

# Beurteilung von Lippendrüsenbiopsaten beim Sjögren-Syndrom

**Lippendrüsenbiopsate machen nur einen kleinen Teil des pathologischen Einsendeguts aus. Sie werden meist im Rahmen der umfangreichen Diagnostik bei klinischem Verdacht auf ein Sjögren-Syndrom gewonnen und konfrontieren den Pathologen u. a. mit der Frage nach dem Vorliegen einer autoimmunen Sialadenitis. Dieser Beitrag beschäftigt sich mit dem histopathologischen Erscheinungsbild der autoimmunen Sialadenitis, ihrer Bewertung anhand vorhandener Scores, den Grenzen dieser Bewertung, Erweiterungen bestehender diagnostischer Möglichkeiten und wichtigen Differenzialdiagnosen.**

Das primäre Sjögren-Syndrom ist eine systemische Autoimmunerkrankung, die sich in erster Linie an Tränen- und Speicheldrüsen (SD) in Form einer chronischen Dakryo- bzw. Sialadenitis manifestiert. Mit einer Prävalenz von 500.000–2.000.000 Patienten in den USA ist das Sjögren-Syndrom die zweithäufigste entzündlich-rheumatische Erkrankung nach der rheumatoiden Arthritis (RA), wobei das Vollbild der Erkrankung bei Frauen 8- bis 9-mal häufiger anzutreffen ist als bei Männern. Klinisch steht bei den Betroffenen eine Sicca-Symptomatik mit Entwicklung einer Keratoconjunctivitis sicca sowie einer Xerostomie im Vordergrund. Extraglanduläre Manifestationen sind seltener und betreffen in erster Linie die Gelenke, können aber auch dermale, pulmo-

nale, gastrointestinale und neurologische Symptome hervorrufen.

Vor allem im Falle eines sekundären Sjögren-Syndroms wird die klinische Symptomatik durch zusätzlich bestehende Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis (RA, systemischer Lupus erythematoses/SLE, Sklerodermie) bestimmt.

Im Jahre 2002 wurden die zwischen 1989 und 1996 entwickelten und im Rahmen einer großen Studie validierten Klassifikationskriterien für das Sjögren-Syndrom durch die American-European Consensus Group überarbeitet und teilweise modifiziert (■ Tab. 1; [22]), was vor allem eine Neubewertung der bis dahin stärker gewichteten subjektiven Kriterien zur Folge hatte. Eine Klassifikation als primäres Sjögren-Syndrom kann nach den überarbeiteten Regeln nur dann vorgenommen werden, wenn neben 3 weiteren positiven Kriterien entweder ein positiver histopathologischer Befund oder eine positive Serologie vorliegt, oder 3 der 4 objektiven Kriterien erfüllt sind.

Obwohl diese Klassifikationskriterien in erster Linie eine Standardisierung der Diagnose im Rahmen klinischer Studien ermöglichen sollen und weniger als diagnostische Kriterien im klinischen Alltag Anwendung finden, resultiert daraus eine stärkere Gewichtung des histopathologischen Befundes innerhalb des diagnostischen Prozesses. Diese Entwicklung verlangt allerdings gleichzeitig eine kritische Neubewertung und eventuelle Ergänzung

bereits bestehender histopathologischer diagnostischer Möglichkeiten.

## Diagnostik

### Biopsie

Da die Glandula parotis im Rahmen einer Autoimmunsialadenitis deutlich häufiger und gleichzeitig auch schwerer betroffen ist als die Glandula submandibularis oder andere SD, ist die Gewinnung eines Parotisbiopsates für die histopathologische Diagnostik zunächst grundsätzlich anzustreben.

In einer prospektiven Studie zum Vergleich der diagnostischen Wertigkeit von simultan durchgeführter Lippendrüse- und Parotisbiopsie bei Patienten mit Verdacht auf Sjögren-Syndrom zeigte der histopathologische Befund des Lippendrüsebiopsates in 21 von 36 Fällen charakteristische Veränderungen, während das korrespondierende Parotisbiopsat der Patienten in allen 36 Fällen eine Bestätigung der Verdachtsdiagnose ergab [15].

Biasi et al. [3] berichteten in ihrer Untersuchung an 32 Parotisbiopsaten von Patienten mit Verdacht auf Sjögren-Syndrom bei komplikationsloser Gewebentnahme, dass der histopathologische Befund in 30 Proben die Verdachtsdiagnose bestätigte, während in 2 Fällen ein Lymphom diagnostiziert werden konnte.

