

## » Schleimhautplastik mit autologer oraler Mukosa zur Therapie des Symblepharon bei Morbus Wegener – eine Kasuistik<sup>1</sup>

Birgit Orth<sup>1</sup>, Uwe Peter Press<sup>2</sup>, Horst Hübner<sup>2</sup>, Uwe Pleyer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Augenklinik Charité, Campus Virchow-Klinikum der Humboldt Universität zu Berlin, 13344 Berlin (Dir.: Prof. Dr. Dr. C. Hartmann)

<sup>2</sup>Augenklinik, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Trier (Leitung: Prof. Dr. M. Wenzel)

### Zusammenfassung

**Hintergrund:** Der Morbus Wegener, eine Immunvaskulitis, ist durch Granulome sowie die Vaskulitis der kleinen und auch der größeren Gefäße charakterisiert. Eine okuläre Beteiligung bei einem Morbus Wegener tritt in etwa der Hälfte aller Fälle auf.

**Patient:** Wir berichten über einen derzeit 58-jährigen Patienten mit einem schweren generalisierten Morbus Wegener. Die Erstdiagnose der Erkrankung wurde 1986 gestellt. Eine Beteiligung des ZNS manifestierte sich klinisch als Apoplex, der Nieren als beginnende Niereninsuffizienz und des Larynx als rezidivierende subglottische Trachealstenose. Eine Augenbeteiligung zeigte sich erstmals 1988 als Konjunktivitis. Trotz einer systemischen immunsuppressiven Therapie, lokaler konservativer Therapie und mehreren chirurgischen Eingriffen reduzierte sich innerhalb von 8 Jahren beidseits sein Visus durch ein beidseitig stark ausgeprägtes Symblepharon von 1,0 bis auf Handbewegung (RA) und Lichtschein (LA). Durch Transplantationen von autologer oraler Mukosa in die Konjunktiva konnte der Visus anhaltend verbessert werden. Gleichzeitig wurde ein gutes kosmetisches Ergebnis erzielt.

**Schlussfolgerung:** Wir folgern, dass sich durch eine Transplantation von oraler Mukosa bei Patienten mit Morbus Wegener, die trotz intensiver Therapie ein Symblepharon entwickelt haben, ein befriedigendes funktionelles und kosmetisches Ergebnis erzielen lässt.

**Schlüsselwörter:** Morbus Wegener – Granulomatose – Symblepharon – Therapie

### Therapy of a symblepharon in Wegener's disease by transplantation of autologous oral mucosa – a case report

**Background:** Wegener's disease, an immune vasculitis, is characterized by granulomata and vasculitis of small and large vessels. Ocular manifestations are observed in approximately half of all cases.

**Patient:** We report on a 58-year-old male with severe generalized Wegener's disease which was first diagnosed in 1986. The involvement of the central nervous system became clinically

manifest by a stroke, of the kidneys by incipient renal insufficiency, and of the larynx by recurrent subglottic stenosis of the trachea. The first ocular involvement, a conjunctivitis, was observed in 1988. Despite systemic immuno-suppressive therapy, local conservative therapy and repeated surgical procedures, his vision decreased bilaterally from 60/60 to hand movement (OD) and light perception only (OS) during the following years because of a massive bilateral symblepharon. Transplantation of autologous oral mucosa to the conjunctiva led to a persistent increase of vision and a good cosmetic result.

**Conclusions:** We conclude that in patients with Wegener's disease, who have developed a symblepharon despite intensive therapy, the transplantation of oral mucosa can produce a sufficient functional and cosmetic result.

**Key words:** Wegener's disease – granulomatosis – symblepharon – treatment

Zum Vollbild des Morbus Wegener gehören eine nekrotisierende granulomatöse Entzündung im oberen, beim Fortschreiten der Erkrankung auch im unteren Respirationstrakt, eine Glomerulonephritis und eine generalisierte herdförmige, nekrotisierende Vaskulitis [1]. In der Regel sind kleinere Gefäße betroffen, doch es können auch größere Gefäße beteiligt sein. Die Krankheit manifestiert sich initial oft als ein fieberhafter Infekt. Bei etwa zwei Dritteln der Patienten findet sich die Primärmanifestation im HNO-Bereich.

