

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin
[Direktor: Prof. Dr. R. Rössle].)

Rezidiviertes Rhabdomyom des linken Stimmbandes.

Von

Dr. LaManna, Catania.

Mit 3 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 25. September 1936.)

Wir haben in einer früheren Arbeit dargetan (1935), daß die Rhabdomyome eigenartige Geschwülste sind, die die verschiedensten Ausgangsstellen haben können und die manchmal, wegen ihrer atypischen Zellbilder, große diagnostische Schwierigkeiten bereiten können. Wenn wir von Niere und Herz absehen, bei denen die Rhabdomyome eine besondere Stellung einnehmen, treffen wir diese Geschwülste am häufigsten in der Skeletmuskulatur des Körpers an; der Häufigkeit nach folgen, wie gesagt, an sich seltene andere Ursprungsstellen: Zunge, Uterus, Hoden, Harnblase, Scheide, Orbita, Speiseröhre, Eierstock, Brustdrüse, Nasenwurzel, Hinterhauptbein, Unterkiefergegend, Mediastinum, Kehlkopf, Haut, Kleinhirnbrückenwinkel usw. Meist sind diese Tumoren gutartig, sie können aber auch einen bösartigen Verlauf nehmen, weil sie einmal zuweilen rezidivieren oder das anliegende normale Gewebe angreifend durchsetzen oder auch, weil sie metastasieren können. Die Lokalisation am Kehlkopf bzw. an den Stimmbändern gehört zu den seltensten, und merkwürdigerweise sind hier die Rhabdomyome — wie aus der neuerlich veröffentlichten Statistik *Bobbios* ersichtlich ist — oft (unter 8 Fällen 5mal) mit krebsiger Wucherung des das Myom selbst überkleidenden Epithels vergesellschaftet. Bei diesen Stimmbändermyomen ist aber nicht — mit Ausnahme vom *Husslschen* Fall — die wahre Natur bestimmt worden; es handelte sich meist um Myoblastome, die den zu der ersten Gruppe der *Abrikossoffschen* Einteilung gehörenden *Myoblastomyomen* ähnlich waren: kleine Tumoren mit runden oder länglichen, $20-25\mu$ großen, in syncytialen Bündeln angeordneten Zellen, deren Protoplasma fein granuliert war bei fehlender Querstreifung. *Hussl* beschreibt seinen Tumor als eine kleine, gutartige Mischgeschwulst, und zwar als ein Rhabdomyofibrom, bei dem der muskuläre Bestandteil hoch differenziert war — mit Querstreifung, Sarkolemmahüllen usw. — und der aus einem stecknadelkopfgroßen, rötlichen, sowohl makro- wie mikroskopisch gut umschriebenen Knötchen bestand. Meines Wissens sind reine Rhabdomyome der Stimmbänder noch nicht

beschrieben worden; deshalb soll unsere Beobachtung mitgeteilt werden. Das Material bekam ich durch die Liebenswürdigkeit von Herrn Prof. *Rössle*. Für die Überlassung der Krankengeschichte danke ich Herrn Prof. *v. Eicken* verbindlich.

Der Patient ist ein 57jähriger Professor. Er hat vor 7 Jahren angeblich Gewebestückchen ausgehustet, die sich als Sarkom erwiesen haben sollen. Genauere histologische Angaben hierüber liegen nicht vor. Am 2. 7. 29 wird er in die

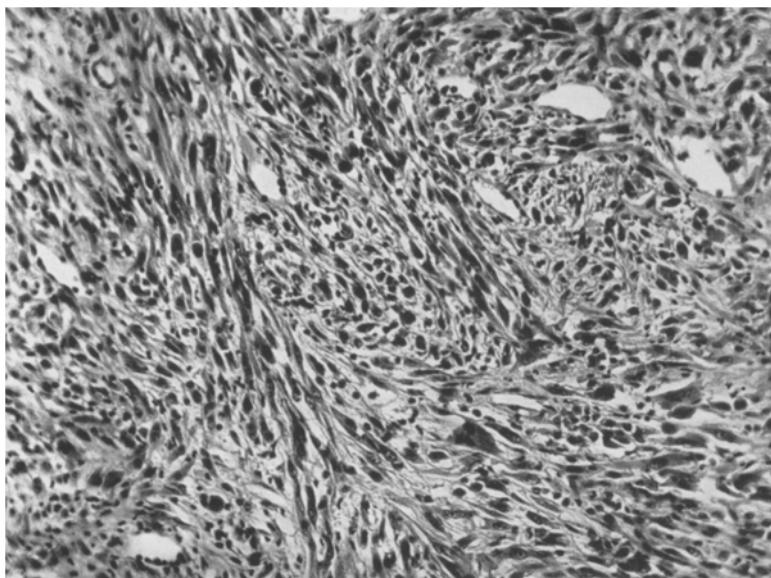


Abb. 1. Rhabdomyom des linken Stimmbandes. Bündelförmige Anordnung der Myoblasten. Unten rechts einige Riesenzellen. 250fach vergr.