In einer 2002 erschienenen Arbeit zur Rolle der Parotisbiopsie für die Diagnose des Sjögren-Syndroms bei Kindern konnte die histopathologische Beurteilung der

Lippendrüsensbiopsate nur in 1/3 der Fälle die Verdachtsdiagnose Sjögren-Syndrom bestätigen. In den übrigen 2/3 konnte erst die zusätzliche, in allen Fällen komplikationsfreie Parotisbiopsie die Diagnose sichern [16].

Aufgrund der trotz allem im Raum stehenden Gefahr der Entstehung einer Speichelfistel bzw. anderer Komplikationen wie Verletzung peripherer Nerven, Blutung oder Infektion, ist die Entnahme einer Gewebeprobe der operativ deutlich leichter zugänglichen akzessorischen SD die Methode der Wahl. Dabei werden im Allgemeinen labiale SD aus dem Bereich der Unterlippe gewonnen.

In einigen Kliniken wird jedoch aufgrund der Gefahr der Verletzung von Ästen des N. alveolaris inferior im Rahmen der Lippendrüsensbiopsie der Entnahme sublingualer akzessorischer SD der Vorzug gegeben, für die zudem eine höhere Sensitivität mit einer besseren Korrelation zwischen histopathologischem Befund und dem Vorliegen eines Sjögren-Syndroms angegeben wird [2].

## Manifestation an den großen Speicheldrüsen

Während sich die Manifestation des Sjögren-Syndroms an den großen SD klinisch durch eine einseitige oder beidseitige, intermittierende oder permanente Vergrößerung bemerkbar machen kann, sind die histopathologischen Veränderungen in erster Linie durch ein lymphozytäres Infiltrat, Veränderungen im Bereich der Ausführungsgänge mit periduktaler Fibrose und eine Atrophie des Drüsenparenchyms gekennzeichnet.

Innerhalb des aus B-Lymphozyten, T-Lymphozyten, Histiocyten und dendritischen Zellen bestehenden Infiltrats kommt es zur Formierung von follikelartigen lymphozytären Aggregaten, teils mit Ausbildung von Keimzentren.

Daneben kommen epitheliale Zellinseln mit einem umgebenden und die Inseln durchsetzenden lymphozytären Infiltrat zur Darstellung, für die Godwin 1952 [9] und Morgan u. Castleman 1953 [18] den Begriff der „benignen lymphoepithelialen Läsion“ einführten. Diese sind jedoch nicht spezifisch für eine Autoimmunsialadenitis, sondern können

**Tab. 1** Revidierte internationale Klassifikationskriterien für das Sjögren-Syndrom der American-European Consensus Group [22]

<b>I. Okuläre Symptome:</b> eine positive Antwort auf mindestens eine der folgenden Fragen:	
	1. Hatten Sie täglich über mehr als 3 Monate anhaltende, lästige trockene Augen?
	2. Hatten Sie wiederholt die Empfindung von Sand in den Augen?
	3. Benutzen Sie häufiger als 3-mal am Tag Tränenersatzflüssigkeit?
<b>II. Orale Symptome:</b> eine positive Antwort auf mindestens eine der folgenden Fragen:	
	1. Hatten Sie täglich über mehr als 3 Monate das Gefühl eines trockenen Mundes?
	2. Hatten Sie als Erwachsener mehrfach oder anhaltend geschwollene Speicheldrüsen?
	3. Trinken Sie häufig Flüssigkeiten, um das Schlucken von trockenen Speisen zu erleichtern?
<b>III. Okuläre Symptome:</b> objektiver Nachweis der Augenbeteiligung definiert als ein positives Resultat bei mindestens einem der beiden folgenden Tests:	
	1. Schirmer-Test, ohne Anästhesie durchgeführt ( $\leq 5$ mm in 5 min)
	2. Rose-Bengal-Test oder anderer Test zur Trockenheit der Augen ( $\geq 4$ nach van Bijstervelds Scoring-System)
<b>IV. Histopathologie:</b> In kleinen Speicheldrüsen (gewonnen durch normal erscheinende Mukosa) fokale lymphozytäre Sialadenitis, ausgewertet durch einen erfahrenen Histopathologen, mit einem Fokus-Score $\geq 1$ , definiert als Anzahl von lymphozytären Foci (die benachbart zu normal erscheinenden mukösen Azini sind und mehr als 50 Lymphozyten erhalten) pro $4 \text{ mm}^2$ Drüsengewebe	
<b>V. Speicheldrüsenbeteiligung:</b> objektiver Nachweis definiert als ein positives Resultat in mindestens einem der folgenden diagnostischen Tests:	
	1. Unstimulierter Gesamtspeichelfluss $\leq 1,5$ ml in 15 min
	2. Sialographie der Parotis mit Nachweis einer diffusen Sialektasie (geflecktes, kavernöses oder destruktives Muster) ohne Nachweis einer Obstruktion in den größeren Gängen
	3. Szintigraphie mit verzögertem Uptake, reduzierter Konzentration und/oder verzögerter Exkretion des Tracers
<b>VI. Autoantikörper:</b> Nachweis eines der folgenden Autoantikörper im Serum:	
	Autoantikörper gegen Ro(SSA)- oder La(SSB)-Antigene, oder beide
<i>Während unter I und II subjektive Kriterien beschrieben werden, sind unter III bis VI objektive Klassifikationskriterien dargestellt.</i>	

