

Pathologie 2022 · 43:372–376
<https://doi.org/10.1007/s00292-022-01090-4>
 Angenommen: 31. Mai 2022
 Online publiziert: 24. Juni 2022
 © Der/die Autor(en) 2022

Redaktion
 M. Gaida, Mainz



Das Kaposi-Sarkom – eine Komplikation bei therapierefraktärer Colitis ulcerosa

Anne Kristin Fischer¹ · Anton Kroesen² · Reinhard Büttner¹ · Uta Drebber¹

¹ Institut für Pathologie, Universität zu Köln, Köln, Deutschland

² Krankenhaus Porz am Rhein, Köln, Deutschland

Zusammenfassung

Wir berichten über den Zufallsbefund eines Kaposi-Sarkoms des Kolons bei schwerer therapierefraktärer Colitis ulcerosa. Die Patientin war zuvor lange immunsuppressiv mit Infliximab, Vedolizumab und Prednisolon behandelt worden. Serologische Untersuchungen schlossen eine HIV („human immunodeficiency virus“-) Infektion aus.

Schlüsselwörter

Chronisch-entzündliche Darmerkrankung (CED) · Immunmodulation · T-Zell-Suppression · HIV-unabhängiges Kaposi-Sarkom · $\alpha 4\beta 7$ -Integrin-Inhibitor

Anamnese

Wir berichten über eine 45-jährige türkischstämmige Patientin mit 2019 erst-diagnostizierter Colitis ulcerosa. Im Januar 2021 zeigte die Koloskopie bis 80 cm ab ano eine floride (aktive) Entzündung. Die Patientin wurde nach refraktärer First-line-Therapie über mehrere Monate immunsuppressiv mit Vedolizumab, Infliximab und Prednisolon behandelt. Da auch diese Behandlung nicht anschlug, erfolgte eine restaurative Proktokolektomie. Zum Zeitpunkt der Operation erhielt sie lediglich 20 mg Prednisolon pro Tag.

Pathologischer Befund

Das 64 cm lange Proktokolektomiepräparat zeigte eine starke ulzeröse Entzündung mit Granulationspolypen, darüber hinaus zahlreiche, über das gesamte Präparat verteilte, bis 7 mm messende schwerpunktmäßig submukosale rötlich-bräunliche, recht scharf umgrenzte Knoten (Abb. 1).

Histologisch bot sich das Bild einer aktiven Colitis ulcerosa mit Kryptenumbau und Kryptendestruktion ohne Dysplasien. Die mukosalen und submukosalen Herde erwiesen sich als spindelzellige, ange-

deutet faszikuläre vasoformative Tumoren mit schlitzartigen blutgefüllten Spalträumen. Dazwischen war fokal Siderin abgelagert. Ganz fokal fanden sich zwischen Endothelzellen und Basalmembran globuläre eosinophile Ablagerungen, hervorgehoben in der PAS-Färbung (Abb. 2a–d). Die endotheliale Natur der Proliferate bestätigte sich anhand ihrer CD34- und ERG-Expression (Abb. 3a, b). Die vasoformativen Endothel- und Spindelzellproliferate exprimierten intensiv nukleär das „long-acting nuclear antigene 1“ (LANA1) des HHV8 (Abb. 3c, d). Eine Zytomegaliein-



Abb. 1 ▲ Makroskopisch deutlich sichtbare, dunkel verfärbte submukosale Herde mit Vorwölbung der Mukosa