Im Verlauf der Erkrankung kommt es bei ca. 28% bis 58% der Patienten mit einem Morbus Wegener zu einer Beteiligung des Auges oder der okulären Adnexe [2,3]. Eine Augenbeteiligung ist aber nur in Ausnahmefällen das erste Symptom eines Morbus Wegener. Diese Beteiligung entsteht entweder durch die systemische Vaskulitis im oder am Auge, die sich klinisch z. B. als Konjunktivitis, Episkleritis, Skleritis oder Randkeratitis manifestiert [4]. Es kann auch zu einer Fortleitung der granulomatösen Entzündung aus den Nasennebenhöhlen in die Orbita kommen, was klinisch zu einer Protrusio bulbi, einer schmerzhaften Proptosis mit Ophthalmoplegie, einer Sehner-

venkompression oder einem Tränenwegsverschluss führen kann [2]. Zusätzlich findet man in etwa der Hälfte der Patienten ein Sicca-Syndrom mit einer reduzierten Tränensekretion und einem Mangel an Tränenfilmbestandteilen [5].

Beim Morbus Wegener sind generell eher die vorderen Augenabschnitte betroffen [5,6]. Eine zunächst unspezifische Skleritis mit marginalem Randulkus der Hornhaut, welche sich später in eine nekrotisierende ulzeröse Skleritis bis zur Skleromalazia perforans entwickeln kann, ist die häufigste Augenbeteiligung [7].

Eine Manifestation eines Morbus Wegener an der Bindehaut ist eher selten [8,9]. Sie verläuft häufig als unspezifische Konjunktivitis mit Hyperämie und ist Begleiterscheinung der orbitalen oder episkleralen Beteiligung, also sekundär. Eine primäre Manifestation kann aber auch als hyperämische, ulzerierende Läsion der tarsalen Bindehaut oder als gelblich erhabener Bezirk imponieren. Diese Läsionen weisen klinisch Ähnlichkeiten mit einem Granuloma pyogenicum oder mit Riesepapillen auf. Derartige Veränderungen können das erste Symptom eines Morbus Wegener sein [8]. Die Diagnose lässt sich häufig nicht aus der histologischen Untersuchung des Orbitainhaltes stellen: Die klassische Trias von Vaskulitis, Gewebsnekrose und granulomatöser Entzündung findet sich nur in der Hälfte der Biopsien [10,11]. Gerade in Bindehautbiopsien fehlt in der Regel die für den Morbus Wegener charakteristische granulomatös-nekrotisierende Vaskulitis. Typisch ist die Abwesenheit von gewebsständigen Immunkomplexen in der Immunhistologie [12]. So findet man in den Präparaten eine entzündliche Infiltration mit Lymphozyten, Plasmazellen, Fremdkörperriesenzellen sowie neutrophilen und eosinophilen Granulozyten. Dieser histologische Befund wird oft als Chalazion oder als Granuloma pyogenicum interpretiert. Auch in Biopsien aus dem Rand von Hornhautulzera oder vom Skleritisbereich ergeben sich häufig nur unspezifische Befunde [8].

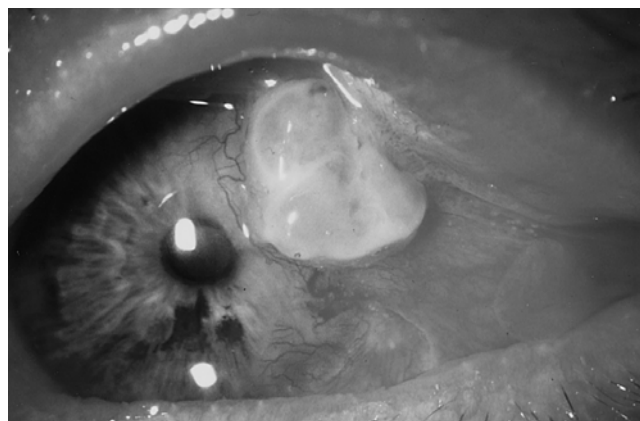
Wir berichten über einen Patienten, der durch eine Konjunktivabeteiligung des Morbus Wegener beinahe erblindete und bei dem mittels Transplantation von autologer oraler Mukosa eine deutliche Visusverbesserung erreicht werden konnte.