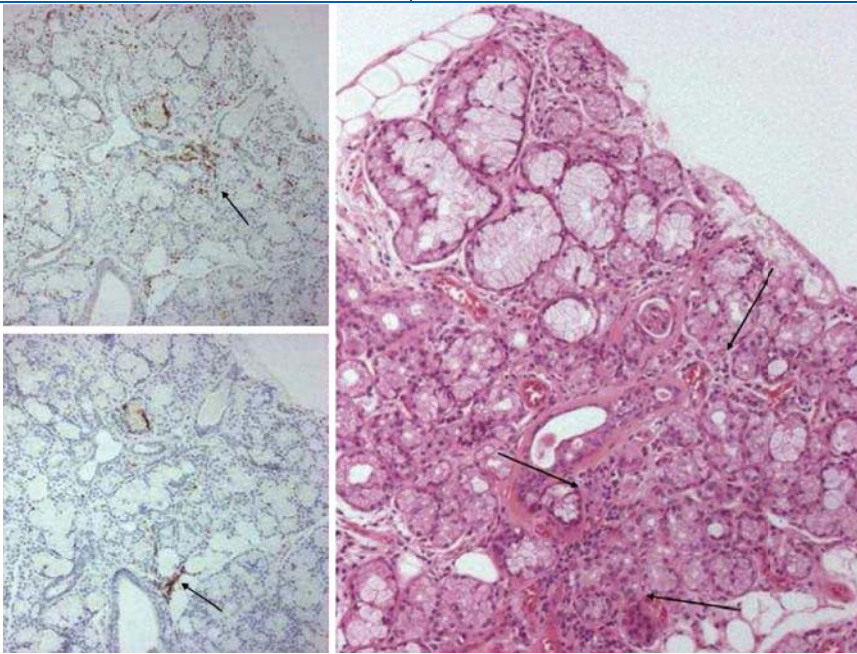
auch bei anderen entzündlichen und neoplastischen Erkrankungen angetroffen werden.

Nachdem zunächst lange Zeit angenommen wurde, dass es sich bei den die Inseln formierenden Zellen um Myoepithelzellen handelt, konnte in zahlreichen Arbeiten der letzten Jahre zweifelsfrei gezeigt werden, dass die den lymphoepithelialen Läsionen zugrunde liegenden Zellinseln von Basalzellen ausgehen [11, 25].

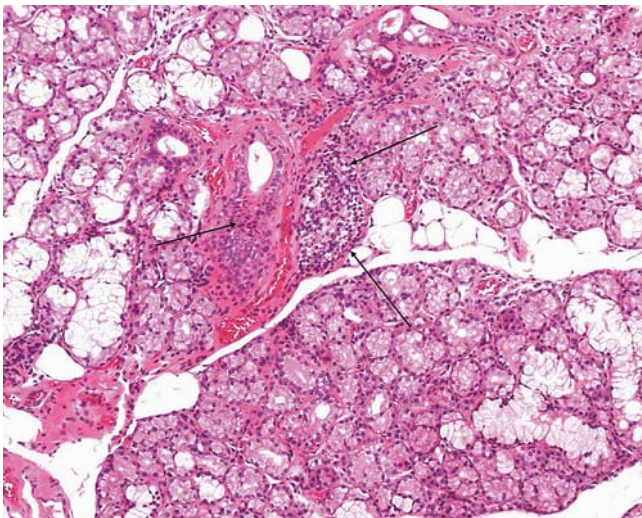
**Tab. 2** Grading-Standard für Lippendrüsensbiopsien nach Chisholm u. Mason [5]

Grad	Lymphozyten pro $4 \text{ mm}^2$ Drüsengewebe
0	Fehlend
1	Geringe Infiltrate
2	Moderate Infiltrate oder $< 1$ Fokus
3	1 Fokus
4	$> 1$ Fokus

*Fokus: Aggregat von 50 oder mehr Lymphozyten und Histiocyten. Ein Fokus-Score von 1 entspricht einem Grad 3 nach Chisholm u. Mason.*