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

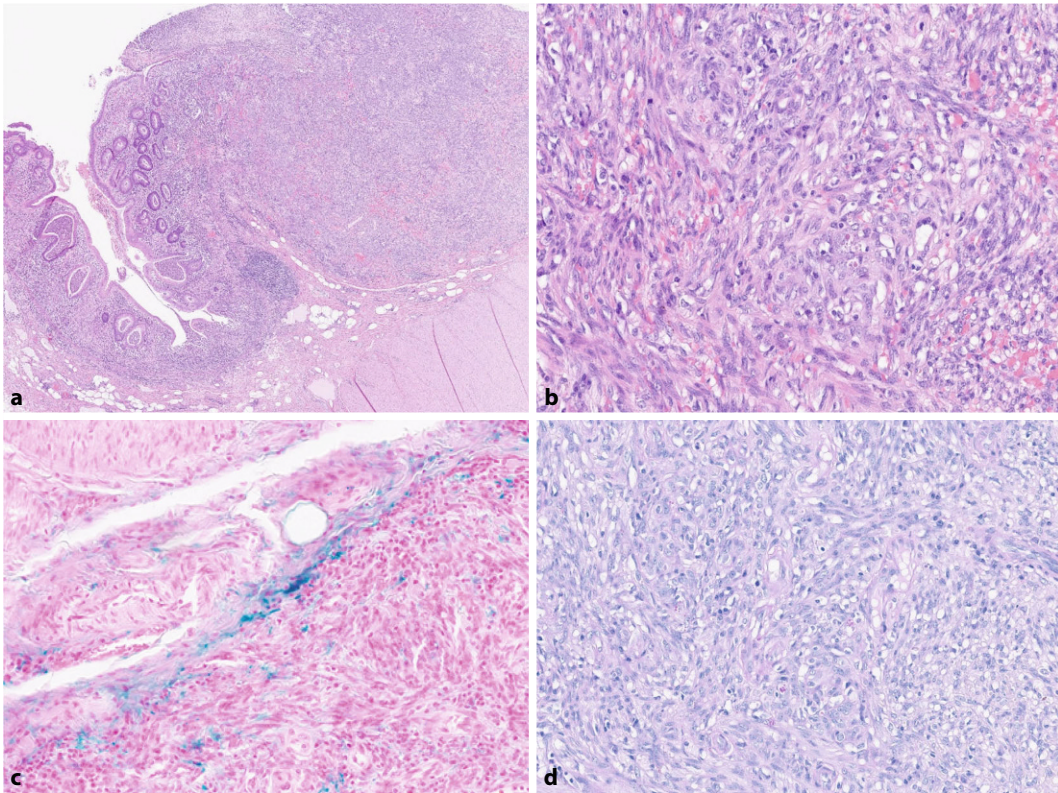


Abb. 2 ◀ Konventionell-histologische Färbungen: **a,b** HE submukosale, die Schleimhaut vorbuckelnde Knoten aus neoplastischen Spindelzellen mit vasoformativer Komponente. **c** FE, Hämosiderinpigmentablagerungen randständig des Tumorgewebes. **d** PAS, Darstellung der PAS-positiven globulären Ablagerungen