### Kasuistik

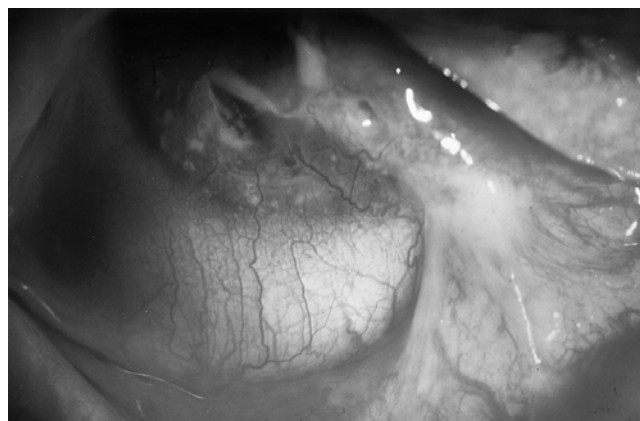
Bei dem 1941 geborenen Mann wurde 1986 eine c-ANCA-positive systemische Immunvaskulitis mit Beteiligung der Trachea, der Nase und der Nieren diagnostiziert. 1987 manifestierte sich eine zerebrale Beteiligung als apoplektischer Insult. Der Patient wurde internistisch und HNO-ärztlich betreut und fortlaufend systemisch immunsuppressiv (mit Glukokortikosteroiden, Cyclophosphamid, Trofosamid) behandelt. 1988 litt der Patient unter einer okulären Sicca-Symptomatik, und die Diagnose einer beidseitigen folliculären Konjunktivitis wurde gestellt. Eine intensive Sicca-Therapie und lokale Antibiotikatherapie blieben erfolglos. Unabhängig vorbestehende Pterygien wurden am linken (LA) 1988 und 1989 am rechten Auge (RA) entfernt. Ein Jahr später war eine Elektroepilation am RA notwendig. In der Folgezeit kam es auch zu rezidivierenden Verschlüssen der Tränennasenwege, die 1990 und 1995 mit einer Intubation am LA behandelt wurden.

Im Vordergrund der okulären Symptome stand bei diesem Patienten allerdings ein zunehmendes beidseitiges Symblepha-

ron. Trotz lokaler Antibiotikagaben, einer Sicca-Therapie sowie einer lokalen antiinflammatorischen Therapie mit Glukokortikosteroiden und Cyclosporin A und einer chirurgischen Intervention mittels Entfernung von Narbenpterygien (1993 LA, 1994 RA) und Granulomen (1995 RA) (Abb. 1a) und mittels



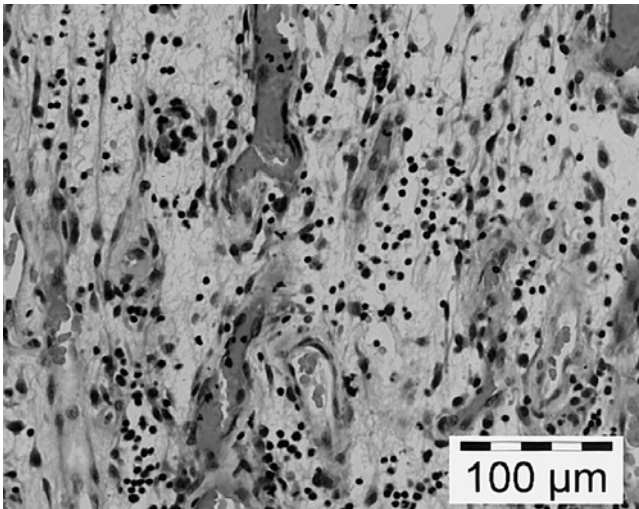
**Abb. 1a** Im Oktober 1995 zeigte sich am RA klinisch ein Bindehautgranulom. Der Visus betrug 0,4. Das Granulom wurde reseziert.



