

Granularzelltumor (Granuläres Neurom Feyrter) und Schwannsche Phagen

Elektronenoptische Untersuchung von 3 Fällen

G. Weiser

Pathologisch-anatomisches Institut der Universität Innsbruck (Vorstand: Prof. Dr. A. Propst)
Müllerstraße 44, A-6020 Innsbruck, Österreich

Granular Cell Tumor and the Phagocytizing Form of Schwann Cells Electron Microscopic Examinations of 3 Cases

Summary. In granular cell tumors, the granule-containing tumor cells and their processes form rounded complexes surrounded by a common bounding membrane. In the tumor, these complexes are closely related to the peripheral nerves and are seen in the perineurium and in the endoneurium. In addition, there are mixed complexes composed both of Schwann cells and granular tumor cells: the two types of cells are in close contact with each other and are also surrounded by a common bounding membrane. Furthermore, there are contacts between granular tumor cells and axons. These observations strongly suggest the existence of a relationship between Schwann cells and the cells of granular cell tumors.

A comparison between the granular tumor cells and the phagocytic forms of Schwann cells reveals striking similarities: the granular cell tumor complexes are comparable with the Büngner bands of phagocytizing Schwann cells. A relationship between granular cell tumors and the phagocytizing form of Schwann cells is therefore assumed.

Key words. Granular cell tumor — Schwannian Origin — Phagocytizing Schwann cells — Electron Microscopy.

Einleitung

Die Histogenese des Granularzelltumors (Harkin und Reed, 1968; Enzinger et al., 1969: WHO-Klassifikation) ist umstritten, seit Abrikossoff (1926, 1931) die Komplexe der Granulierten Zellen als Tumor und zwar als Myoblastenmyom bezeichnet hatte.

Auf Grund lichtmikroskopischer Befunde zahlreicher nachfolgender Untersuchungen wurde der Tumor unterschiedlich interpretiert, meistens jedoch als

echte autonome Geschwulst angesehen. Dabei wurde die myogene Erklärung seiner Histogenese (Abrikosoff, 1926, 1931; Klempner, 1934; Murphy et al., 1949; Hausman, 1963) weitgehend verlassen und die Tumorzellen zunehmend als Abkömmlinge neurogener Zellen (Feyrter, 1935, 1949, 1952; Fust und Custer, 1949; Ratzenhofer, 1951; Bangle, 1953; Nödl, 1958a, b) oder als Abkömmlinge histiozytärer Zellen gedeutet (Leroux und Delarue, 1939; Holle, 1941; Ringertz, 1942; Lauche, 1944; Wegelin, 1947; Martin et al., 1951). Anhand lichtmikroskopisch-histochemischer Befunde hat Pearse (1950) den Tumor als degenerativ-mesenchymalen Prozeß erklärt.

Bei elektronenoptischen Untersuchungen zur Histogenese wurde die mesenchymale Abkunft der Tumorzellen von Moscovic und Azar (1967), ferner von Whitten (1968) vertreten. Haisken und Langer (1962) sahen den Granularzelltumor als Ergebnis einer irreversiblen Stoffwechselstörung, welche Muskelzellen, Histiozyten und neurogene Zellen beträfe. Die neurogene Interpretation des Granularzelltumors (Granuläres Neurom Feyrter) wurde jedoch mehr bevorzugt: Einige Autoren waren noch nicht ganz sicher (Mackay et al., 1968), andere präzisierten die Beziehungen des Tumors zum Nervensystem nicht näher (Sobel und Churg, 1964; Caputo et al., 1971; Magori und Szegvari, 1973; Haustein, 1974; Usui et al., 1977), während Misugi et al. (1967) Zusammenhänge des Tumors mit Ganglienzellen sahen. Fisher und Wechsler (1962), Garancis et al. (1970), Propst und Weiser (1971) und Weiser und Propst (1973) brachten den Granularzelltumor mit Schwannschen Zellen in Zusammenhang. Auch Sobel et al. (1971) befürworteten in einer zweiten Mitteilung seine Schwannsche Histogenese. Später bezweifelten sie in einer dritten Publikation (Sobel et al., 1973) ihre Schwannsche Interpretation wegen des Fehlens überzeugender Beweise, insbesonders der Umwandlung von Schwannschen Zellen in Tumorzellen. Sie kamen aber zum Schluß, daß Granularzelltumor und Neurinom miteinander verwandt sind und beide Geschwulsttypen von einer "undifferenzierten fibroblastähnlichen Zelle" abstammen. Inzwischen hat sich bei eigenen elektronenoptischen Untersuchungen herausgestellt, daß die Neurinomzellen eindeutig Abkömmlinge der Schwannschen Zellen sind (Weiser, 1978). Ebenso wird von uns die Schwannsche Abkunft des Granularzelltumors vertreten (Propst und Weiser, 1971; Weiser und Propst, 1973). Es bestehen also zur zuletzt veröffentlichten Meinung von Sobel et al. (1973) einerseits Parallelen – sie betreffen die Verwandtschaft beider Geschwulsttypen – andererseits wesentliche Unterschiede in der Interpretation der Histogenese von Neurinom und Granularzelltumor. Wir haben daher versucht, mittels Elektronenmikroskopie von 3 Granularzelltumoren weitere Argumente für ihre Schwannsche Abkunft zu erarbeiten.