**Abb. 1** ▲ Lippendrüsenbiopsat mit einem gering- bis mäßiggradigen (Grad 2 nach Chisholm und Mason), teils diffusen, teils herdförmigen Entzündungszellinfiltrat (Pfeile). In der Immunhistologie zeigt sich, dass T-Lymphozyten (CD 3, Pfeile, oberes Insert) leicht gegenüber B-Lymphozyten (CD 20, Pfeile, unteres Insert) überwiegen (HE-Färbung und Immunhistologie, Vergr. 100:1)



**Abb. 2** ◀ Lippendrüsenbiopsat mit Darstellung eines periduktalen lymphozytären Fokus (Pfeile), entsprechend einem Grad 3 nach Chisholm und Mason (HE-Färbung, Vergr. 100:1)

### Manifestation an den akzessorischen Speicheldrüsen

Obwohl in den akzessorischen SD die in den großen SD beschriebenen lymphoepithelialen Läsionen nur selten nachweisbar sind, zeigen sie charakteristische Veränderungen im Rahmen des Sjögren-Syndroms.

Chisholm u. Mason [5] formulierten 1968 in einer Studie an 40 Patienten mit Sjögren-Syndrom, RA, anderen Erkrankungen des rheumatologischen Formenkreises sowie 60 postmortalen Kontrollen

einen Graduierungsstandard für die histopathologische Beurteilung von Lippendrüsenbiopsaten. Dabei erfolgt die Beurteilung des lymphozytären Infiltrats entsprechend seiner Dichte (keines, leichtgradig, mäßiggradig) und nach der Ausbildung lymphozytärer Foci (<1 Fokus, 1 Fokus, >1 Fokus). Ein Fokus ist dabei definiert als Aggregat von 50 oder mehr Lymphozyten und Histiozyten, wobei sich die Gesamtbewertung auf 4 mm<sup>2</sup> beurteiltes SD-Gewebe bezieht (■ Tab. 2).

Von 10 Gewebeproben von Patienten mit Sjögren-Syndrom zeigten 9 ein fokales

lymphozytäres Infiltrat wobei 6 mehr als einen Fokus aufwiesen und dementsprechend mit einem Grad 4 beurteilt wurden. Ein Biopsat zeigte dagegen ein moderates Infiltrat bzw. <1 Fokus (Grad 2; ■ Abb. 1). Bei 5 von 10 Patienten mit rheumatoider Arthritis zeigte sich kein lymphozytäres Infiltrat (Grad 0), während ein Patient ein geringes Infiltrat (Grad 1) aufwies. Vier Patienten zeigten einen lymphozytären Fokus (Grad 3; ■ Abb. 2). Demgegenüber konnten in 60 postmortal gewonnenen Lippendrüsenbiopsaten keine Foci nachgewiesen werden, wobei 16 Proben ein mäßiggradiges lymphozytäres Infiltrat aufwiesen.

Diese Ergebnisse wurden in den folgenden Jahren durch mehrere Untersuchungen unterstützt und bestätigt. So konnten z. B. Daniels u. Whitcher 1994 [6] in einer Studie an 618 Patienten einen starken Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer fokalen lymphozytären Sialadenitis der labialen SD mit dem Auftreten einer Keratoconjunctivitis sicca zeigen. Auch für sialographische und szintigraphische Befunde sowie die Inzidenz einer Speicheldrüsenanschwellung bei Patienten mit Sjögren-Syndrom konnte eine Korrelation mit dem histopathologischen Befund des Lippendrüsenbiopsates nachgewiesen werden [10, 24].

1993 ermittelten Vitali et al. [21] in einer prospektiven Multicenterstudie an 210 Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom sowie 154 Patienten mit sekundärem Sjögren-Syndrom eine Sensitivität von 83,5% und eine Spezifität von 81,8% für den histopathologischen Nachweis einer fokalen lymphozytären Sialadenitis mit mindestens einem lymphozytären Fokus pro 4 mm<sup>2</sup> beurteiltes Drüsengewebe, entsprechend einem Grad 3 bzw. 4 nach Chisholm u. Mason (■ Abb. 3). Daraufhin wurde das Vorliegen eines Fokus-Scores  $\geq 1$  als eines von 4 objektiven Kriterien in die von der European Study Group erarbeitete Klassifikation des Sjögren-Syndroms aufgenommen und, wie eingangs erwähnt, im Rahmen der Revision dieser Klassifikationskriterien durch die American-European Consensus Group stärker gewichtet [22].



### Grenzen des Fokus-Scores

An dieser Stelle sei ausdrücklich auf den in der Gradierung der fokalen lymphozytären Sialadenitis nach Chisholm u. Mason enthaltenen Bezug der Veränderungen auf die beurteilte Fläche hingewiesen, ein Bedingung, deren Außerachtlassen eine falsche Gradeinteilung zur Folge haben kann.

