Pathologie 2014 · 35:173–176
DOI 10.1007/s00292-013-1849-z
Online publiziert: 14. März 2014
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Schwerpunktherausgeber

S. Ihrler, München
A. Agaimy, Erlangen

T. Schaller¹ · B. Märkl¹ · F.X. Brunner² · R. Brill³ · C. Oetzel⁴ · H. Arnholdt¹ · S. Ihrler⁵

¹ Institut für Pathologie, Klinikum Augsburg

² Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Klinikum Augsburg

³ Institut für diagnostische Radiologie und Neuroradiologie, Klinikum Augsburg

⁴ Onkologische Praxis an der Wertach, Bobingen

⁵ Labor für Dermatohistologie und Oralpathologie, München

Fallbericht einer granulomatös-nekrotisierenden Sialadenitis

Rarität einer Erstmanifestation in der Glandula submandibularis

Falldarstellung

Anamnese

Wir berichten über einen 43-jährigen Patienten, der sich mit einer progredienten schmerzhaften Schwellung im rechten Unterkieferbereich in der HNO-Klinik vorstellte. Zwei Jahre zuvor war der Patient wegen unspezifischer Hypästhesien in der rechten Gesichtshälfte und rezidivierenden Zephalgien sowie Nebenhöhlenbeschwerden vorstellig geworden. Bei der damals durchgeführten bilateralen Siebbein- und Kieferhöhlenoperation ergab sich histologisch der Befund einer unspezifischen lymphoplasmazellulären Entzündungsreaktion, auch rückblickend ohne Nachweis von Granulomen, Nekro-

sen oder einer vermehrten Eosinophilie (■ Abb. 1).

Diagnostik

Klinischer Befund und bildgebende Diagnostik

Klinisch fiel eine derbe, verschiebliche und druckdolente Schwellung rechts submandibulär auf. Die Caruncula sublingualis war enoral unauffällig. Sonographisch zeigte sich eine weitgehend auf die rechte Glandula submandibularis begrenzte Schwellung mit inhomogener Echogenität. Die Speicheldrüse war auf 3,5:2 cm vergrößert mit geringer entzündlicher Umgebungsreaktion. Es ergab sich kein Anhalt für Konkreme im Ausfüh-

rungsgang oder für einen Abszess. In der Umgebung fanden sich mäßig vergrößerte Lymphknoten. Laborchemisch waren eine Erhöhung des CRP-Werts (C-reaktives Protein) auf 4,84 mg/dl (Referenzbereich 0–0,50 mg/dl) sowie eine minimale Erhöhung der Leukozyten auf 10,3/nl (Referenzbereich 3,0–10,0/nl) auffällig.

Eine probatorische antibiotische Therapie mit Clindamycin 600 mg p. o. und analgetische Bedarfsmedikation wurden begonnen, worunter sich der Befund jedoch nicht besserte.

Im Verlauf zeigte sich in der Computertomographie jetzt auch eine geringere Schwellung der linken Glandula submandibularis (■ Abb. 2). Aufgrund der fehlenden klinischen Besserung und zur Dia-

Abb. 1 ◀ **a** HE-Färbung, Übersicht. Nasennebenhöhlenschleimhaut mit polypöser lymphoplasmazellulär dominierter Sinusitis ohne Eosinophilie oder Granulomnachweis. **b** und **c** jeweils stärkere Vergrößerungen von **a** (40- bzw. 200-fach)

gnosesicherung wurde eine Submandibulektomie rechts durchgeführt.

Histologie

Histologisch ist eine ausgeprägte, das Parenchym der Speicheldrüse fast vollständig destruierende Entzündungsreaktion zu sehen, die teils auch die Drüsenkapsel überschreitet (■ Abb. 3a). In einer immunhistochemischen Reaktion mit dem Epithelmarker KL1 sind nur noch spärliche Reste von Drüsenparenchym zu erkennen (■ Abb. 3). Es liegt ein gemischtes Entzündungsinfiltrat vor, das aus Lymphozyten, einigen Plasmazellen, insbesondere aber zahlreichen eosinophilen und neutrophilen Granulozyten besteht, welche auch kleine Abszesse bilden. Daneben finden sich unscharf begrenzte „basophile“ Granulome mit umgebendem palisadenartigem Randwall aus Histiozyten und zentralen Kollagenmikronekrosen (■ Abb. 3). Einige der größeren Blutgefäße zeigen eindeutig eine transmurale Vaskulitis (■ Abb. 3c). Besonders auffällig sind zahlreiche mehrkernige Riesenzellen – sowohl vom Touton- als auch vom Fremdkörpertyp, ohne polarisationsoptisch doppelbrechendes Fremdmaterial (■ Abb. 3b).