Abb. 1a – c. Granularzelltumoren. **a** Typische Tumorzellen mit fein granuliertem Cytoplasma, ihre Anordnung in Komplexen am Paraffinschnitt zu ahnen. Schulter, 29a, männlich, E.Nr. 25.547/75. HE $\times 420$. **b** Semidünnschnitt. Komplexe aus Tumorzellen in enger Beziehung zum peripheren Nerv, hier auch im Perineurium und Endoneurium. Unterarm, 8a, weiblich, E.Nr. 10.620/71. Methylenblau, $\times 720$. **c** Elektronenoptische Übersicht aus Abbildung 1b. Beziehungen des Granularzelltumors zum peripheren Nerv. Im Endoneurium bei G Komplex ausschließlich aus Granulartumorzellen, bei Δ gemischter Komplex aus Schwannschen Zellen und Tumorzellen. Am rechten Bildrand Kontakte der Granulartumorzelle zum Axon (\oplus). Perineurium bei P. $\times 3240$

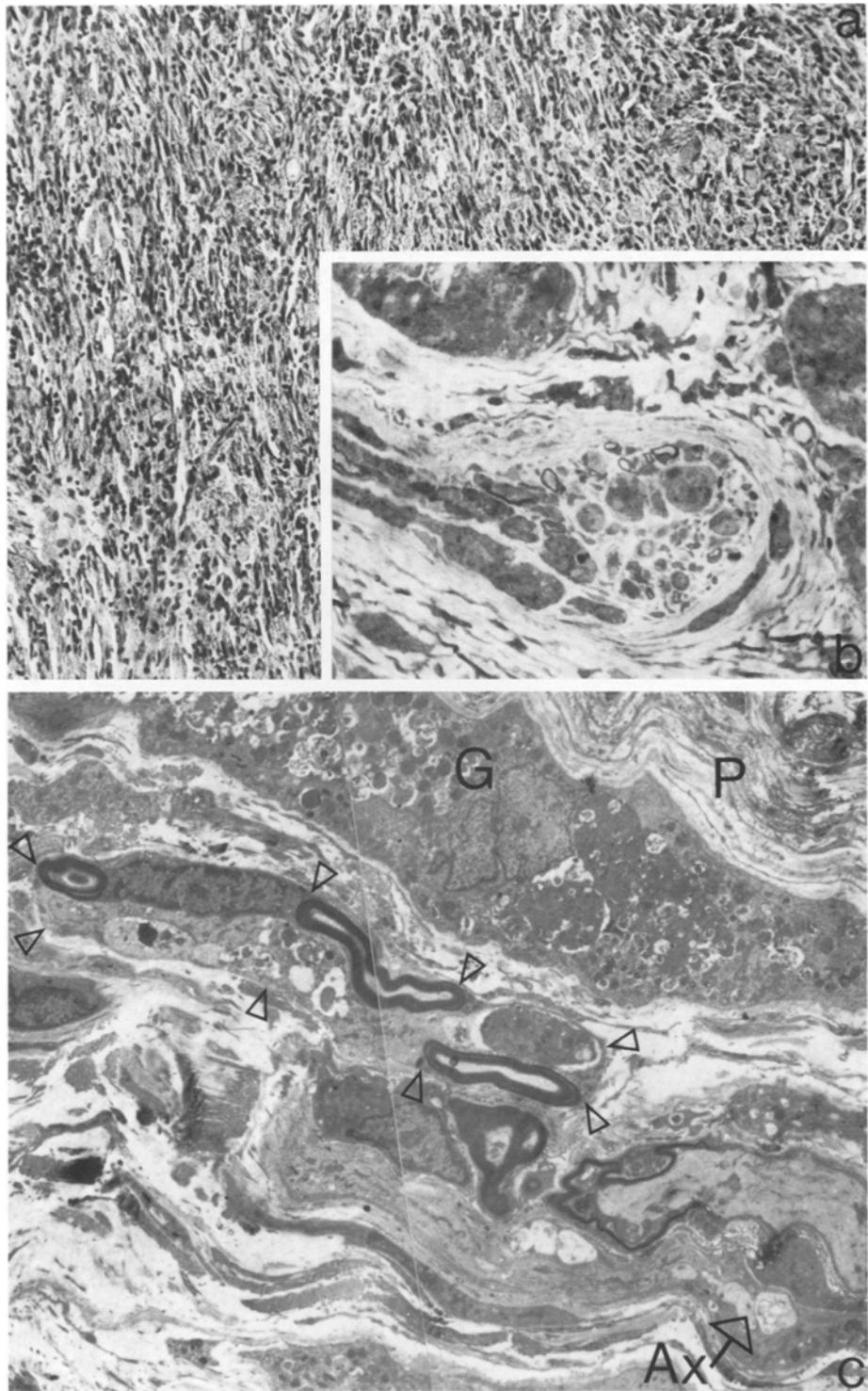


Tabelle 1. Zusammenstellung der untersuchten Fälle

		Alter, Geschl.	Lokalisation	Histologische Eingangsnummer
Granularzelltumor	3	8a/F	Unterarm	10.620/71
		29a/M	Schulter	25.547/75
		56a/M	Ösophagus	21.287/77
Zum Vergleich: Nervencarcinose bei Mammacarcinom	1	48a/F	Plexus brachialis	15.201/76

Material und Methode

Es handelt sich um lebensfrisches Material, das intraoperativ gewonnen wurde; zur licht- und elektronenoptischen Untersuchung gelangten 3 Granularzelltumore und zum Vergleich Gewebsproben von einer Nervencarcinose des Plexus brachialis bei Mammacarcinom. Die Zusammenstellung der untersuchten Fälle ist aus Tabelle 1 ersichtlich.

Histologische Technik. Untersuchung am Paraffinmaterial, Färbungen mit HE, PAS, van Gieson. *Elektronenoptische Technik.* Die Gewebsblöcke wurden mit phosphat-gepuffertem (0,15 M pH 7) 6,5%igem Glutaraldehyd fixiert und mit Chromosiumtetroxyd nachfixiert. Kontrastierung der Dünnschnitte (Reichert OM U II) mit Uranylazetat und Bleicitrat, Untersuchung im Elektronenmikroskop von Zeiss EM 9 S II).

