. *Clin Dermatol.* 2014; 32: 616-620.
16. Signorelli SS, Malaponte MG, Di Pino L, et al. Venous stasis causes release of interleukin 1b (IL-1b), interleukin 6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNFa) by monocytemacrophage. *Clin Hemorheol Microcircul.* 2000;22: 311-316.