Hals-Nasen-Ohrenklinik der Charité eingeliefert und operiert. Nach Fensterresektion des Schildknorpels wird ein erbsengroßer Tumor des linken Stimmbandes entfernt. Radiumeinlage, die 7 Tage liegenbleibt. 2 Tage danach wird er als gebessert entlassen. Unsere histologische Untersuchung dieses uns jetzt von Herrn Prof. *v. Eicken* überlassenen Gewebsteils ergibt:

Die Neubildung (Abb. 1) besteht aus Zellen, die sowohl in der Form als auch in der Größe unregelmäßig sind. Einige sind rundlich, $10-40 \mu$ groß, ihr Cytoplasma intensiv eosinophil, die Kerne hyperchromatisch. Die meisten sind aber länglich, in mehr oder weniger dicken Bündeln angeordnet, die sich mit anderen verflechten, um ein unregelmäßiges Netz zu bilden, in dessen Maschen quergeschnittene Bündel liegen. Das Cytoplasma ist manchmal scharf begrenzt; dann wieder ist es unmöglich, die Zellen abzugrenzen, weil aus dem Zellkörper — besonders an den Polen — Ausläufer entspringen, die sich mit anderen Cytoplasmafortsätzen verschmelzen, um ein Syncytium zu bilden. Im Cytoplasma finden sich zuweilen rundliche Vakuolen, die den Zellen ein schwammiges Aussehen geben; man kann auch feine Körnchen sehen, die denen bei der trüben Schwellung in den Parenchymzellen ähnlich sind. Seltener wird das Cytoplasma von homogenen, intensiv gefärbten,

geschlängelten Fibrillen durchlaufen, die niemals die Zellgrenzen überschreiten und die sehr selten als punktförmige, ausgerichtet liegende, gleich große Teilchen angeordnet sind; dieses Aussehen der Fibrillen erinnert an die quergestreiften Myofibrillen. Andere Zeichen der Querstreifung können — wiewohl sehr selten — mit Hilfe der von uns in der oben erwähnten, früher beschriebenen Färbemethode im Zellkörper selbst — wie die Abb. 2 zeigt — dargestellt werden. Bei *v. Gieson*-Präparaten färbt sich das Cytoplasma deutlich gelb. Die Kerne sind atypisch, hyperchromatisch, in jeder Zelle 1—3 an der Zahl; Teilungsfiguren ziemlich häufig, atypisch. Unregelmäßig zerstreut finden sich rundliche, längliche, unregelmäßige, 40—60 μ große Riesenzellen, deren Cytoplasma manchmal feine Körnchen oder

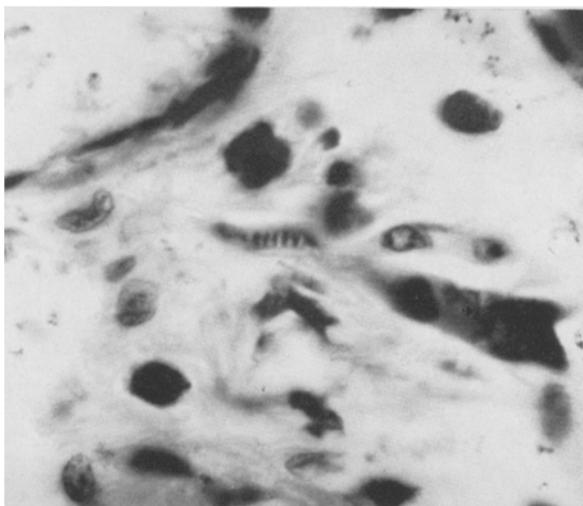


Abb. 2. Dasselbe wie Abb. 1. In der Mitte eine deutlich quergestreifte Zelle. Immers. 900fach vergrößert.