Ergebnisse

Bei unseren Granularzelltumoren sind die typischen Zellen selten einzeln, meist in kleineren oder größeren Komplexen gelegen. Diese Anordnung ist bereits lichtmikroskopisch zu ahnen (Abb. 1a), kommt im Semidünnschnitt (Abb. 1b) und besonders gut elektronenoptisch zur Geltung (Abb. 1c, 2, 3a): Innerhalb der Komplexe sind die Tumorzellen mit ihren Fortsätzen verflochten, ihr Cytoplasma enthält die charakteristischen Granula. Nach außen sind die Zellkomplexe abgerundet und von einer gemeinsamen Grenzmembran umgeben. Es bestehen enge Beziehungen zwischen Tumorzellen und peripheren Nerven, manchmal finden sich Tumorzellen zwischen den Perineuralzellen und im Endoneurium (Abb. 1b und c, 2). Bei der Abbildung 1c sind im peripheren Nerv neben den Komplexen ausschließlich aus Tumorzellen auch gemischte Komplexe aus Tumorzellen und Schwannschen Zellen zu sehen; zwischen beiden Zelltypen bestehen enge Kontakte. Man sieht ferner Beziehungen der Granulartumorzelle zum Axon. Vergrößerungen aus Abbildung 1c zeigt Abbildung 2, dabei treten innerhalb des gemischten Komplexes die Zellgrenzen zwischen Granulartumorzellen und Schwannschen Zellen hervor; an der Außenseite des gemischten Komplexes liegt eine gemeinsame Grenzmembran, wie beim Komplex ausschließlich aus Tumorzellen (Abb. 2a und b). Außerdem werden die Beziehungen der Granulartumorzelle zum Axon durch Cytoplasmaintülpungen klar sichtbar (Abb. 2c). Die identische Vergrößerung von Granulartumorzellen und Schwannschen Phagen eines Büngnerschen Bandes bei Nervencarcinose ergibt

