

C. S. Leiggenger<sup>1</sup> · Ch. Kunz<sup>1</sup> · A. Lohri<sup>2</sup> · K. Fridrich<sup>3,4</sup> · K. Honigmann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitätsklinik für Wiederherstellende Chirurgie, Universitätsspital, Basel

<sup>2</sup>Medizinische Universitätsklinik Onkologie, Kantonsspital Liestal

<sup>3</sup>Knochentumor-Referenzzentrum, Institut für Pathologie, Universitätsspital, Basel

<sup>4</sup>Department of Pathology, Rikshospitalet, Oslo

# HIV-assoziiertes Lymphom – ungewöhnliche Ursache einer pathologischen Unterkieferfraktur

## Fallbericht und Behandlungsoptionen bei Immundefizienz

### Zusammenfassung

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DGBZL) bleibt trotz der Einführung der kombinierten antiviralen Therapie (HAART) ein häufiger maligner Tumor bei HIV-infizierten Patienten. Über 50% dieser Lymphome verlaufen extranodal, davon manifestiert sich die Hälfte in der Kopf-Hals-Region. Bei oralen Manifestationen zählen Schmerzen, Schwellung, Parästhesien und Zahnlockerungen zu den ersten klinischen Symptomen. Im vorliegenden Beitrag wird über einen 52-jährigen Patienten mit einer Fraktur im linken Kieferwinkelbereich bei bekannter HIV-Infektion berichtet. Eine primäre osteosynthetische Versorgung brachte diese nicht zur Ausheilung. Die anlässlich der Revision durchgeführte Biopsie ergab die Diagnose eines primären Lymphoms im Unterkiefer. Eine Konsolidierung der Defektfraktur trat erst nach dessen Vollremission und nachfolgender Rekonstruktion mit freiem kortikospöngiösem Beckenkammtransplantat auf. Anhand dieser Kasuistik werden nach Darstellung des Krankheitsbildes die Therapieoptionen bei Unterkieferfrakturen im Rahmen einer Immundefizienz vor dem Hintergrund der verfügbaren Literatur diskutiert.

### Schlüsselwörter

Lymphom · HIV · Unterkieferfraktur

Mit steigender Prävalenz der HIV-Infektionen nimmt in der kieferchirurgischen Praxis die Zahl der Patienten mit infektiösen [4] oder traumatischen [12] Krankheitsbildern insgesamt zu. Die Inzidenz von HIV-seropositiven Patienten mit einer Gesichtsschädelverletzung beträgt 2,2–14,6% [9, 12].

Bei HIV-Infektion besteht eine Prädisposition für lymphoproliferative Neoplasien mit atypischen Verläufen [17]. Diffuse großzellige B-Zell-Lymphome (DGBZL) gehören zu den AIDS definierenden Kriterien [1]. Aktuell ist umstritten, ob sich die Epidemiologie der HIV-assoziierten Lymphome seit Einführung der kombinierten antiviralen Therapie (HAART) verändert hat [2, 10], sicher ist jedoch die dramatische Verbesserung der Prognose seit deren Verwendung [7, 13]. HIV-assoziierte Lymphome treten häufiger an extranodalen Lokalisationen auf mit ungefähr 50% Manifestationen in der Kiefer- und Gesichtsregion [5]. Die Mandibula ist in 12–18% der Fälle betroffen und eine eher ungewöhnliche Lokalisation [5, 18].

Anhand der Kasuistik eines 52-jährigen Patienten mit bekannter HIV-Infektion, der durch das Vorliegen eines primären intraossären Lymphoms eine pathologische Fraktur über dem linken Kieferwinkel erlitt, sollen die Symptomatik des Krankheitsbildes beschrieben

und die Behandlungsoptionen bei Vorliegen einer Immundefizienz diskutiert werden. In der Literatur finden sich nur wenige Angaben zu Therapiekonzepten bei Unterkieferfrakturen immundefizienter Patienten [9, 12, 14, 15].