Therapie und Verlauf

Die weitere klinisch-serologische Diagnostik bestätigte die Diagnose einer granulomatösen Polyangiitis (Morbus Wegener) mit ungewöhnlichem Ort der Erstmanifestation. Im Serum konnten hohe c-ANCA-Werte (Anti-Neutrophilenzitoplasmatische Antikörper) bis 1:320 (Referenzbereich 1:<10) und Proteinase-3-Antikörper bis 150 (Referenzbereich <2,5 U/ml) nachgewiesen werden. Diese Antikörper gelten als pathognomonisch für die granulomatöse Polyangiitis, sind allerdings nur zusammen mit der Biopsie als beweisend anzusehen.

Die Beschwerdesymptomatik des Patienten besserte sich unter Prednisolon (initial 30 mg) und Methotrexat (zu Beginn 15 mg p. o.) deutlich. Die Schwellung der linken Glandula submandibularis ging etwas zurück, eine Manifestation in anderen Organen wie Lunge oder Nieren wurde in der weiterführenden klini-

Pathologe 2014 · 35:173–176 DOI 10.1007/s00292-013-1849-z
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

T. Schaller · B. Märkl · F.X. Brunner · R. Brill · C. Oetzel · H. Arnholdt · S. Ihrler Fallbericht einer granulomatös-nekrotisierenden Sialadenitis. Rarität einer Erstmanifestation in der Glandula submandibularis

Zusammenfassung

In diesem Artikel wird über den Fall eines 43-jährigen Mannes mit rezidivierender schmerzhafter Schwellung der Glandula submandibularis rechts berichtet. Eine Submandibulektomie wurde durchgeführt. Histopathologisch zeigte sich eine ausgeprägte granulomatöse und das Parenchym stark destruierende Entzündungsreaktion. Das entzündliche Infiltrat bestand aus Abszessen mit neutrophilen und eosinophilen Granulozyten und unscharf begrenzten Granulomen mit Riesenzellen. In einigen Blutgefäßen war eine Vaskulitis zu sehen. Einschließlich weiterer klinischer und serologischer Untersuchungen mit starker Erhöhung von c-ANCA-Werten und Anti-Proteinase-3-Antikörpern wurde abschließend die Diagnose einer ungewöhn-

lich limitierten granulomatösen Polyangiitis (Morbus Wegener) mit isoliertem Befall beider Submandibulardrüsen gestellt. Eine derartige Manifestation der Erkrankung ist ausgesprochen selten und wurde in der Literatur bislang ausschließlich in Form von Einzelfallberichten beschrieben. Die sichere Etablierung der Diagnose ist aufgrund des Fehlens des ansonsten typischen Befalls des respiratorischen ggf. auch der Nieren schwierig. In jedem Fall ist hier neben der Histologie das Einbeziehen aller klinischen Befunde obligat.

Schlüsselwörter

Granulomatöse Polyangiitis · Morbus Wegener · Speicheldrüsen · c-ANCA-Werte · Anti-Proteinase-3-Antikörper

Case report of granulomatous necrotizing sialadenitis. Rarity of first manifestation in submandibular gland

Abstract

This article presents the case of a 43-year-old male patient with recurrent painful swelling of the right submandibular gland. Submandibulectomy was performed. Histological investigations showed an intense granulomatous inflammation with severe destruction of the parenchyma. The inflammatory infiltrate consisted of abscesses with neutrophilic and eosinophilic granulocytes and ill-defined granulomas with multinucleated giant cells. Some of the blood vessels showed evidence of vasculitis. After further clinical and serological investigations with highly elevated levels of cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies (c-ANCA) and antiproteinase-3 antibodies, a rare limited disease of granulo-

matous polyangiitis (Wegener granulomatosis) was finally diagnosed. Such a manifestation of the disease is exceedingly rare; therefore, only single case reports have so far been described. The certain establishment of the diagnosis seems to be challenging because of the lack of involvement of the respiratory tract and the kidneys. In this case a histological assessment and clinical findings are mandatory for the correct diagnosis.

Keywords

Granulomatous polyangiitis · Wegener's granulomatosis · Salivary glands · c-ANCA · Cytoplasmic antiproteinase 3, human

schen Diagnostik bislang nicht nachgewiesen.

Achtzehn Monate nach Diagnosestellung ist der Patient bzgl. der granulomatösen Polyangiitis beschwerdefrei, eine andere Organmanifestation außerhalb der Speicheldrüsen zeigte sich weiterhin nicht.