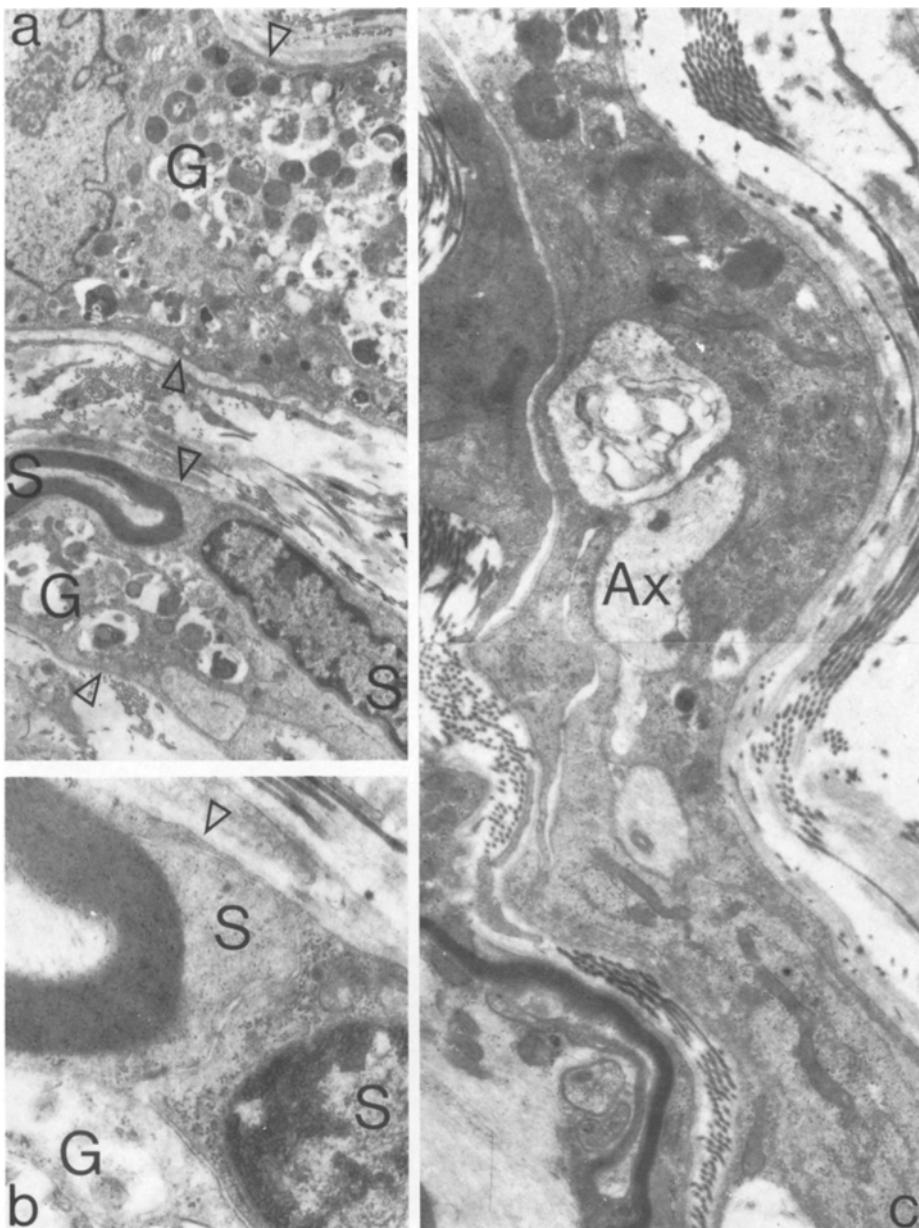


Abb. 2a—c. Vergrößerungen aus Abbildung 1c. **a** Am oberen Bildrand der Komplex ausschließlich aus Granulartumorzellen (*G*), der Komplex von einer gemeinsamen Grenzmembran umgeben (Δ). Am unteren Bildrand der gemischte Komplex aus Schwannschen Zellen (*S*) und Granulartumorzellen (*G*), beide Zelltypen durch engen Kontakt ihre Verwandtschaft anzeigen, beachte die Zellgrenzen. Auch der gemischte Komplex von einer gemeinsamen Grenzmembran (Δ) umgeben. $\times 6000$. **b** Bei stärkerer Vergrößerung des gemischten Komplexes der Kontakt von Schwannschen Zellen (*S*) und Granulartumorzelle (*G*) besonders deutlich, die Zellgrenzen aber gut sichtbar. Grenzmembran an der Außenseite des gemischten Komplexes bei Δ . $\times 28\,000$. **c** Beziehung der Granulartumorzelle zum Axon (*Ax*) durch Cytoplasmaeinstülpungen; der Kontakt Granulartumorzelle — Axon an die Beziehungen Schwannscher Zellen zum Axon erinnernd. Am linken unteren Bildrand Anschnitt einer Schwannschen Zelle mit Myelinscheide und Axon. $\times 16200$