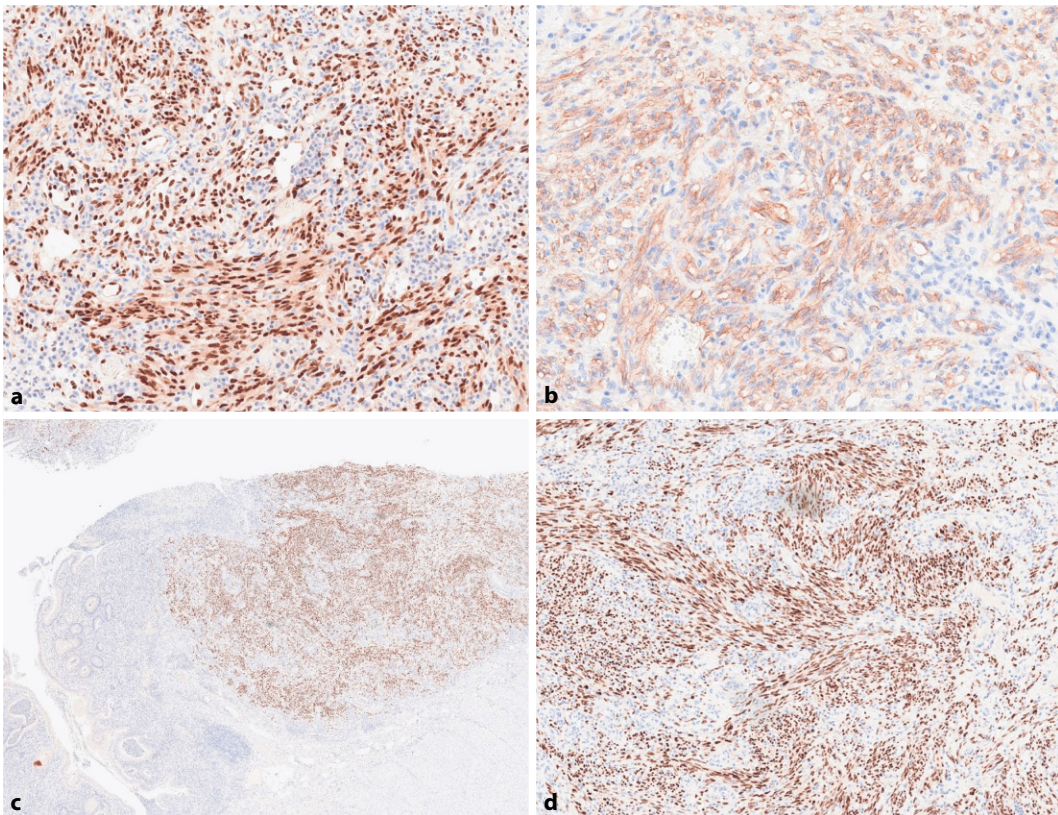


Abb. 3 ◀ Kaposi-Sarkom, immunhistochemische Befunde: **a** Nukleär kräftige ERG-Expression. **b** Kräftige CD34-Expression des Gefäßendothels im Tumor. **c,d** Nukleär kräftige LANA1-Expression (HHV8)

fektion konnte immunhistochemisch ausgeschlossen werden.

Diagnose

Zusammengefasst handelt es sich somit um ein multifokales HHV8-positives Kaposi-Sarkom des Kolons bei über 24 Monate bestehender therapierefraktärer Colitis ulcerosa, einer iatrogen induzierten Form zuzuordnen aufgrund therapeutischer Immunsuppression unter anderem mit Vedolizumab.

Verlauf

Im weiteren Verlauf ergab das bildmorphologische Staging mittels CT keine Hinweise auf Metastasen. Auch die angeschlossene Gastroskopie erwies sich als unauffällig. Serologische Untersuchungen schlossen eine HIV-Infektion der Patientin aus. Sechs Monate postoperativ bestand ein stabiler Zustand, ohne den klinischen Verdacht auf ein Rezidiv oder eine Manifestation der Erkrankung andernorts.

Diskussion

Bei Kolektomiepräparaten nach langjähriger therapierefraktärer Colitis ulcerosa steht zunächst die makroskopische und histopathologische Begutachtung auf (a) das Befallsmuster, (b) die Entzündungsaktivität und (c) die Prüfung auf Dysplasien und hieraus entwickelten Karzinomen im Vordergrund. Einen zusätzlichen Aspekt bieten besondere therapieassoziierte Effekte, die durch neue spezifische immunmodulierende oder immunsupprimierende Antikörpertherapien mit unterschiedlichen Wirkstoffklassen im Rahmen einer lokalisierten oder systemischen Immunsuppression hervorgerufen werden (■ Tab. 1). Wie unsere Kasuistik und Literaturrecherche zeigen, ist hierbei auf besondere Malignommanifestationen zu achten, für die die antikörperbasierte immunsuppressive Behandlung verantwortlich zu machen sind.

Das Kaposi-Sarkom ist ein angioproliferativer, HHV8-assoziiertes Tumor [9]. Ursächlich ist insbesondere der Befall von Endothelzellen durch das HHV8-Virus, einem doppelsträngigen DNA-Virus [1, 3]. Vier Unterformen sind bekannt [1, 3, 6]:

- die klassische/sporadische Form,
- die endemische/afrikanische Form,
- die iatrogene und
- die AIDS-assoziierte Form.

Die *klassische/sporadische Form* wird v. a. bei über 50-jährigen Männern aus Europa oder dem mediterranen Raum beobachtet, sie manifestiert sich prädominant an den unteren Extremitäten.