Vakuolen enthält; die Zahl der zentral oder parazentral gelegenen Kerne beträgt 3—10. In keinem Gesichtsfeld sind Reste von normalem Gewebe zu sehen. Das Stroma ist spärlich, die präkollagenen Fasern ziemlich reichlich, sie bilden ein mehr oder weniger dichtes Netz, dessen größere Äste nach derselben Richtung orientiert sind wie die Zellbündel selbst. Die fuchsinophilen Fasern sind dagegen sehr spärlich.

14 Tage vor der zweiten Wiederaufnahme wurde der Kranke zunehmend heiser, der Hals schwoll an, zeitweise Atemnot, erhöhte Temperatur; bei der Aufnahme (23. 2. 36): stark geschwollener Hals; aus einer kleinen Fistel entleert sich etwas Sekret. Wegen der stärkeren Atemnot infolge der Kehlkopfanschwellung bei gleichzeitigen Nekrosen an der vorderen Commissur wird eine untere Tracheotomie ausgeführt; danach ist die Atmung frei. Die Kehlkopflichtung ist mit schmierigen Massen ausgefüllt. Am 12. 3. 1936 werden durch einen Hautschnitt Teile des Kehlkopfskeletes freigelegt, wobei sich größere nekrotische Massen unter dem abgehobenen Perichondrium finden, die mit scharfem Löffel entfernt werden. Danach längeres Krankenlager mit Herzinsuffizienzerscheinungen, die sich auf Behandlung bessern. Die zunächst starke Sekretion aus der Wunde lässt allmählich nach; am 2. Mai ist die Fistel geschlossen, am 15. Mai ist nach vorheriger Kanülen-

entfernung die Tracheotomiewunde geschlossen. Am 21. Mai wird der Patient gebessert entlassen. Es besteht Atemnot bei leichten Anstrengungen bei bestehender Herzerweiterung, deshalb Kur in Bad Nauheim, während der sich ein Absceß der linken Kehlkopfvorderfläche bildet, der nach einiger Zeit aufbricht und Eiter entleert. Bei einer späteren Nachuntersuchung durch Prof. *v. Eicken* ergibt der Spiegelbefund folgendes: Zwischen den beiden Stimmbändern hängt vorn eine lippige Masse herein, die den Stimmbandschlüß erschwert. Abtragung dieser Geschwulst mit der Schlinge, wonach die Stimme entschieden klarer wird. Histologische Untersuchung: Der Geschwulstaufbau (Abb. 3) ist so verändert, daß es nicht nur schwierig ist, die myoblastische Natur des Gewächses zu erkennen, sondern

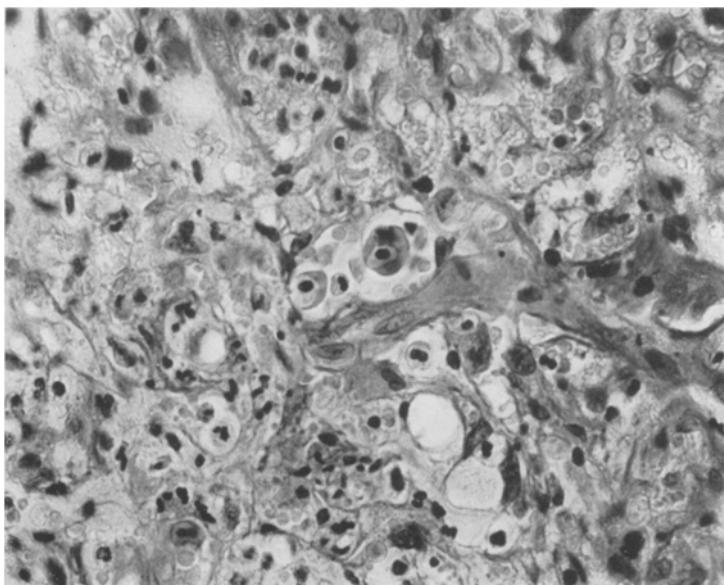


Abb. 3. Rezidiv eines Rhabdomyoms des linken Stimmbandes. Unregelmäßig zerstreut noch erkennbare Myoblasten; zum Teil kernlos, zum Teil mit verändertem Kern. 450fach vergrößert.