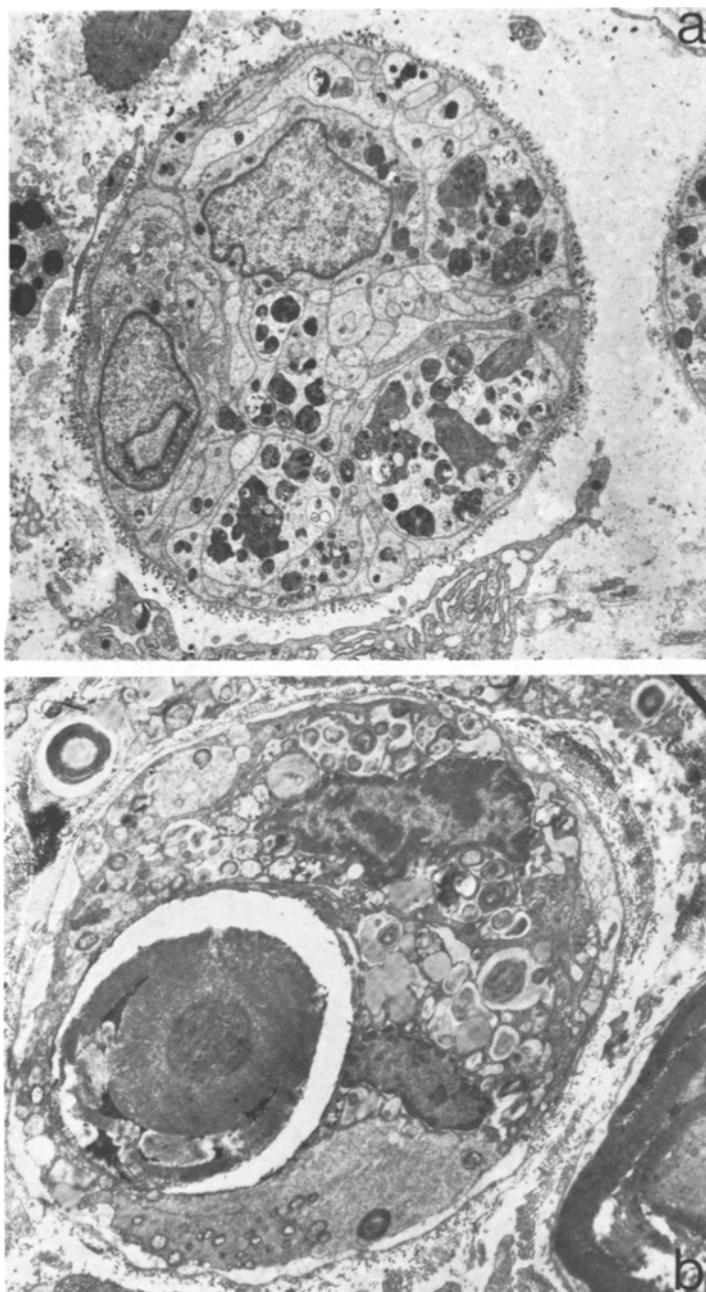


Abb. 3a and b. Vergleich von Komplexen aus Granularzelltumorzellen mit Komplexen Schwannscher Phagen einer Büngnerschen Bandes bei Nervencarcinose. **a** Granularzelltumor; Ösophagus, 56a, männlich. E.Nr. 21.287/77, $\times 4600$. **b** Nervencarcinose bei Mammacarcinom; Plexus brachialis, 48a, weiblich. E.Nr. 15.201/76, $\times 4600$. Bei identischer Vergrößerung zwischen beiden Zelltypen Parallelen: In der Anordnung zu Zellkomplexen mit gemeinsamer Grenzmembran, in der Verflechtung der Cytoplasmafortsätze und in der Ballung von Autophagosomen im Cytoplasma. Daraus Beziehungen zwischen Granularzelltumoren und Schwannschen Phagen ableitbar

Parallelen bei beiden Zelltypen (Abb. 3a und b): Die Parallelen betreffen die Anordnung zu Zellkomplexen mit gemeinsamer Grenzmembran, die Verflechtung der Cytoplasmafortsätze und die Ballung von Autophagosomen im Cytoplasma.

Diskussion

Der erste bemerkenswerte Befund ist die Anordnung der Tumorzellen zu Komplexen, die von einer gemeinsamen Grenzmembran umgeben sind. Zweitens ist hervorzuheben, daß diese Zellkomplexe außerhalb und innerhalb eines peripheren Nervs entwickelt sind. Drittens kommen erstmals nachgewiesene gemischte Komplexe aus Tumorzellen und Schwannschen Zellen vor, beide Zelltypen stehen dabei in engem Kontakt, auch diese gemischten Komplexe sind von einer gemeinsamen Grenzmembran umgeben. Viertens – auch das ist neu – können die Granulartumorzellen enge Beziehungen zum Axon entwickeln, wie man es sonst bei Schwannschen Zellen gewohnt ist. Aus diesen Fakten folgern wir, daß die beiden Zelltypen miteinander verwandt sind. Unsere früheren Ergebnisse (Propst und Weiser, 1971; Weiser und Propst, 1973) und die dort vertretene Meinung von der Schwannschen Herkunft des Granularzelltumors werden dadurch erhärtet.