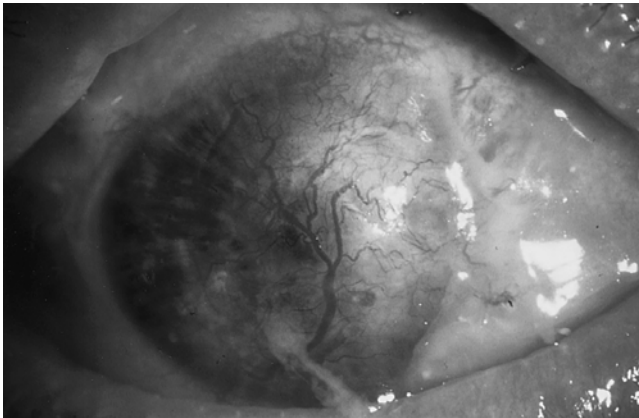
**Abb. 1b** Im November 1996 bestand am RA ein ausgeprägtes Symblepharon von temporal oben über die Pupillarebene nach nasal unten. Der Visus betrug 0,03.

Bindehautadhäsionen (zweimal RA 1995, beim zweiten Mal mit Einlage einer Illig-Schale), verschlechterte sich innerhalb von 8 Jahren der Visus von 1,0 am RA auf Handbewegung (Abb. 1b) bzw. am LA auf Lichtscheinwahrnehmung mit intakter Projektion. Histologisch wurden aus verschiedenen Bindehautbiopsien keine spezifischen Hinweise für eine granulomatöse Erkrankung gestellt, sondern nur wiederholt ein Granuloma pyogenicum diagnostiziert (Abb. 1c). 1995 erfolgte am LA und 1996 am RA eine Symblepharondurchtrennung. Zusätzlich musste 1995 eine Hornhautulkusperforation des LA mit Bindehaut gedeckt werden.

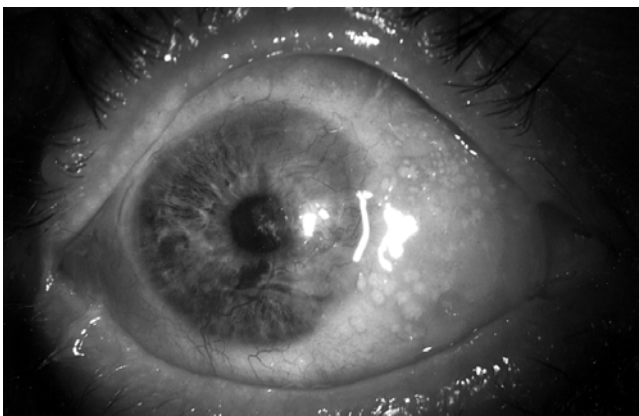
Im Februar 1997 wurden am RA bei ausgeprägtem Ober- und Unterlidsymblepharon eine Narbenlösung und Schleimhautplastik mit autologer oraler Mukosa im oberen Fornix sowie im nasal unteren Quadranten durchgeführt. Die zu transplantierte Mukosa wurde sowohl präoperativ als auch intra-



**Abb. 1c** Hämatoxylin-Eosin-gefärbter Schnitt des Bindehautgranuloms aus Abb. 1a. Es findet sich histologisch ein Granuloma pyogenicum.



**Abb. 1d** Zustand nach Narbenlösung und Schleimhautplastik mit einem autologen Mundschleimhauttransplantat einen Monat postoperativ.



**Abb. 1e** Zustand nach Narbenlösung und Schleimhautplastik mit einem autologen Mundschleimhauttransplantat 18 Monate postoperativ. Bei einem stabilen Befund am RA ist kein neues Symblepharon aufgetreten.

operativ mittels Lupenbrille auf Entzündungszeichen überprüft. Da auch zu keinem früheren Zeitpunkt eine klinische Beteiligung der oralen Mukosa vorlag, wurde Mundschleimhaut verwendet. Durch diese Operation wurde ein guter kosmetischer Befund erzielt, und der Visus verbesserte sich von Handbewegung auf 0,05 s.c. und erreichte bei der letzten Nachbeobachtung 0,1 s.c. (Abb. 1d). Während der Nachbeobachtungszeit von 23 Monaten trat kein neues Symblepharon mehr auf (Abb. 1e). 14 Monate nach der Transplantation am rechten Auge erfolgte auch eine Transplantation des klinisch stärker betroffenen linken Auges, was zu einer Verbesserung der Sehleistung von Lichtscheinprojektion präoperativ auf 0,02 s.c. postoperativ führte. Während der Nachbeobachtungszeit von 9 Monaten stellten wir auch am linken Auge keine erneute Symblepharonbildung fest.