### Kasuistik

Bei einem 52-jährigen Patienten trat beim Essen ein plötzliches Knacken mit einem einschließenden Schmerz über der linken Kieferwinkelregion auf. Vom konsultierten Notfallzahnarzt wurde eine Brücke zusammen mit den gelockerten und paradontal geschädigten Pfeilerzähnen in der Molaren- und Weisheitszahnregion links entfernt. Aufgrund persistierender Schmerzen und einer zunehmenden Schwellung im linken Kieferwinkelbereich wurde der Patient 10 Tage nach der Initialbehandlung durch den Zahnarzt zugewiesen.

Anamnestisch bestand eine seit 8 Jahren bekannte HIV-Erkrankung im aktuellen Stadium C2. Klinisch-radiolo-

Online publiziert: 17. November 2004  
© Springer-Verlag 2004

Dr. Dr. C. S. Leiggenger

Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie,  
Universitätsklinik für Wiederherstellende  
Chirurgie, Universitätsspital Basel,  
Spitalstraße 21, 4031 Basel, Schweiz  
E-Mail: cleiggenger@uhbs.ch

C. S. Leiggener · Ch. Kunz · A. Lohri ·  
K. Fridrich · K. Honigmann

## HIV-associated lymphoma – an unusual cause of pathological mandibular fracture. Case report and treatment options in immunodeficiency

### Abstract

Despite the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART), diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) remains a common malignancy in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients, especially the plasmablastic variant. About 50% of lymphomas in HIV patients are extranodal and half of them occur in the head and neck area. The main oral symptoms are pain, swelling, numbness and tooth mobility. We report the case of a 52-year-old patient with a known HIV infection and fracture of the angular region of the mandible. The fracture did not unite following open reduction and osteosynthesis. A biopsy performed at the time of revision revealed the diagnosis of a primary lymphoma in the mandible. After chemotherapy had induced complete remission of the lymphoma and autogenous iliac crest bone grafting had been performed the fracture united. Primary lymphoma in the mandible is a disease that presents with a nonspecific radiological appearance which may mimic osteomyelitis or periodontal pathology. A rapid and accurate diagnosis is critical for the appropriate treatment. In our experience HIV-positive patients with mandibular fracture should be treated according to the guidelines established for HIV-negative patients. However, risky compromises such as intraoral approach or hazardous fracture fixation should be avoided.

### Keywords

Lymphoma · HIV · Mandible fracture

gisch wurde eine Kieferwinkelfraktur links mit einem ausgedehnten umgebenden Knochendefekt (Abb. 1) diagnostiziert. Aus ästhetischen Gründen insistierte der Patient nach Aufklärung über die verschiedenen Therapievarianten auf einer Osteosynthese über einen enoralen Zugang. Die Fraktur wurde mit einer 8-Loch-2,7-mm-Rekonstruktionsplatte (Synthes-Stratec) versorgt, die an jedem Fragmentende mit jeweils 3 Osteosyntheseschrauben fixiert wurde. Der Knochendefekt wurde mit Beckenkamm-spongiosa aufgefüllt (Abb. 2). Eine Biopsie wurde zu diesem Zeitpunkt nicht entnommen, da die Ursache der pathologischen Fraktur in der fortgeschrittenen Parodontopathie unter der HIV-Erkrankung vermutet wurde.

Unter Persistenz der postoperativen Schmerzen trat eine zunehmende submandibuläre Schwellung links auf. Die

klinische Untersuchung 8 Wochen postoperativ zeigte eine Instabilität im osteosynthetisch versorgten Kieferwinkel. Radiologisch konnte eine progrediente ossäre Destruktion im Frakturbereich mit einer Resorptionszone um die Osteosyntheseschrauben nachgewiesen werden. Unter der Verdachtsdiagnose einer Osteomyelitis wurde über einen submandibulären Zugang eine Revision durchgeführt und sämtliches Osteosynthesematerial entfernt (Abb. 3). Die gleichzeitig entnommene Biopsie zeigte ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom der plasmablastischen Variante [3, 6] (Abb. 4). Das onkologische Staging ergab keine weiteren Tumormanifestationen. Zusammenfassend führten diese Befunde zur Diagnose eines HIV-assoziierten primären Lymphoms des Stadiums IAE mit 360 CD4-positiven Zellen/ $\mu$ l. Zum damaligen Behandlungs-