Fisher und Wechsler (1962) diskutieren Ähnlichkeiten der Zellen des Granularzelltumors mit geschädigten Schwannschen Zellen, konnten bei ihren Fällen jedoch keinen eindeutigen morphologischen Beweis dazu erbringen. Bekanntlich nehmen im Rahmen der Nervendegeneration (Literaturübersicht bei Hager, 1968; Krücke, 1974; Allt, 1976) Schwannsche Zellen gewisse histiozytäre Eigenschaften an: Sie entwickeln besondere phagozytäre Fähigkeiten, bauen Axonfragmente und Anteile ihrer eigenen Myelinscheide ab. Solche Schwannsche Phagen findet man bei elektronenoptischen Untersuchungen in bestimmten Stadien der Nervendegeneration als Büngnersche Bänder, welche aus Gruppen von Schwannschen Phagen bestehen, die von einer gemeinsamen Grenzmembran umgeben sind. Ein solches Büngnersches Band haben wir bei der Carcinose eines Nervs gefunden. Vergleichend finden sich dabei erstaunliche Parallelen zwischen Schwannschen Phagen und den Zellen des Granularzelltumors. Es sind Übereinstimmungen feststellbar, in der Anordnung zu Zellkomplexen jeweils mit gemeinsamer Grenzmembran, ferner in der Verflechtung der Cytoplasmafortsätze bei beiden Zelltypen, schließlich in der Ballung von Autophagosomen in Schwannschen Phagen (Literatur bei Allt, 1976) und in den Zellen des Granularzelltumors (Weiser und Propst, 1973). Die Tumorzellkomplexe sind daher mit Büngnerschen Bändern der Schwannschen Phagen vergleichbar, was enge Zusammenhänge des Granularzelltumors mit Schwannschen Phagen aufzeigt. Zusammenfassend stimmen wir, was die Verwandtschaft von Granularzelltumor und Neurinom betrifft, mit Sobel et al. (1973) überein; im Gegensatz zu diesen Autoren bringen wir jedoch, auf Grund unserer Ergebnisse, beide Geschwulsttypen nicht mit Fibroblasten, sondern mit den Schwannschen Hüllzellen der Nervenscheide in Zusammenhang. Damit wird die Ansicht Feyter's von der neurogenen Herkunft des Granularzelltumors bestätigt.