Die *endemische/afrikanische Form* ist nicht HIV-assoziiert und findet sich bei jungen meist männlichen Erwachsenen zwischen 25 und 40 Jahren [15] und chronisch kranken oder immunsupprimierten kleinen Kindern im subsaharischen Afrika [11]; auch sie manifestiert sich an den unteren Extremitäten und kann bei Kindern aggressiv mit Lymphknotenmetastasen verlaufen.

Die *iatrogene Form* ist meist transplantationsassoziiert und befällt Haut, Schleimhäute und viszerale Organe [13, 14].

Die *AIDS-assoziierte/epidemische Form* letztendlich betrifft HIV1-infizierte, meist homosexuelle Männer, tritt bevorzugt in Haut und Schleimhäuten auf, kann einen disseminierten Befall zeigen und verläuft meist aggressiv. In diesem Zusammenhang entstehen die Tumoren im Stadium der Immunsuffizienz mit einer $CD4^+T$ -Zellzahl $< 200/mm^3$ [3, 7].

In den westlichen Industrienationen ist ein HIV-unabhängiges Kaposi-Sarkom sehr ungewöhnlich. Bekannt sind transplantationsassoziierte Fälle, insbesondere nach Nierentransplantation [13]. In der englischsprachigen Literatur wird zunehmend über HIV-negative gastrointestinale Kaposi-Sarkome bei therapierefraktärer Colitis ulcerosa berichtet. Einschließlich der eigenen Beobachtung wurden unseres Wissens nach insgesamt 30 Fälle publiziert [4, 8, 10, 12]. Bei unterschiedlichen autoimmunen Grunderkrankungen, so bei Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, rheumatoider Arthritis, Psoriasis oder Psoriasisarthritis scheint die Therapie mit einer Reihe von Immunsuppressiva oder Immunmodulatoren als seltene Komplikation die Entstehung eines Kaposi-Sarkoms zu begünstigen. Bemerkenswerterweise handelte sich hierbei jeweils um eine aktive bzw. therapierefraktäre Entzündung. In nahezu allen Fällen wurde das Kaposi-Sarkom als Zufallsbefund erst im

Operationspräparat festgestellt. In diesem Zusammenhang wurden einschließlich dieses Berichts 3 Fälle eines nicht HIV-assoziierten Kaposi-Sarkoms nach Gabe von Vedolizumab publiziert, eines seit 2018 für schwere theapierefraktäre Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn zugelassenen Integrin antagonistischen [4, 12]. Integrin antagonistischen blockieren hochselektiv das Adhäsionsmolekül $\alpha_4\beta_7$ -Integrin auf der Oberfläche aktivierter T-Lymphozyten. Hierüber wird die Bindung der T-Lymphozyten an mukosale Adhäsionsmolekül-1 (MAdCAM1)-Rezeptoren auf dem Endothel intestinaler Blutgefäße und deren konsekutive Einwanderung in das Gewebe verhindert. Es kommt zu einer Unterdrückung des weiteren Entzündungsprozesses, folglich aber auch zu einer verminderten T-Zellvermittelten Immunantwort im Gastrointestinaltrakt. Andere, ebenfalls kontrovers diskutierte mögliche Auslöser eines Kaposi-Sarkoms sind Wirkstoffe aus der Gruppe der Januskinasainhibitoren wie Tofacitinib [16]. Als weitere Gruppe kommen TNF-Inhibitoren wie Adalimumab infrage, unter deren Einnahme auch das Auftreten anderer Malignome wie insbesondere maligne Melanome der Haut beschrieben werden.