Abb. 1 ► Kieferwinkelfraktur links mit fortgeschrittener osteolytischer Destruktion des Horizontalalsts



Abb. 2 ► Primäre osteosynthetische Versorgung mit einer 8-Loch-2,7-mm-Rekonstruktionsplatte (Synthes-Stratec) über einen enoralen Zugang, frakturernahe Schraubenverankerung – wahrscheinlich in tumorbefallenem Knochen





Abb. 3 ◀ **Kontinuitätsunterbrechung über dem linken Kieferwinkel und einer ausgedehnten umgebenden Osteolyse nach Osteosynthesematerialentfernung**

zeitpunkt wurde eine HIV-RNA-Quantifikation nicht durchgeführt.

Eine Kombinationschemotherapie mit 6 Zyklen nach dem CHOP-Schema (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison), bei um 75% reduzierter Dosis aufgrund der HIV-Infektion, führte zu einer vollständigen Remission. Die erneute Rekonstruktion wurde mit einem freien Beckenkammspan und einer 14-Loch-2,4-mm-Unirekonplatte (Synthes-Stratec) vorgenommen (Abb. 5). Es kam zur komplikationslosen Einheilung des Transplantats und zur Konsolidierung der Fraktur. Während des mittlerweile 7-jährigen Follow-up blieb der Patient hinsichtlich