Literatur

- Abrikossoff, A.: Über Myome ausgehend von der quergestreiften willkürlichen Muskulatur. Virchows Arch. path. Anat. **260**, 215–238 (1926)
- Abrikossoff, A.: Weitere Untersuchungen über Myoblastenmyome. Virchows Arch. path. Anat. **280**, 723–740 (1931)
- Allt, G.: Pathology of the peripheral nerve. In: The peripheral nerve (Landon, D.N., Ed.) S. 666–739. London: Chapman and Hall 1976
- Bangle, R., Jr.: An early granular-cell myoblastoma confined within a small peripheral myelinated nerve. Cancer **6**, 790–793 (1953)
- Caputo, R., Bellone, A.G., Tagliavini, R.: Ultrastructure of the granular cell myoblastoma. Arch. Derm. Forsch. **242**, 127–136 (1972)
- Enzinger, F.M., Lattes, R., Torloni, H.: Histological typing of soft tissue tumors. In: International classification of tumors, vol. 3. Geneva: World Health Organisation 1969
- Feyrter, F.: Über eine eigenartige Geschwulstform des Nervengewebes im menschlichen Verdauungsschlauch. Virchows Arch. path. Anat. **295**, 480–501 (1935)
- Feyrter, F.: Über die granulären neurogenen Gewächse. Beitr. path. Anat. **110**, 181–208 (1949)
- Feyrter, F.: Über die granulären Neurome (sog. Myoblastenmyome). Virchows Arch. path. Anat. **322**, 66–72 (1952)
- Fisher, E.R., Wechsler, H.: Granular cell myoblastoma – a misnomer. Cancer (Philad.) **15**, 936–954 (1962)
- Fust, I.A., Custer, R.P.: On the neurogenesis of so-called granular cell myoblastoma. Amer. J. Clin. Path. **19**, 522–535 (1949)
- Garancis, J.C., Komorowski, R.A., Kuzma, J.F.: Granular cell myoblastoma. Cancer (Philad.) **25**, 542–550 (1970)
- Hager, H.: Allgemeine morphologische Pathologie des Nervensystems, HB d. Allg. Pathologie, Bd. III/3 (Altmann, H.W., Büchner, F., Cottier, H., Holle, G., Letterer, E., Masshoff, W., Mersen, H., Roulet, F., Seifert, G., Siebert, G., Studer, A., Hrsg.), S. 149–228. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1968
- Haisken, W., Langer, D.: Die Submikroskopische Struktur des sog. Myoblastenmyoms – Lipidfibrom – Granuläres Neurom. Frankfurt. Z. Path. **71**, 600–616 (1962)
- Harkin, J.C., Reed, R.J.: Tumors of the peripheral nervous system. Atlas of tumor pathology, 2nd ser., Fasc. 3. Washington, D.C.: Publ. Armed Forces Inst. of Path. 1968
- Hausman, R.: Granular cells in musculature of the appendix. Arch. Path. **75**, 360–372 (1963)
- Haustein, U.-F.: Malignes metastasierendes Granularzellmyoblastom Abrikossoff mit symptomatischer Dermatomyositis. Dermatol. Monatsschr. **160**, 318–328 (1974)
- Holle, G.: Über die Deutung der sogenannten Myoblastenmyome als Speicherzellgeschwülste auf Grund einer besonderen färberischen Reaktion. Zbl. allg. Path. path. Anat. **76**, 244–247 (1940/41)
- Klemperer, P.: Myoblastoma of striated muscle. Am. J. Cancer **20**, 324–377 (1934)
- Krücke, W.: Pathologie peripherer Nerven, HB d. Neurochirurgie, Bd. VII/3 (Olivcrona, H., Tönnis, W., Krenkel, W., Hrsg.), S. 1–267, Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1974
- Lauche, A.: Sind die sog. „Myoblastenmyome“ Speicherzellgeschwülste? Virchows Arch. **312**, 335–345 (1944)
- Leroux, R., Delarue, I.: Sur trois cas de tumeurs à cellules granuleuses de la cavité buccale. Bull. Ass. franc. Cancer **28**, 427–447 (1939)
- Mackay, B., Elliot, G.B., Mac-Dougall, J.A.: Granular cell myoblastoma of the cystic duct: Report of a case with electronmicroscop observations. Canad. J. Surg. **11**, 44–51 (1968)
- Magori, A., Szegvári, M.: Rezidivierender und metastasierender Abrikossoff-Tumor der Vulva. Zentralbl. Allg. Pathol. **117**, 265–273 (1973)
- Martin, I.F., Dina, M.A., Feroldi, I.: La questione dei tumori a cellule granulose: Studio istogenetico e sperimentale sui cosiddetti miomi mioblastici di Abrikossoff. Arch. Ital. Anat. Ist. Pat. **24**, 205–253 (1951)
- Misugi, K., Misugi, N., Newton, W.A.: Ultrastructure of a so called granular cell myoblastoma. Yokohama med. Bull. **18**, 255–234 (1967)
- Moscovic, E.A., Azar, H.A.: Multiple granular cell tumors (“myoblastomas”): Case report with