Außer beim Sjögren-Syndrom kann sowohl im Rahmen anderer systemischer Erkrankungen (rheumatische Erkrankungen, primäre biliäre Zirrhose, Aids, Myasthenia gravis, Graft-versus-host-disease), die mit einem gehäuftem Auftreten einer autoimmunen Sialadenitis verbunden sind, als auch bei einigen gesunden Personen ein Fokus-Score >1 erhoben werden [7, 13]. Darüber hinaus ist ein Einfluss externer Faktoren wie Nikotinabusus und Medikamenteneinnahme auf die Ausbildung eines fokalen lymphozytären Infiltrats nicht auszuschließen [14, 26]. Auch die Frage, ob die Anwendung des Fokus-Scores bei älteren Patienten aufgrund altersbedingter Veränderungen der SD nur eingeschränkt erfolgen kann [6], wird kontrovers diskutiert [12].

Trotz des langjährigen Einsatzes sowie der zunehmenden Bedeutung des Fokus-Scores als diagnostisches Instrument beim Sjögren-Syndrom erfolgt seine Anwendung häufig uneinheitlich. So mussten in einer 2002 veröffentlichten Studie der Universität Philadelphia die ursprünglich gestellten histopathologischen Diagnosen bei 32 von 60 zur referenzpathologischen Begutachtung eingesandten Lippendrüsenbiopsaten nach Reevaluati-on revidiert werden [23]. Dabei war die Anwendung des Fokus-Scores den Autoren zufolge nur in 2 von 60 Fällen bereits initial erfolgt, was bei einigen Patienten zu einer deutlichen Verzögerung der Diagnosestellung führte.

Darüber hinaus lässt sich einer anderen Untersuchung zufolge die histopathologische Gradierung bei der Beurteilung von Stufenschnitten aus unterschiedlichen Tiefen nur in 40% der Biopsate reproduzieren, wobei die Reproduzierbarkeit bei Grad 2 u. 3 nach Chisholm und Mason am schlechtesten war [1].

Pathologe 2006 · 27:416–421 DOI 10.1007/s00292-006-0869-3  
© Springer Medizin Verlag 2006

A. Dankof · L. Morawietz · E. Feist

### Beurteilung von Lippendrüsenbiopsaten beim Sjögren-Syndrom

#### Zusammenfassung

Die autoimmune Sialadenitis wird am häufigsten im Rahmen eines Sjögren-Syndroms angetroffen, einer systemischen Autoimmunerkrankung, bei der klinisch eine Sicca-Symptomatik mit Entwicklung einer Keratoconjunctivitis sicca sowie einer Xerostomie im Vordergrund steht. Dabei kommt es neben einer Manifestation an den großen Speicheldrüsen (SD), teilweise unter dem Bild lymphoepithelialer Läsionen, auch zu charakteristischen Veränderungen an den kleinen SD. Die histopathologische Diagnostik erfolgt daher annähernd ausschließlich an Biopsaten der labialen SD. Der Nachweis einer fokalen lymphozytären Sialadenitis mit mindestens

einem Aggregat von 50 oder mehr Lymphozyten und Histiocyten bezogen auf 4 mm<sup>2</sup> beurteiltes Speicheldrüsengewebe gilt dabei als positiver histologischer Befund. Dieser allein ist nicht beweisend für das Vorliegen eines Sjögren-Syndroms, stellt jedoch eines von 4 objektiven Kriterien dar, die die Grundlage der Klassifikation des Sjögren-Syndroms nach der American-European Consensus Group bilden.