Die Erkrankung wurde als „limited disease“ eingestuft.

Diskussion

Bei der granulomatösen Polyangiitis (Morbus Wegener) handelt es sich um eine meist systemische Autoimmunerkrankung, häufig mit vaskulitischer Beteiligung kleiner und mittlerer Blutgefäße und gemischter, partiell granulomatöser und meist nekrotisierender Entzündung, wobei ihre Ätiologie weitgehend unbekannt ist. Die Erkrankung ist mit einer Inzidenz von 3–5/100.000 relativ selten. Bei den meisten Patienten treten Sympto-

Abb. 2 ▲ Transversale Computertomographie mit rechtsbetonter Schwellung beider Glandulae submandibulares und mäßige Schwellung umgebender Lymphknoten

me im oberen Respirationstrakt (Nasennebenhöhlen, Nase und Ohr) wie Ulzerationen der Schleimhaut, teils mit blutiger oder putrider Sekretion aus der Nase auf. Bei Befall des unteren Respirationstrakts zeigen sich im Thoraxröntgen oft knotige oder diffuse Infiltrate, manchmal mit Kavernenbildung. Sehr häufig ist bei disseminiertem Verlauf eine Beteiligung der Nieren zu finden, was durch die Analyse des Urinsediments überprüft werden muss. Eher selten betroffen sind Organe wie Haut, ZNS, Augen, Herz und Gastrointestinaltrakt.

Ein Befall der großen Speicheldrüsen ist in mehreren Einzelfallberichten beschrieben, dabei häufiger die Glandu-

la parotis als die Glandula submandibularis [6, 7]. Über den isolierten Befall der Glandula submandibularis als Erstmanifestation einer granulomatösen Polyangiitis gibt es nur wenige Einzelfallberichte [4, 9]. In einer Metaanalyse mit 42 Patienten untersuchten Green et al. [5] die Mitbeteiligung der Speicheldrüsen, insbesondere der Glandula parotis bei der granulomatösen Polyangiitis. Diese ist nur bei etwa 1–4% der Patienten mit dieser Erkrankung zu finden. Lediglich bei 3 Fällen war ein isolierter Befall der Parotis zu finden, bei allen anderen Fällen lag eine Beteiligung anderer Organsysteme vor.

Einige Autoren berichten vom speziellen Subtyp der limitierten granulomatösen Polyangiitis (limitierte Wegener-Granulomatose, LWG), die sich insbesondere im Kopf-Hals-Bereich manifestiert, ohne eine Mitbeteiligung von Lunge oder Niere zu zeigen und dabei offenbar mit einem wesentlich günstigeren Verlauf assoziiert zu sein scheint [1, 2].

In einem Einzelfallbericht von Garcia-Porrúa et al. [4] wird ein Patient mit einem isolierten Befall einer Glandula submandibularis als Erstmanifestation einer granulomatösen Polyangiitis beschrieben, der ein Jahr später ohne medikamentöse Therapie beschwerdefrei war.

Auch in unserem Fall eines 43-jährigen Patienten liegt ein Limited-disease-Stadium vor – mit ausschließlich bewiesenem Befall der Glandulae submandibu-

lares. Allerdings ist zu spekulieren, dass ein Zusammenhang mit der Nasennebenhöhlenproblematik des Patienten vor 2 Jahren mit der jetzt nachgewiesenen Erkrankung besteht. Die entzündlichen Veränderungen waren in den Nasennebenhöhlen eher mäßig ausgeprägt, eine Vaskulitis, Granulome, Nekrosen oder Riesenzellen waren aber nicht zu finden. Allerdings ist die Histologie aus Nasennebenhöhlen bei der granulomatösen Polyangiitis (Morbus Wegener) recht häufig negativ bzw. weist lediglich Zeichen einer unspezifischen chronischen Entzündung auf.

Nach etwa 1,5 Jahren ist der Patient nahezu beschwerdefrei und zeigte bisher keine weiteren Organmanifestationen.

Differenzialdiagnostisch muss im vorliegenden Fall auch an andere granulomatöse Entzündungen gedacht werden: Infektionen (Tuberkulose, Toxoplasmose, Katzenkratzkrankheit, Pilze) oder nicht-infektiöse granulomatöse Entzündungen wie Sarkoidose oder rheumatoide Arthritis, andere Vaskulitiden wie Morbus Horton oder eine sog. xanthogranulomatöse Sialadenitis bei Speichelextravasation oder aber auch in seltenen Fällen im Rahmen einer Tumornekrose [8]. Auch eine granulomatöse Komponente eines malignen Lymphoms wäre grundsätzlich denkbar. Die aufgezählten Erkrankungen zeigen zumeist ein distinktes histomorphologisches Erscheinungsbild beispielsweise mit verkäsenden Nekrosen bzw.