### Diskussion

Bei unserem Patienten entwickelte sich im Verlauf der Erkrankung über mehrere Jahre ein beidseitiges, sehr ausgeprägtes Symblepharon. Histologisch fanden wir in Exzidaten den bei dieser Krankheit häufigen Befund eines Granuloma pyogenicum und ein Fehlen einer granulomatös-nekrotisierenden Vasculitis [10,11]. Das beidseitige progrediente Symblepharon führte fast zur Erblindung des Patienten, obwohl nach der Initialphase des Morbus Wegener eine intensive lokale und systemische konservative Therapie durchgeführt wurde und mehrfach durch chirurgische Therapie eine Symptomverbesserung versucht wurde. Es bleibt allerdings offen, wieweit die mehrfachen chirurgischen Eingriffe an einem Auge mit einer mehr oder minder stark manifesten Entzündung zu einem Fortschreiten des Krankheitsprozesses führten. Wichtig erscheint ein Fortführen oder eventuell sogar eine Intensivierung der immunsuppressiven Therapie [13]. Alle Eingriffe wurden unter diesem Gesichtspunkt unter systemischer immunsuppressiver Therapie und zusätzlicher lokaler antiinflammatorischer Therapie durchgeführt.

Erst eine Narbenlösung und eine Schleimhautplastik mit autologer oraler Mukosa konnten die Sehfähigkeit wieder herstellen und ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung verhindern. Die Operationen zeigten einen sehr guten andauernden Erfolg: Am rechten Auge waren sowohl das kosmetische Ergebnis als auch die Visusverbesserung 23 Monate postoperativ noch gut, und es trat kein neues Symblepharon auf. Am linken Auge zeigte sich während einer Nachbeobachtungszeit von 9 Monaten ein stabiler günstiger Befund.

Diese Schleimhautplastik mit oraler Mukosa stellt eine Ergänzung zu den bisher angewandten Therapiemöglichkeiten dar. Schleimhautplastiken mit oraler Mukosa sind bei einer Symblepharonentwicklung aus verschiedenen Ursachen, wie nach Verbrennung oder Verätzung [14] oder beim Pemphigoid [15], angewandt worden. Es ist gegenwärtig noch nicht klar, ob durch alternative Operationsmethoden, wie zum Beispiel unter Verwendung von Goretex [16], von Limbusstammzellen [17] oder von Amnion [18] bei dieser Veränderung, ein besseres Ergebnis erzielt werden kann. Neben dem Erfolg an der Transplantatstelle sollten bei der Bewertung auch mögliche Komplikationen an der Explantatstelle beachtet werden [19]. Während mit nasaler Mukosa beim Pemphigoid ein besseres Ergebnis als mit oraler Mukosa erzielt werden kann, da die nasale Mukosa im Gegensatz zur oralen Mukosa intraepitheliale



Becherzellen enthält [14], so spricht die sehr häufige Erkrankung der nasalen Mukosa beim Morbus Wegener gegen einen Einsatz von nasaler Mukosa. Eine Mitbeteiligung von oraler Mukosa beim Morbus Wegener wird von einigen Untersuchern nur in sehr seltenen Fällen beobachtet [20], andere Untersucher hingegen fanden eine Mitbeteiligung von 10% der Patienten [21]. Es ist daher notwendig, das Explantat auf Intaktheit und entzündliche Veränderungen gegebenenfalls mittels intraoperativem Schnellschnitt zu untersuchen. Es ist allerdings noch nicht geklärt, ob der Ursprungsort oder die lokalen Verhältnisse am Transplantationsort die Erkrankung des Transplantates beeinflussen.

Wir empfehlen für einen anhaltenden Therapieerfolg, dass, in Analogie zu den Beobachtungen beim okulären Pemphigoid [22], bei einer Schleimhautplastik bei Morbus Wegener die lokale und die systemische immunsuppressive Therapie unbedingt weitergeführt werden sollten.