#### Schlüsselwörter

Autoimmunsialadenitis · Sialadenitis · Sjögren-Syndrom · Lippendrüsenbiopsie

### Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome

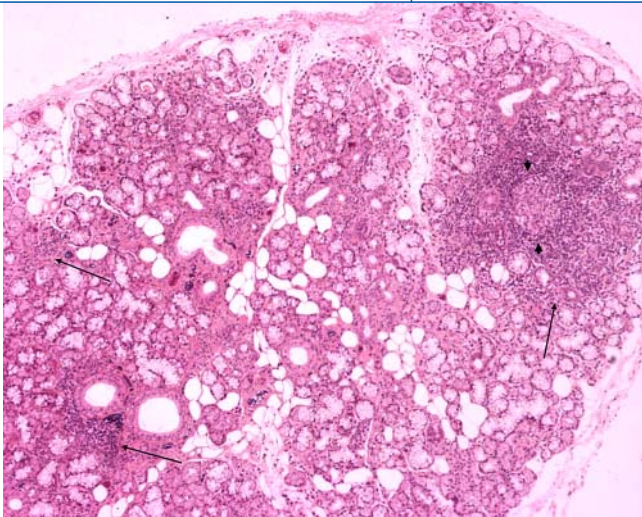
#### Abstract

In the majority of cases, autoimmune sialadenitis is a feature of Sjögren's syndrome. This systemic autoimmune disease is, therefore, clinically characterised by sicca symptoms such as xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. Since autoimmune sialadenitis affects major as well as minor salivary glands, histopathological examination is almost always carried out using labial salivary gland biopsies. A positive histopathological result is determined as a focal lymphocytic sialadenitis with at least one aggregate of 50 or more

lymphocytes and histiocytes per 4 mm<sup>2</sup> of salivary gland tissue. As one out of four objective findings, focus scoring belongs to the classification criteria for Sjögren's syndrome according to the American-European consensus group.

#### Keywords

Autoimmune sialadenitis · Sialadenitis · Sjögren's syndrome · Labial salivary gland biopsy



**Abb. 3** ◀ Lippendrüsensbiopsat mit mehr als einem lymphozytären Fokus (Pfeile) und Ausbildung eines Keimzentrums (Pfeilspitzen), entsprechend einem Grad 4 nach Chisholm und Mason (HE-Färbung, Vergr. 50:1)

### Erweiterungen der histologischen Diagnostik

Die schlechte Reproduzierbarkeit des Fokus-Scores veranlasste Morbini et al. [17] zu einer Studie an 120 Lippendrüsensbiopsaten, die anhand von jeweils 3, im Abstand von 200 µm angefertigten Stufenschnitten untersucht wurden. Dabei zeigte sich eine verbesserte Spezifität des Klassifikationskriteriensets nach Einbeziehung eines aus den Schnittstufen kumulativ ermittelten Fokus-Scores.

1992 untersuchten Bodeutsch et al. [4] in Nijmegen erstmals die diagnostische Wertigkeit des Einsatzes quantitativer immunhistochemischer Kriterien, wobei sie den prozentualen Anteil IgA-, IgM-, IgG-, κ- und λ-Leichtketten-bildender Plasmazellen in Lippendrüsensbiopsaten bestimmten [4]. Ein Anteil IgA-bildender Plasmazellen von <70% erwies sich dabei als bestes immunhistochemisches diagnostisches Kriterium für Lippendrüsensbiopsate von Patienten mit Sjögren-Syndrom, mit einer Sensitivität von 96% und einer Spezifität von 99%. Seither ist die Bestimmung des Prozentsatzes IgA-produzierender Plasmazellen in den Lippendrüsensbiopsaten Teil der Routinediagnostik im Pathologischen Institut der Universität Nijmegen. In einer dort durchgeführten retrospektiven Analyse von 279 zwischen 1988 und 1998 eingegangenen Proben wurde jedoch bei nur 25% der mittels konventioneller und quantitativ-immunhistochemischer Methoden untersuchten Lippendrüsensbiopsate ein konkordantes Ergebnis erzielt [27].

Einen weiteren vielversprechenden Ansatz zur immunhistochemisch unterstützten Diagnostik der Autoimmunsialadenitis im Rahmen des Sjögren-Syndroms konnten wir in einer kürzlich erschienenen Untersuchung aufzeigen. Dabei konnte in Lippendrüsensbiopsaten von Patienten mit Sjögren-Syndrom zunächst eine gewebsspezifische Hochregulation der Proteasomuntereinheit LMP 7 (α5i) auf RNA-Ebene gezeigt werden. Immunhistochemisch gelang es schließlich, die Induktion der LMP 7- (α5i-) Expression innerhalb des Drüsen- und Gangepithels zu bestätigen [8].

### Differenzialdiagnosen

#### Chronische unspezifische Sialadenitis

Eine relativ häufige Erkrankung, die bei seltenem generalisiertem Auftreten eine Xerostomie verursachen kann und damit differenzialdiagnostisch bedacht werden muss, ist die chronische unspezifische Sialadenitis. Die betroffene SD ist dabei meist verhärtet und kann sowohl vergrößert als auch verkleinert imponieren. Histologisch kommt eine Atrophie vor allem der serösen Drüsenendstücke zur Darstellung. Neben einem lymphohistoplasmazellulären Infiltrat tritt später eine ausgeprägte interstitielle Fibrose auf. Das Gangsystem kann narbig stenosiert und abschnittsweise dilatiert sein, während das Gangepithel häufig metaplastisch verändert ist.