Im Vergleich zum Kaposi-Sarkom bei systemischer HIV-Infektion ist die enterale Manifestation dieser Tumorentität bei chronisch entzündlicher Darmerkrankung unter der Gabe eines selektiv die T-Zellen der Kolonschleimhaut unterdrückenden Immunsuppressivums bemerkenswert. Hier scheint offensichtlich das lokale Milieu gekennzeichnet durch Entzündung und therapeutische Modulation bzw. Suppression von T-Zell-Funktionen für die Tumorentstehung entscheidend zu sein. Dies erklärt auch, dass das alleinige Absetzen der Immunsuppressiva häufig schon zu einer Tumoremision führt. [16]. Medikamentös spricht das gastrointestinale manifeste Kaposi-Sarkom sehr gut auf eine Therapie mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin und Rituximab an [5]. Bei gleichzeitiger schwerer Colitis ulcerosa mit notwendiger Immunsuppression muss eine (sub)totale Kolektomie erwogen werden.

Für andere Colitis-ulcerosa-Medikamente mit direkter T-Zell-Suppression

Tab. 1 Literaturbeispiele zu medikamentös induziertem Kaposi-Sarkom bei Colitis ulcerosa

Wirkstoff	Gruppe	Wirkweise	Fälle	Patientenalter	Geschlecht	HIV	Zitat
Tofacitinib	Januskinaseinhibitor	Spezifischer Inhibitor der Januskinasen (v.a. JAK1 und JAK3)	1	30	m	Nein	Wetwittayakhleng P et al. 2021 [16]
Vedolizumab	Humanisierter monoklonaler IgG-G1-Antikörper gegen Integrin $\alpha 4\beta 7$	„Hochselektive Blockade des Adhäsionsmoleküls $\alpha 4\beta 7$ -Integrin („lymphocyte Peyer's patch adhesion molecule 1: LPAM-1) auf der Oberfläche aktivierter Lymphozyten, insbesondere auf Th-Gedächtniszellen. Hierüber wird die Bindung der Lymphozyten an MadCAM-Rezeptoren auf dem Endothel von intestinalen Blutgefäßen und deren konsekutive Einwanderung in das Gewebe verhindert, die Entzündungsreaktion supprimiert“	3	45 47 30	w m m	Nein Ja Nein	Papa V et al. 2020 [12] Ajao SO 2021 [2] Fischer et al. 2022 [17]
Prednisolon	Kortikosteroide	Bindung des intrazellulären Glukokortikoidrezeptors, der in den Zellkern transloziert wird. Der Rezeptor-Liganden-Komplex bindet dann an spezifische Glukokortikoid-response-Elemente der DNA und aktiviert Gene, die Glukokortikoidantworten vermitteln	7	64 70 21 63 22 63 48	m m m m m m m	Nein Nein Nein N. b. Nein Nein Nein	Kumar V et al. 2017 [18] Hamzaoui L et al. 2013 [19] Adlersberg R 1969 [20] Thompson GB et al. 1989 [21] Du et al. 2018 [22]
Ciclosporin	Calcineurin-Inhibitor	Zyklisches Polypeptid aus 11 Aminosäuren (produziert durch die Pilzspezies <i>Beauveria nivea</i>). Calcineurin-Inhibitor. Stark immunsuppressive Eigenschaften insbesondere auf T-Zellen und die zelluläre Immunantwort. Calcineurin aktiviert einen wichtigen Signaltransduktionsweg der T-Zellaktivierung. Folge ist die verminderte Reifung von T-Lymphozyten und die verminderte Lymphokin-Produktion, einschließlich IL-2	1	26	m	Nein	Clarke LM et al. 2021 [4]
Adalimumab	TNF α -Inhibitor	Monoklonaler rekombinanter IgG1-Antikörper gegen TNF α mit Bindung an den serum- und gewebegebundenen Tumornekrosefaktor, mit der Folge von dessen Inaktivierung und Degradation. Inhibition der Aktivität von TNF α führt zu einer Modulation des TNF α -vermittelten Entzündungs- und Schmerzpfades	1	70	m	Nein	Kumar V et al. 2017 [18] Hamzaoui L et al. 2013 [19]
Infliximab							
Golimumab							
Azathioprin/ 6-Mercaptopurin	Imidazol-Derivat (atypisches Nucleosid)	Nicht-kompetitiver Purin-Antagonist. Inhibition der Reifung von T-Zellen, Blockade von Hypersensitivitätsreaktionen, antiinflammatorische Aktivität. Inhibition der Purin-Biosynthese und Inkorporation von 2-Deoxy-6-Thioguanin-Nucleotiden in die DNA. Die Zytotoxizität durch die Thiopurin-Inkorporation scheint die Methylierung einer Thiol-Gruppe zu erfordern, eine Fehlpaarung von S-Methylguanin mit Thymin, mit folglich Erkennung und Signalgebung an das Mismatch-repair-System	4	30 65 48 36	m m m w	Nein Nein Nein Nein	Hamzaoui L et al. 2013 [19] Rodríguez-Peláez M et al. 2010 [23] Du et al. 2018 [22] Puy-Montbrun et al. 1991 [24]
Mesalazin/ Sulfasalazin	Modifiziertes Sulfonamid (Sulfapyridin und 5-Aminosalizylsäure [5-ASA])	Inhibition des Arachidonsäuremetabolismus. Immunsuppression durch Hemmung der Zytokin-Synthese (IL-1, IL-2, TNF α , NF κ B). Hierdurch mutmaßliche Inhibition der DNA-Synthese und Proliferation potenziell pathogener T- und B-Zellpopulationen, Inhibition von Adhäsion, Chemotaxis und Phagozytose	1	49	m	Nein	Shah N et al. 2017 [25]
N. b. nicht bekannt							