### Literatur

- <sup>1</sup> Wegener F. Über eine eigenartige rhinogene Granulomatose mit besonderer Beteiligung des Arteriensystems und der Nieren. *Beitr Pathol Anat Allg Pathol* 1939; 102: 36–43.
- <sup>2</sup> Charles SJ, Meyer PA, Watson PG. Diagnosis and management of systemic Wegener's granulomatosis presenting with anterior ocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol* 1991; 75: 201–207.
- <sup>3</sup> Stavrou P, Deutsch J, Rene C, Laws DE, Luqmani RA, Murray PI. Ocular manifestations of classical and limited Wegener's granulomatosis. *Q J Med* 1993; 86: 719–725.
- <sup>4</sup> Trocme SD, Aldave AJ. The eye and the eosinophil. *Surv Ophthalmol* 1994; 39: 241–252.
- <sup>5</sup> Nölle B, Gross WL. Augenmanifestationen bei systemischer Vasculitis. *Ophthalmologie* 1998; 95: 266–285.
- <sup>6</sup> Arnavaz AB, Freißler K, Lang GE. Skleritis posterior bei Morbus Wegener. *Ophthalmologie* 1997; 94: 595–599.
- <sup>7</sup> Ruprecht KW, Naumann GOH. Auge und Allgemeinerkrankungen. In: Naumann GOH, ed. *Pathologie des Auges*. Vol. 2. Berlin: Springer 1997; 1451–1546.
- <sup>8</sup> Kruse FE, Völcker HE, Naumann GOH. Konjunktiva. In: Naumann GOH, ed. *Pathologie des Auges*. Vol. 1. Berlin: Springer 1997; 379–505.
- <sup>9</sup> Jordan DR, Addison DJ. Wegener's granulomatosis. Eyelid and conjunctival manifestations as the presenting feature in two individuals. *Ophthalmology* 1994; 101: 602–607.
- <sup>10</sup> Kalina PH, Lie JT, Campbell RJ, Garrity JA. Diagnostic value and limitations of orbital biopsy in Wegener's granulomatosis. *Ophthalmology* 1992; 99: 120–124.
- <sup>11</sup> Perry SR, Rootman J, White VA. The clinical and pathologic constellation of Wegener granulomatosis of the orbit. *Ophthalmology* 1997; 104: 683–694.
- <sup>12</sup> Przyklang U, Nölle B, Reinhold-Keller E, Duncker G. Indirect immunofluorescence study of the cornea and the conjunctiva in a xenogeneic system: analysis of humoral reactivity in patients with Wegener's granulomatosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996; 234: 79–86.
- <sup>13</sup> Kwan AS, Rose GE. Lacrimal drainage surgery in Wegener's granulomatosis. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 329–331.
- <sup>14</sup> Kuckelkorn R, Schrage N, Redbrake C, Kottek A, Reim M. Autologous transplantation of nasal mucosa after severe chemical and thermal eye burns. *Acta Ophthalmol Scand* 1996; 74: 442–448.
- <sup>15</sup> Shore JW, Foster CS, Westfall CT, Rubin PA. Results of buccal mucosal grafting for patients with medically controlled ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1992; 99: 383–395.
- <sup>16</sup> Schmidt T, Kohler W. Fornixrekonstruktion bei ocularem Pemphigoid mit Goretex(R)-surgical-membrane. *Ophthalmologie* 1997; 94: 321–323.
- <sup>17</sup> Gris O, Guell JL, del Campo Z. Limbal-conjunctival autograft transplantation for the treatment of recurrent pterygium. *Ophthalmology* 2000; 107: 270–273.
- <sup>18</sup> Tseng SC, Prabhasawat P, Lee SH. Amniotic membrane transplantation for conjunctival surface reconstruction. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 765–774.
- <sup>19</sup> Neuhaus RW, Baylis HI, Shorr N. Complications at mucous membrane donor sites. *Am J Ophthalmol* 1982; 93: 643–646.
- <sup>20</sup> Edwards MB, Buckerfield JP. Wegener's granulomatosis: a case with primary mucocutaneous lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978; 46: 53–63.
- <sup>21</sup> Patten SF, Tomecki KJ. Wegener's granulomatosis: cutaneous and oral mucosal disease. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 710–718.
- <sup>22</sup> Heiligenhaus A, Shore JW, Rubin PA, Foster CS. Long-term results of mucous membrane grafting in ocular cicatricial pemphigoid. Implications for patient selection and surgical considerations. *Ophthalmology* 1993; 100: 1283–1288.