Eine Sonderform stellt die chronisch sklerosierende Sialadenitis der Glandula submandibularis, der so genannte Kütt-

ner-Tumor, dar. Hierbei kommt es, in vielen Fällen bei primärer Obstruktion mit Sialolithiasis, letztlich zu einer ausgedehnten Fibrose der Drüse, welche aufgrund des derben Tastbefundes eine Neoplasie vortäuschen kann.

### Lymphome

Die Autoimmunsialadenitis ist im Gegensatz zu anderen Sialadenitiden mit dem gehäuftem Auftreten maligner Lymphome assoziiert, die ganz überwiegend Neoplasien der B-Zell-Reihe darstellen. So entwickeln etwa 6% der Patienten mit Sjögren-Syndrom ein malignes Lymphom, wobei es sich in etwa 85% der Fälle um extranodale Marginalzonen-/MALT-Lymphome handelt. Diese können sich primär in den großen, aber auch in den kleinen SD manifestieren.

In einigen Fällen lassen sich bereits in lymphoepithelialen Läsionen der autoimmunen Sialadenitis B-Zell-Populationen mit monotypischer Immunglobulinleichtenkettenexpression nachweisen, welche oft mit einer Expansion einzelner B-Zell-Klone bei molekularpathologischem Nachweis von IgG-Genumlagerungen einhergehen. Ihre Bewertung im Hinblick auf die eventuelle Entwicklung eines Lymphoms ist allerdings sehr schwierig.

Das Vorliegen flächenhafter monomorpher, lymphozytärer Infiltrate aus zytoplasmareichen Zellen mit nichtatypischen Kernen sowie lymphoepithelialer Komplexe und die Infiltration periglandulären fibroadipösen Gewebes durch monomorphe Zellen sollten jedoch an ein malignes Lymphom denken lassen [20].

### Sarkoidose

Da sich die klinische Symptomatik von Patienten mit Sjögren-Syndrom und solchen mit Sarkoidose häufig ähnelt und in beiden Fällen eine Manifestation an Tränen- und Speicheldrüsen auftreten kann, sollte die Möglichkeit des Vorliegens einer Sarkoidose differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden. Diagnostisch wegweisend ist dabei das Auftreten nichtverkäsender Epitheloidzellgranulome in vielen Organen wie Lymphknoten, Lunge, Milz, Leber und Haut, aber auch in den großen und kleinen SD. Da-

bei kommt der Manifestation der Sarkoidose an der Glandula parotis, die bei zusätzlichem Auftreten einer Uveitis und Fieber als Heerfordt-Syndrom bezeichnet wird, eine Sonderstellung zu [19].

## Fazit für die Praxis

**Die histopathologische Begutachtung von Lippendrüsensbiopsaten bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer Autoimmunsialadenitis im Rahmen eines Sjögren-Syndroms hat durch die Klassifikationskriterien der American-European Consensus Group an Bedeutung gewonnen. Die Grundlage der histologischen Diagnostik bildet der Nachweis einer fokalen lymphozytären Sialadenitis in HE-Stufenschnitten, mit mindestens einem lymphozytären Fokus pro 4 mm<sup>2</sup> beurteiltes Drüsengewebe, entsprechend einem Grad 3 bzw. 4 nach Chisholm u. Mason bzw. einem Fokus-Score  $\geq 1$ . Zur besseren Darstellung von Plasmazellen sollte zusätzlich in jedem Fall eine Giemsa-Färbung des Materials erfolgen.**

**Die Ergänzung der konventionell-morphologischen Diagnostik durch immunhistochemische Untersuchungen (IgA, LMP 7) stellt einen vielversprechenden Ansatz zur Verbesserung von Sensitivität und Spezifität der histopathologischen Diagnostik der Autoimmunsialadenitis im Rahmen des Sjögren-Syndroms dar, ist jedoch bislang nicht als Teil der Routinediagnostik zu betrachten.**

## Korrespondierender Autor

**Dr. A. Dankof**

Institut für Pathologie, Charité Universitätsmedizin  
Schumannstraße 20/21, 10117 Berlin  
anja.dankof@charite.de