Hier steht eine Anzeige.

Abb. 3 **a** Übersichtsaufnahme, HE-Färbung, komplette Destruktion des Speicheldrüsenparenchyms mit **b** (HE-Färbung, Vergrößerung 400-fach) dichtem gemischtzelligem Entzündungsinfiltrat aus Lymphozyten, Plasmazellen, segmentkernigen und eosinophilen Granulozyten, daneben zahlreiche mehrkernige Touton- und Fremdkörperriesenzellen. **c** HE-Färbung, Vergrößerung 100-fach, deutliche Vaskulitis mit Lumenobliteration. **d** HE-Färbung, Vergrößerung 100-fach, basophile Granulome mit Nekrosen

konfluierenden Granulomen bei Tuberkulose oder Sarkoidose. Eine besondere Rolle spielt sicherlich auch der histologische, immunhistochemische oder molekularbiologische Erregernachweis. Die xanthogranulomatöse Sialadenitis kommt meist in der unmittelbaren Nachbarschaft von Tumoren vor oder kann einen solchen imitieren. Hier ist ebenfalls ein dichtes gemischtzelliges entzündliches Infiltrat zu finden, dem zahlreiche Schaumzellmakrophagen und auch Fibroblastenproliferate untergemischt sind. Im Gegensatz zur granulomatösen Polyangiitis sind Granulome mit zentralen Nekrosen, eine Vaskulitis oder Riesenzellen eher nicht zu finden [3].

Fazit für die Praxis

- Ein Befall der großen Speicheldrüsen durch eine granulomatöse Polyangiitis (Morbus Wegener) kommt vor, in seltenen Fällen auch als erste und einzige Manifestation.
- Bei einer granulomatösen Entzündung mit Nekrosen und zahlreichen Riesenzellen ist die laborchemische Überprüfung der cANCA-Werte und

Anti-Proteinase-3-Antikörper angezeigt.

- Die Diagnose ist oftmals deswegen schwierig, weil der Befall von Speicheldrüsen durch die granulomatöse Polyangiitis selten ist und an diese Differenzialdiagnose häufig nicht gedacht wird.
- Bei Vorhandensein einer Vaskulitis und zusätzlicher Granulombildung muss die granulomatöse Polyangiitis als Differenzialdiagnose in Betracht gezogen werden.

Korrespondenzadresse

Dr. T. Schaller
Institut für Pathologie,
Klinikum Augsburg
Stenglinstr. 2, 86156 Augsburg
tina.schaller@
klinikum-augsburg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T. Schaller, B. Märkl, F.X. Brunner, R. Brill, C. Oetzel, H. Arnholdt, S. Ihrler geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Ahmad I, Lee W, Nagendran V et al (2000) Localized Wegener's granulomatosis in otolaryngology: a review of six cases. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 62:149–155
- Boudes P (1990) Purely granulomatous Wegener's granulomatosis: a new concept for an old disease. *Semin Arthritis Rheum* 19:365–370
- Cocco AE, MacLennan GT, Lavertu P et al (2005) Xanthogranulomatous sialadenitis: a case report and literature review. *Ear Nose Throat J* 84:369–370, 374
- Garcia-Porrúa C, Amor-Dorado JC, Gonzalez-Gay MA (2001) Unilateral submandibular swelling as unique presentation of Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 40:953–954
- Green I, Szyper-Kravitz M, Shoenfeld Y (2013) Parotitis as the presenting symptom of Wegener's granulomatosis: case report and meta-analysis. *Isr Med Assoc J* 15:188–192
- Jones GL, Lukaris AD, Prabhu HV et al (2005) Wegener's granulomatosis mimicking a parotid abscess. *J Laryngol Otol* 119:746–749
- Kenis I, Zahavi T, Korzets Z (2013) Parotid gland involvement as initial presentation of Wegener's granulomatosis: a diagnostic pitfall. *Isr Med Assoc J* 15:186–187
- Rössle M, Winter W, Ihrler S (2005) A rare cause of subacute parotitis. The pathogenetic role of crystals from an infarcted Whartin's tumour? *HNO* 53:969–972
- Vanhuuwaert BG, Roskams TA, Vanneste SB et al (1993) Salivary gland involvement as initial presentation of Wegener's disease. *Postgrad Med J* 69:643–645