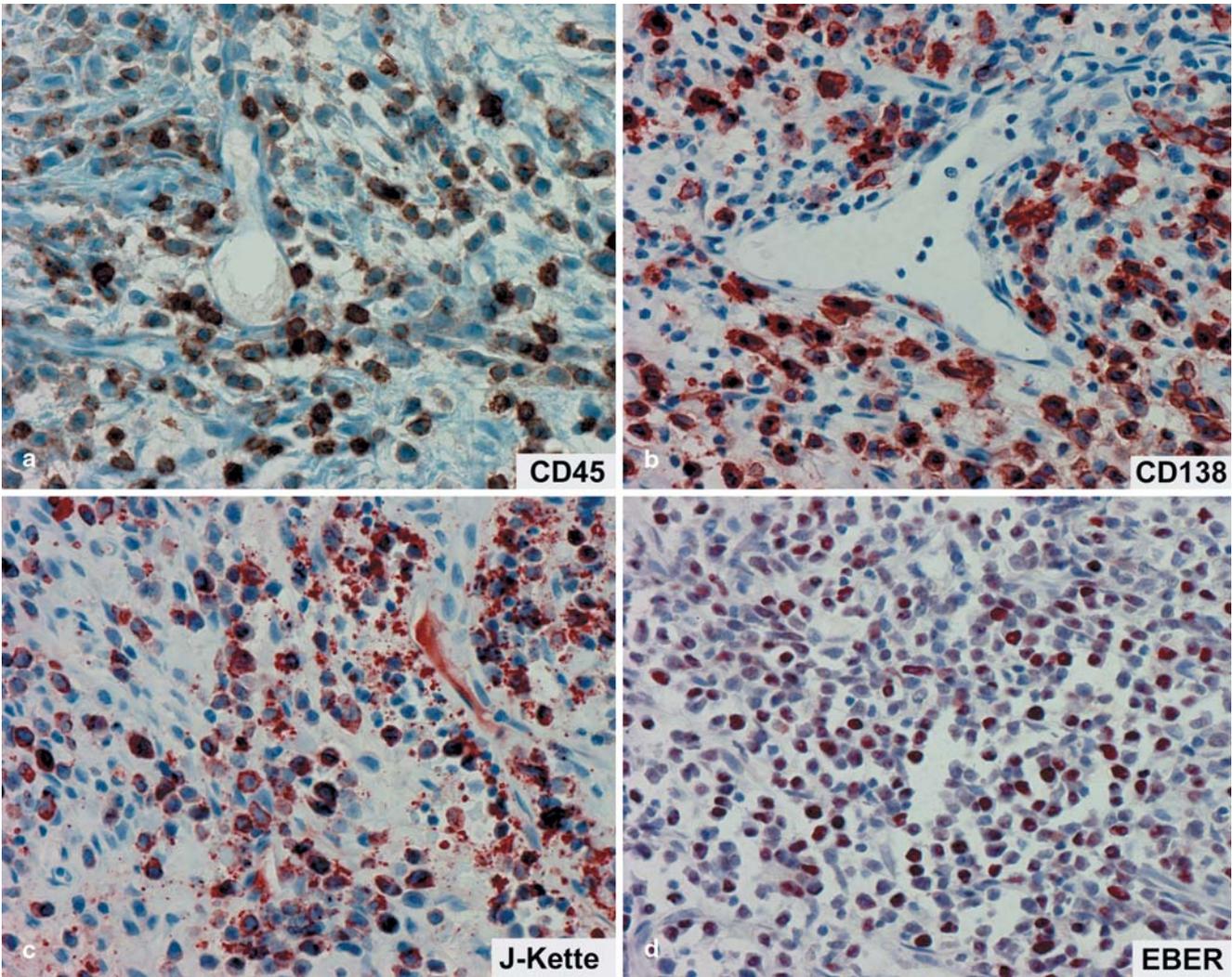


Abb. 4 a ▲ **CD45-Reaktion typischerweise nicht in allen Tumorzellen positiv [CD45: Bestandteil aller Lymphozyten (membranständige Thyrosinphosphatase)], b CD138-Reaktion (Syndecan) (CD138: transmembranöses Proteoglykan der Zellmembran, typischerweise in Plasmazellen vorkommend) der überwiegenden Zahl der Tumorzellen, c positive immunohistochemische Reaktion für die J-Kette, ein Immunoglobulinbestandteil, beweisend für plasmablastischen Charakter des Lymphoms, d In-situ-Hybridisierung für EBV-encoded RNA (EBER), intranukleär positives Signal in den Tumorzellen**

Abb. 5 ► **Vollständige Kontinuität des Unterkiefers nach Rekonstruktion mit 2,4-mm-Rekonstruktionsplatte (Synthes-Stratec) und freiem Beckenkammtransplantat**



des Lokalbefunds beschwerdefrei und von seiner onkologischen Gesamtsituation unauffällig. Bislang wurde beim Patienten keine HAART-Therapie durchgeführt.

## Diskussion

Zur Versorgung von Unterkieferfrakturen bei Patienten mit Immundefizienz infolge einer HIV-Infektion gibt es nur wenige Literaturangaben [9, 12, 14, 15]. Als Therapieoptionen werden im Einzelnen die üblichen Methoden der Frakturbehandlung mittels intermaxillärer Fixation oder offener Frakturstabilisierung angeführt [12, 14, 15]. Der Vorteil der operativen Frakturversorgung besteht in einer Sofortmobilisation und in einer vereinfachten Nachsorge [11]. Als Nachteil wird ein bis zu 30% erhöhtes postoperatives Infektionsrisiko angegeben [14]. Aus diesem Grund empfahlen Schmidt et al. [15] für diese Patientengruppe ein konservatives Vorgehen mit geschlossener Reposition und mandibulomaxillärer Fixation (MMF). Eine operative Behandlung ist gemäß dieser Studie nur bei stark dislozierten oder offenen Frakturen indiziert. Die Studie von Martinez-Gimeno et al. [12] hingegen, in der 171 Patienten mit Mandibulafrakturen nachkontrolliert wurden, zeigte im HIV-seropositiven Kollektiv wohl eine erhöhte postoperative Infektionsrate (20,9%), diese war aber im Vergleich zur HIV-seronegativen (9,4%) Kontrollgruppe statistisch nicht signifikant [12]. Mangelnde Patientencompliance und die perkutane Verletzungsfahr durch Drahtligaturen beim Anbringen einer MMF werden als weitere Gründe für die operative Behandlung angegeben. Zudem kann eine mehrwöchige MMF zu einer ernährungsbedingten Verschlechterung des Allgemeinzustandes führen [11], was insbesondere