- electron microscopic observations and review of the literature. *Cancer (Philad.)* **20**, 2022–2047 (1967)
- Murphy, G.H., Dockerty, M.B., Broder, A.C.: Myoblastoma. *Am. J. Path.* **25**, 1157–1181 (1949)
- Nödl, F.: Spezielle Pathologie des neurovegetativen Systems der Haut. *Acta Neuroveg.* **18**, 424–444 (1958)
- Nödl, F.: Zur Histogenese der sogenannten Myoblastenmyome. *Arch. klin. exp. Dermat.* **207**, 397–412 (1958)
- Pearse, A.G.E.: The histogenesis of granular-cell myoblastoma (granular-cell perineural fibroblastoma). *J. Pathol. Bacteriol.* **62**, 351–367 (1950)
- Propst, A., Weiser, G.: Das Granuläre Neurom Feyrters. *Wien. klin. Wschr.* **83**, 31–33 (1971)
- Ratzenhofer, M.: Granuläre falsche Neurome (sog. Myobiastenmyome) und sekundäre Wucherung des Deckepithels. *Virchows Arch. path. Anat.* **320**, 138–163 (1951)
- Ringertz, N.: Über das sog. Myoblastenmyom; mit Beschreibung 7 neuer Fälle. *Acta Path. Microb. Scand.* **19**, 112–164 (1942)
- Sobel, H.I., Churg, J.: Granular cells and granular cell lesions. *Arch. Path.* **77**, 132–141 (1964)
- Sobel, H.J., Marquet, E., Avrin, E., Schwarz, R.: Granular cell myoblastoma. *Am. J. Path.* **65**, 69–71 (1971)
- Sobel, H.I., Marquet, E., Schwarz, R.: Is Schwannoma related to granular cell myoblastoma? *Arch. Pathol.* **95**, 396–401 (1973)
- Usui, M., Ishii, S., Yamawaki, S., Sasaki, T., Minami, A., Hizawa, K.: Malignant granular cell tumor of the radial nerve. *Cancer (Philad.)* **39**, 1547–1555 (1977)
- Wegelin, C.: Die Natur der sog. Myoblastentumoren. *Schweiz. Z. Path. Bakter.* **10**, 631–653 (1947)
- Weiser, G., Propst, A.: Elektronenoptische Untersuchung zur Histogenese des Granulären Neuoms. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **358**, 193–204 (1973)
- Weiser, G.: Zur Histogenese des Neurinoma (Elektronenoptische Untersuchung von 10 Fällen). *Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol.* **378**, 143–151 (1978)
- Whitten, J.B.: The fine structure of an intraoral granular cell myoblastoma. *Oral. Surg.* **26**, 202–213 (1968)

Eingegangen am 6. Mai 1978