auch, daß es fast unmöglich erscheint, einen analogen Aufbau zu dem vor 7 Jahren entfernten Tumor festzustellen. Es liegt nirgendwo mehr eine Wucherung von spindeligen, in Bündeln angeordneten Zellen vor, sondern eine ziemlich gleichmäßig aufgebaute Neubildung, in der man hauptsächlich zwei Zelltypen unterscheiden kann. Vorherrschend sind Zellen von rundlichem oder ovalem, sarkomatösem Aussehen, sehr oft zu einem Symplasma verschmolzen. Dieses ist meist nicht homogen; es enthält vielmehr Vakuolen oder sehr feine homogene, gut färbbare, unregelmäßig verlaufende und manchmal sogar ein feines intracelluläres Netz bildende Fibrillen. An anderen Stellen wandelt sich das Symplasma in gequollene, hyaline, feine Stränge um, oder auch es erscheint so ausgefranst und zersplittert, daß die Kerne nur von zarten cytoplasmatischen Bälkchen gehalten werden. Die Kerne sind von verschiedener Form und Größe: die kleinen sind länglich bis rundlich, hyperchromatisch, grob strukturiert; die größeren auch rundlich oder spindelig, sie sind aber klar und das Chromatin ist als ein sehr zartes Netz eingelagert. In den hellen Kernen sind 1—2 Nukleolen für jeden Kern zu

sehen, was in den grob aufgebauten Kernen nicht der Fall ist. Kernteilungsfiguren sind nicht selten. Ganz vereinzelt sind die Zellen in feinen Bündeln angeordnet. In *v. Gieson*-Präparaten färbt sich das Symplasma gelb. In dem zweiten Zelltyp erkennt man leichter die muskuläre Natur der Zellen; das Cytoplasma ist deutlich eosinophil, in *v. Gieson*-Präparaten gelb; vom Zelleib gehen manchmal Ausläufer ab, die seltener in das Symplasma des ersten Zelltyps übergehen. Die Kerne sind unregelmäßig, fast immer hyperchromatisch, pyknotisch, häufig zerstückelt, so daß man oft im Zelleib grobe Kernreste findet. Das Cytoplasma ist sehr oft rundlich, schlecht gefärbt, kernfrei. Die Zellen dieser zweiten Gruppe sind unregelmäßig mit denen der ersten Gruppe gemischt und manchmal bilden sie ungeordnete Ansammlungen. Das Stroma ist sehr spärlich, die fuchsinophilen Fibrillen wellenförmig, zart, sehr spärlich, in feinen Bündeln angeordnet. Die Blutgefäße sind zahlreich, unregelmäßig geformt, vollkommen von Tumor umzingelt, leer. Die Geschwulstoberfläche istnekrotisch, zerfallen, von Leukocyten und veränderten Erythrocyten durchsetzt. Polymorphe Leukocyten finden sich viel und unregelmäßig zerstreut innerhalb des Tumors selbst. An einer Stelle zeigt das noch gut erhaltene Epithel Unruheerscheinungen, die ihren Ausdruck in Form- und Teilungsunregelmäßigkeiten finden, ohne daß jedoch die Vermutung auf Bösartigkeit berechtigt wäre.

Die Atypie und Entdifferenzierung der Zellen sind in diesem Fall so stark, daß die richtige diagnostische Beurteilung sehr erschwert wird. Durch Anwendung der üblichen Färbemethoden konnte man bei der ersten Excision Zellmerkmale hervorheben (zellärer Polymorphismus, bündelförmige Anordnung der spindeligen Zellen, gelbe Färbung des Cytoplasmas in *v. Gieson*-Präparaten, Anwesenheit von Fibrillen im Zelleib usw.), die die Annahme eines Myoblastoms wahrscheinlich machen, ohne daß man völlige Sicherheit gewinnen konnte, weil die Querstreifung nicht dargestellt werden konnte. Erst durch Anwendung der eigenen Färbemethode wurde es nachträglich (7 Jahre nach der Excision) möglich, die sichere Diagnose Rhabdomyom zu stellen. Das Auffinden der Querstreifung war dabei sehr mühsam, und das bestätigt nochmal meinen früher geäußerten Schluß, daß die spindeligen Myoblasten stark entdifferenzierte Muskelzellen sind, die fast alle Merkmale der quergestreiften Muskulatur verloren haben. Die Schwierigkeit war bei diesem Fall noch dadurch vermehrt, daß sich das Cytoplasma schlecht färbte; entweder es entfärbte sich sofort oder das Hämatoxylin blieb in grober Form auf dem Zelleib haften, ebenso wie ich es bei der gleichen Färbung bei toxischer Entartung an Parenchymzellen beobachtet habe. Ich vermute, daß die schlechte Färbbarkeit auf toxische Schädigungen der Myoblasten oder auch auf eine fortgeschrittene Entdifferenzierung zurückzuführen ist. Da die spindeligen Myoblasten schwierig zu identifizieren sind, haben mehrere frühere Untersucher verschiedenartige Metaplasien angenommen. Man vermutete z. B., daß sich die quergestreiften Muskelfasern in glatte umwandeln können oder umgekehrt, oder auch, daß die quergestreiften Muskelfasern möglicherweise aus spindeligen Bindegewebzellen entstehen. Die Lösung dieser Frage ist uns nur deshalb möglich gewesen, weil wir die technischen Färbeschwierig-