beim immunkompromittierten Patienten die Morbidität erhöht.

Im beschriebenen Fall wurde der radiologisch nachgewiesene Knochenverlust über dem linken Kieferwinkel zunächst als Folgeerscheinung einer Parodontopathie angesehen und auf Wunsch des Patienten die Frakturversorgung über einen enoralen Zugang vorgenommen. Dieser erschwerte eine optimale Osteosynthese des Kieferwinkels, da die Übersichtlichkeit der Frakturregion am Ort der Plattenanlagerung limitiert war. Die Gefahr, Schrauben in unsicheren Knochen zu platzieren und in Kombination mit zu kurzen Platten zu verwenden, ist nicht zu vernachlässigen. Bei der initialen operativen Frakturversorgung wurde primär an einen entzündlichen Prozess gedacht, sodass keine Biopsie entnommen wurde. Die nach 8 Wochen aufgetretene Fragmentinstabilität wurde anfänglich auf eine insuffiziente osteosynthetische Fixation zurückgeführt. Weitere radiologische Abklärungen zeigten eine im Verlauf rasch fortschreitende Osteolyse, sodass differenzialdiagnostisch ein neoplastischer Prozess in Betracht gezogen werden musste. Eine anlässlich der Revision durchgeführte Biopsie bestätigte diesen Verdacht durch die Diagnose eines diffusen, großzelligen B-Zell-Lymphoms der plasmablastischen Variante.

Neben Schwellung, Schmerzen und Parästhesien stellen Zahnlockerungen die häufigsten ersten klinischen Symptome des primären Lymphoms der Mandibula dar [8]. Rückblickend deutete bereits die vom Erstbehandler entfernte Brücke zusammen mit den gelockerten und parodontal geschädigten Pfeilerzähnen auf eine maligne Tumorerkrankung hin. Radiologische Zeichen des enossären Lymphoms sind typischerweise multiple, fleckige, verschmelzende Zonen erhöhter Transluzenz mit unscharfen Be-

grenzungen, ein Bild, welches einer Osteomyelitis sehr ähnlich ist [8]. Weisen die Umstände, wie beispielsweise eine HIV-Erkrankung, auf ein Lymphom [2] hin, sollte immer eine Biopsie entnommen werden. Die komplette Remission bildet die Behandlungsgrundlage für eine erfolgreiche Therapie der Fraktur bei einem HIV-assoziierten primären enossären Lymphom im Unterkiefer. Unser Fall zeigt, dass unter solchen Voraussetzungen bei bestehender HIV-Infektion eine operative Frakturbehandlung mit einem freien Beckenkammtransplantat erfolgreich durchgeführt werden kann. Für Patienten mit einer diagnostizierten Immunschwäche ist ein modifiziertes Therapiekonzept unerlässlich: Es sollte auf eine zuverlässige Osteosynthese über einen extraoralen Zugang Wert gelegt werden. Besonders bei der Verwendung von autologen Knochentransplantaten sind Last tragende Osteosyntheseplatten mit sicherer Schraubenpositionierung entscheidend für den Therapieerfolg. Das Behandlungsziel ist eine funktionsstabile Osteosynthese für eine rasche und uneingeschränkte postoperative Mobilisation.