**Interessenkonflikt.** Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

## Literatur

- Al-Hashimi I, Wright JM, Cooley CA, Nunn ME (2001) Reproducibility of biopsy grade in Sjogren's syndrome. *J Oral Pathol Med* 30: 408–412
- Berquin K, Mahy P, Weynand B, Reyhler H (2005) Accessory or sublingual salivary gland biopsy to assess systemic disease: a comparative retrospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (Dec 24, Epub ahead of print)
- Biasi D, Mocella S, Caramaschi P et al. (1996) Utility and safety of parotid gland biopsy in Sjogren's syndrome. *Acta Otolaryngol* 116: 896–899
- Bodeutsch C, de Wilde PC, Kater L et al. (1992) Quantitative immunohistologic criteria are superior to the lymphocytic focusscore criterion for the diagnosis of Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 35: 1075–1087
- Chisholm DM, Mason DK (1968) Labial salivary gland biopsy in Sjogren's disease. *J Clin Pathol* 21: 656–660
- Daniels TE, Whitcher JP (1994) Association of patterns of labial salivary gland inflammation with keratoconjunctivitis sicca. Analysis of 618 patients with suspected Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 37: 869–877
- De Wilde PC, Baak JP, van Houwelingen JC et al. (1986) Morphometric study of histological changes in sublabial salivary glands due to aging process. *J Clin Pathol* 39: 406–417
- Egerer T, Martinez-Gamboia L, Dankof A et al. (2006) Tissue-specific up-regulation of the proteasome subunit  $\beta 5i$  (LMP7) in Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum* 54: 1501–1508
- Godwin JT (1952) Benign lymphoepithelial lesion of the parotid gland adenolymphoma, chronic inflammation, lymphoepithelioma, lymphocytic tumor, Mikulicz disease. *Cancer* 5: 1089–1103
- Ianniello A, Ostuni PA, Sfriso P et al. (1994) Usefulness of the labial salivary gland biopsy and new diagnostic criteria for Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 12: 459–460
- Ihrler S, Zietz C, Sendelhofert A et al. (1999) Lymphoepithelial duct lesions in Sjogren-type sialadenitis. *Virchows Arch* 434: 315–323
- Kikuchi M, Inagaki T, Ogawa K et al. (2004) Histopathological investigation of salivary glands in the asymptomatic elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 38: 131–138
- Lindahl G, Hedfors E (1989) Lymphocytic infiltrates and epithelial HLA-DR expression in lip salivary glands in connective tissue disease patients lacking sicca: a prospective study. *Br J Rheumatol* 28: 293–298
- Manthorpe R, Benoni C, Jacobsson L et al. (2000) Lower frequency of focal lip sialadenitis (focus score) in smoking patients. Can tobacco diminish the salivary gland involvement as judged by histological examination and anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies in Sjogren's syndrome? *Ann Rheum Dis* 59: 54–60
- Marx RE, Hartman KS, Rethman KV (1988) A prospective study comparing incisional labial to incisional parotid biopsies in the detection and confirmation of sarcoidosis, Sjogren's disease, sialosis and lymphoma. *J Rheumatol* 15: 621
- McGuirt WF Jr, Whang C, Moreland W (2002) The role of parotid biopsy in the diagnosis of pediatric Sjogren syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128: 1279–1281
- Morbini P, Manzo A, Caporali R et al. (2005) Multilevel examination of minor salivary gland biopsy for Sjogren's syndrome significantly improves diagnostic performance of AECG classification criteria. *Arthritis Res Ther* 7: R343–R348 (Epub 2005 Jan 17)
- Morgan WS, Castleman B (1953) A clinicopathologic study of Mikulicz's disease. *Am J Pathol* 29: 471–503
- Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Garcia-Carrasco M, Font J (2004) Sarcoidosis or Sjogren syndrome? Clues to defining mimicry or coexistence in 59 cases. *Medicine (Baltimore)* 83: 85–95
- Tiemann M, Teymoortash A, Herbst H (2004) Lymphome der Kopfspeicheldrüsen. *Pathologe* 25: 63–72
- Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM et al. (1993) Preliminary criteria for the classification of Sjogren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 36: 340–347
- Vitali C, Bombardieri S, Johnson R (2002) Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 61: 554–558
- Vivino FB, Gala I, Hermann GA (2002) Change in final diagnosis on second evaluation of labial minor salivary gland biopsies. *J Rheumatol* 29: 938–944
- Wise CM, Woodruff RD (1993) Minor salivary gland biopsies in patients investigated for primary Sjogren's syndrome. A review of 187 patients. *J Rheumatol* 20: 1515–1518
- Yoshihara T, Morita M, Ishii T (1995) Ultrastructure and three-dimensional imaging of epimyoepithelial islands in benign lymphoepithelial lesions. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 252: 106–111
- Zandbelt MM, van den Hoogen FH, de Wilde PC et al. (2001) Reversibility of histological and immunohistological abnormalities in sublabial salivary gland biopsy specimens following treatment with corticosteroids in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 60: 511–513
- Zandbelt MM, Wentink JR, de Wilde PC et al. (2002) The synergistic value of focus score and IgA% score of sublabial salivary gland biopsy for the accuracy of the diagnosis of Sjogren's syndrome: a 10-year comparison. *Rheumatology (Oxford)* 41: 819–823