keiten überwinden konnten. Die oben erwähnten — und auch in diesem Fall vorliegenden morphologischen Merkmale — müssen, wenn keine Querstreifung dargestellt ist, immer zur Vermutung führen, daß es sich um ein Rhabdomyom handelt, und es wird natürlich notwendig sein, die Untersuchung aufs genaueste, d. h. durch Anwendung verbesserter Färbemethoden, durchzuführen. Leider wird die Feststellung der richtigen Diagnose sehr oft mühsam sein, weil wegen der starken Entdifferenzierung der spindeligen Myoblasten, die Darstellbarkeit der Querstreifung sehr schwierig ist; man muß viele Präparate durchsuchen, um einige quergestreifte Zellen oder Fibrillen zu finden. Bei in dieser Hinsicht glücklicheren — leider selteneren — Fällen, kann man dagegen sehr leicht die Querstreifung darstellen, wie ich es z. B. bei einem Kind beobachtet habe, bei dem man am Sektionstisch ein vereiteretes, subcutanes, in der Lumbalgegend gelegenes, walnußgroßes Rhabdomyom fand.

Noch größere diagnostische Schwierigkeiten bereitete die zweite 7 Jahre später erfolgte Probeentnahme, bei der die noch als muskulär erkennbaren Zellen spärlich, verändert, schlecht gefärbt, fast alle kernlos und ohne Querstreifung waren; auf den ersten Blick sahen sie wie atrophische, veränderte Reste von normalen, in ein reines Sarkomgewebe eingeschlossenen Muskelfasern aus. Die vorherrschenden (sarkomatösen) Zellen waren so anaplastisch, daß ihre Einzelbetrachtung keine sichere Diagnose erlaubte; die Vermutung Myoblastom gewann erst dadurch Boden, daß sich die Cytoplasmaausläufer der noch erkennbaren Myoblasten an manchen Stellen mit dem Symplasma der übrigen stark anaplastischen Zellen verflechten. Dies läßt vermuten, daß es sich grundsätzlich um denselben, in zwei verschiedenen Entdifferenzierungsstadien sich befindenden Zelltyp handelt. Es gelingt aber trotz zahlreicher durchsuchter Schnitte nicht, das spezifische Merkmal, die Querstreifung, darzustellen. Erst auf Grund der ersten Untersuchung und der klinischen Angaben stellen wir die Diagnose Rhabdomyom bzw. rezidiviertes Rhabdomyom. Die Annahme einer zweiten überlagernden krebsigen Neubildung am linken Stimmband scheint uns sehr unwahrscheinlich.

Die beobachteten histologischen Besonderheiten sind meines Erachtens auf den Sitz, die Dauer des Wachstums und die Behandlung u. a. auch mit Radium zurückzuführen. Was die Wirkung des Sitzes betrifft, so können wir aus eigener Erfahrung sagen, daß je nach dem Organ, in dem sich ein Rhabdomyom entwickelt, der Tumor so verschieden aussehen kann, daß es manchmal unmöglich ist, die Gleichartigkeit festzustellen. Man kann z. B. bei demselben Fall beobachten, daß die Metastasen einen ganz anderen Aufbau zeigen als der Primärtumor, so daß man häufig vor der Frage steht, ob nicht ein zweiter Tumor vorliegen könnte, bis sich dann die Querstreifung darstellen läßt. Man kann eine wechselnde Struktur sogar bei demselben Primärtumor

sehen; an einigen Gesichtsfeldern wiegen vielgestaltige Zellen vor, an denen man leicht die Querstreifung darstellen kann; an anderen sieht man fast nur spindelige, in Bündeln angeordnete Myoblasten; man kann auch durchaus unregelmäßig gestaltete, anaplastische Myoblasten oder auch ein gleichmäßig diffuses Syncytium mit hellen, ovalen, fein aufgebauten, embryonale Merkmale aufweisenden Kernen sehen, und noch weiter, man kann zahlreiche Myofibrillen oder in verschiedenen Entwicklungsstadien sich befindende Muskelfasern, die, obwohl atypisch, gut differenziert sind, beobachten. Wie man sieht, kann das histologische Bild so verschieden sein, daß man leicht einen diagnostischen Irrtum begehen kann.