Zusammenfassend handelt es sich beim primären Lymphom des Unterkiefers um ein Krankheitsbild, das oft nicht einfach zu erkennen ist und häufig aufgrund der unspezifischen Befunde mit einer Osteomyelitis oder einer Parodontopathie verwechselt werden kann [8]. Eine frühe Diagnosestellung mit biopsischer Sicherung ist für die Prognose einer späteren Remission entscheidend [16]. Im vorliegenden Fall wurde der Patient ungeachtet seines Immunstatus gemäß den Richtlinien für immunkompetente Patienten behandelt. Eine HIV-Infektion scheint unserer Erfahrung nach keine Kontraindikation für eine operative Frakturversorgung zu sein. Auf risikoreiche Kompromisse wie einen enoralen Zugangsweg oder eine Miniplattenosteosynthese sollte aber unbedingt verzichtet werden.

## Literatur

1. Clarke CA, Glaser SL (2001) Epidemiologic trends in HIV-associated lymphomas. *Curr Opin Oncol* 13: 354–359
2. Dal Maso L, Franceschi S (2003) Epidemiology of non-Hodgkin lymphomas and haemolymphopoietic neoplasms in people with AIDS. *Lancet Oncol* 4: 110–119

3. Delecluse HJ, Anagnostopoulos F, Dallenbach F et al. (1997) Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood* 89: 1413–1420
4. Dodson TB, Nguyen T, Kaban LB (1993) Prevalence of HIV infection in oral and maxillofacial surgery patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 76: 272–275
5. Finn DG (1995) Lymphoma of the head and neck and acquired immunodeficiency syndrome: clinical investigation and immunohistological study. *Laryngoscope* 105: 1–18
6. Gatter KC, Warnke RA (2001) Diffuse large B-cell lymphoma. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds) *Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. IARC Press, Lyon, pp 171–174
7. Gerard L, Galicier L, Boulanger E, Quint L, Lebrette MG, Mortier E, Meignin V, Oksenhendler E (2003) Improved survival in HIV-related Hodgkins lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 17: 81–87
8. Gusebauer AW, Katsikeris NF, Brown A (1990) Primary lymphoma of the mandible: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 48: 409–415
9. Hughes LA, Bailey MH (1993) Human immunodeficiency status in facial fracture patients. *J Plast Reconstr Surg* 91: 577–580
10. Kirk O, Pedersen C, Cozzi-Lepri A et al. (2001) Non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 98: 3406–3412
11. Kunz C, Hammer B, Prein J (2001) Frakturen des zahnlosen atrophischen Unterkiefers. *Frakturversorgung und Komplikationen. Mund Kiefer Gesichtschir* 5: 227–232
12. Martinez-Gimeno C, Acero-Sanz J, Martin-Sastre R, Navarro-Vila C (1992) Maxillofacial trauma: influence of HIV infection. *J Craniomaxillofac Surg* 20: 297–302
13. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, Tural C, Milla F, Feliu E (2003) Improved outcome of AIDS-related lymphoma in patients with virologic response to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 32: 347–348
14. Rodriguez-Recio O, Junquera LM, Calvo N (2000) Mandibular fracture after wire suspension reduction in patient with HIV. *Br J Oral Maxillofac Surg* 38: 397
15. Schmidt B, Kearns G, Perrott D, Kaban LB (1995) Infection following treatment of mandibular fractures in human immunodeficiency virus seropositive patients. *J Oral Maxillofac Surg* 53: 1134–1139
16. Shapiro AL, Shechtman FG, Guida RA, Kimmelman CP (1992) Head and neck lymphoma in patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 106: 258–260
17. Singh B, Poluri A, Shaha AR, Michuart P, Har-El G, Lucente FE (2000) Head and neck manifestation of Non-Hodgkins lymphoma in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am J Otolaryngol* 21: 10–13
18. Stolarski CR, Boguslaw BI, Hoffmann CH, Gates PE (1997) Small-cell noncleaved Non-Hodgkins lymphoma of the mandible in previously unrecognized human immunodeficiency virus infection: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 55: 853–856