Es kann hier nicht die Absicht sein, die Wirkung des Radiums besonders auf Involutionsvorgänge, Ernährungsstörungen, Teilungen der Zellen, auf Entstehung der Sklerosen usw. zu erörtern. Es erscheint uns nur auffällig, daß bei unserer Beobachtung die sklerosierende Wirkung des Radiums gering ist; die zweite Excision ist sehr zellreich, die Entwicklung der fuchsinophilen Fasern sehr spärlich und Hyalinisationsvorgänge fehlen. Man sieht als positives Zeichen der Radiumwirkung die Atypie der noch erkennbaren Myoblasten; die Kerne sind sehr umgestaltet, oft fehlen sie ganz, der Zelleib ist häufig zersplittert und in zahlreiche kugelförmige, unregelmäßig große, homogene Cytoplasma-massen umgewandelt, deren Durchmesser von $1-12\ \mu$ schwankt.

Es ist schwierig, festzustellen, in welcher Weise sich das lange Intervall auf den Tumoraufbau auswirkte. An den sarkomatös aussehenden Zellen der zweiten Excision fehlen die akuten Degenerationserscheinungen (Vorhandensein von Kernresten, Nekrosen, Zersplitterung des Cytoplasmas usw.), die man bei den noch erkennbaren Myoblasten sieht; man könnte denken, daß das lange Bestehen des Tumors die biologischen Zelleigenschaften so geändert hat, daß der Widerstand gegenüber der Radiumwirkung höher geworden ist.

Trotz des Rezidivs sind die prognostischen Aussichten meiner Meinung nach für den Tumor an sich gut, weil die Geschwulst so sehr langsam gewachsen ist und weil sie keine angreifende, zerstörende Neigung gezeigt hat. Die oben erwähnte Bobbiosahe Statistik warnt uns vor einer Gutartigkeit, weil das Stimmbandmyoblastom — wie gesagt — oft mit einem Kehlkopfkrebs vergesellschaftet ist. Man muß allerdings bedenken, daß diese Statistik auf einer sehr geringen Zahl von Fällen begründet ist, so daß sie keine sicheren Schlußfolgerungen zuläßt. Das Rhabdomyom selbst überkleidende Epithel zeigt in unserem Fall Unruheerscheinungen, die aber nicht an Krebs denken lassen. Die Erklärung dieser Atypie kann meines Erachtens auf eine schlechtere Ernährung des Epithels infolge der submukösen Geschwulst und vielleicht auf die Radiumbehandlung zurückgeführt werden. Es kann nichts

darüber ausgesagt werden, ob der Tumor weiter rezidiviert. Die große Zahl der atypischen Zellen spricht für eine lebhafte Wachstumsneigung.

Zusammenfassung.

Es wird die Beobachtung eines nach 7 Jahren am linken Stimmband rezidivierten Rhabdomyoms mitgeteilt, dessen Aufbau sehr stark vom ersten Tumor abweicht. Zur Sicherung der Diagnose ergibt sich wieder die Wichtigkeit der früher mitgeteilten verbesserten Darstellung der Querstreifung.

Schrifttum.

Bobbio: Arch. Sci. med. **61** (1936). — *Dawidow*: Z. Nasen- u. Ohrenklin. **30** (1931). — *Donogany*: Mschr. Ohrenheilk. **1912**, H. 5. — *Gander*: Bull. Assoc. franç. Étude Canc. **24** (1935). — *Geschelin*: Acta oto-laryng. (Stockh.) **21** (1934). — *Hussl*: Beitr. Anat. usw. Ohr. usw. **15** (1920). — *Kleinfeld*: Arch. of. Otolaryng. **19** (1934). — *Klemperer*: Amer. J. Canc. **20** (1934). — *LaManna*: Virchows Arch. **294** (1935). — *Morpurgo*: Arch. Sci. med. **59** (1935). — *Roskin*: Bull. Assoc. franç. Étude Canc. **23** (1934). — *Weil*: Mschr. Ohrenheilk. **1913**, H. 8. — Weitere Literaturangaben s. in Virchows Arch. **294**, 690—691 (1935).