wird in der Literatur ebenfalls das Auftreten eines therapiessoziierten iatrogenen Kaposi-Sarkoms beschrieben. Zu nennen ist hier das Thiopurin Azathioprin, das über eine Störung der Purinbiosynthese und konsekutive DNA- und RNA-Bildungshemmung die Reifung von T-Lymphozyten beeinträchtigt und somit Hypersensitivitätsreaktionen blockiert.

Auch unter Calcineurin-Inhibitoren-Therapie wie Tacrolimus oder Ciclosporin A wird das Auftreten iatrogenen Kaposi-Sarkoms berichtet, so insbesondere bei nierentransplantierten Patienten aber auch bei Colitis ulcerosa [4, 13].

Fazit für die Praxis

- Bei einer immunsuppressiv langzeittherapierten Colitis ulcerosa mit immunmodulierenden oder -supprimierenden Medikamenten sollte auf die Möglichkeit der Entstehung eines iatrogenen HHV8-assoziierten Kaposi-Sarkoms geachtet werden.
- Bei Vorliegen atypischer Gefäßproliferate/bei histomorphologischem Verdacht auf Kaposi-Sarkom/spindelzelligem Sarkom sollte die immunhistochemische Untersuchung auf Expression des „long-acting nuclear antigene 1“ (LANA1) des HHV8 zielführend angeschlossen werden.

Korrespondenzadresse

Dr. Anne Kristin Fischer
Institut für Pathologie, Universität zu Köln
Kerpener Str. 62, 50937 Köln, Deutschland
anne.fischer1@uk-koeln.de

Funding. No funding was received.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A.K. Fischer, A. Kroesen, R. Büttner und U. Drebbler geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die

Kaposi sarcoma—a complication of treatment refractory ulcerative colitis

We report on the incidental finding of Kaposi sarcoma of the colon in the setting of refractory ulcerative colitis treatment. The patient was under long-term immunosuppression with infliximab, vedolizumab, and prednisolone. Serologic analysis excluded human immunodeficiency virus (HIV) infection.

Keywords

Chronic inflammatory bowel disease · Immunomodulation · T cell suppression · HIV-independent Kaposi sarcoma · $\alpha 4\beta 7$ -Integrin inhibitor

ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Antman K, Chang Y (2000) Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 342(14):1027–1038
2. Ajao SO, Jayasingam R, Shaaban H (2021) Iatrogenic Kaposi's sarcoma unmasked by vedolizumab in a patient with ulcerative colitis and well-controlled human immunodeficiency virus: a case report. *Int J Crit Illn Inj Sci* 11(3):177–180
3. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS et al (1994) Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 266(5192):1865–1869
4. Clarke LM, Chawla K, Tabbara N et al (2021) Cyclosporine-induced Kaposi sarcoma in a patient with ulcerative colitis. *Am J Med Case Rep* 8(5):e600
5. Cooley T, Henry D, Tonda M et al (2007) A randomized, double-blind study of pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Oncologist* 12(1):114–123
6. Goldblum J, Folpe A, Weiss S (2020) Enzinger and Weiss's soft tissue tumors, 7. Aufl., S 803–813
7. Hymes KB, Cheung T, Greene JB et al (1981) Kaposi's sarcoma in homosexual men—a report of eight cases. *Lancet* 192(8247):598–600
8. Kahl P, Buettner R, Friedrichs N et al (2007) Kaposi's sarcoma of the gastrointestinal tract: report of two cases and review of the literature. *Pathol Res Pract* 203(4):227–231
9. Martin RW III, Hood AF, Farmer ER (1993) Kaposi sarcoma. *Medicine* 72(4):245–246
10. Meltzer SJ, Rotterdam HZ, Korelitz BI (1987) Kaposi's sarcoma in association with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 82(4):378–381
11. Oettle AG (1962) Geographical and racial differences in the frequency of Kaposi's sarcoma as evidence of environmental or genetic causes. *Acta Unio Int Contra Cancrum* 18:330–363
12. Papa V, Giustiniani MC, Lopetuso LR et al (2020) Human herpesvirus 8-associated colonic Kaposi's sarcoma during vedolizumab treatment in ulcerative colitis: a case report and review of the literature. *BMC Gastroenterol* 20:76
13. Penn I (1997) Kaposi's sarcoma in transplant recipients. *Transplantation* 64(5):669–673
14. Stribling J, Weitzner S, Smith GV (1978) Kaposi's sarcoma in renal allograft recipients. *Cancer* 42:442–446
15. Thijs A (1920) L'angiosarcomatose de Kaposi au Congo belge et au Ruanda-Urundi. *Ann Soc Belge Med Trop* 37:295–308
16. Wetwittayakhleng P, Golovics P, Lakatos P (2021) Tofacitinib-associated iatrogenic Kaposi Sarcoma in a patient with ulcerative colitis. *ACG Case Rep J* 8(11):e678
17. Fischer AK et al (2022) Kaposi sarcoma—a complication of treatment refractory ulcerative colitis. *Pathologie*. <https://doi.org/10.1007/s00292-022-01090-4>
18. Kumar V, Soni P, Garg M, Abduraimova M, Harris J. (2017) Kaposi Sarcoma Mimicking Acute Flare of Ulcerative Colitis. *J Investig Med High Impact Case Rep* 5(2):2324709617713510.
19. Hamzaoui L, Kilani H, Bouassida M et al (2013) Iatrogenic colorectal Kaposi sarcoma complicating a refractory ulcerative colitis in a human immunodeficiency negative-virus patient. *Pan Afr Med J* 15:154
20. Adlersberg R (1970) Kaposi's sarcoma complicating ulcerative colitis: report of a case. *Am J Clin Pathol* 54(1):143–146
21. Thompson GB, Pemberton JH, Morris S et al (1989) Kaposi's sarcoma of the colon in a young HIV-negative man with chronic ulcerative colitis. Report of a case. *Dis Colon Rectum* 32(1):73–76
22. Duh E, Fine S (2017) Human herpesvirus-8 positive iatrogenic Kaposi's sarcoma in the setting of refractory ulcerative colitis. *World J Clin Cases* 5:423–427
23. Rodríguez-Peláez M, Fernández-García MS, Gutiérrez-Corral N et al (2010) Kaposi's sarcoma: an opportunistic infection by human herpesvirus-8 in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 4(5):586–590
24. Puy-Montbrun T, Pigot F, Vuong PN et al (1991) Kaposi's sarcoma of the colon in a young HIV-negative woman with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 36(4):528–531
25. Shah N, Lidofsky S, Laskiewicz L (2018) Colorectal Kaposi Sarcoma in an Immunosuppressed Ulcerative Colitis Patient. *J Gastrointest Surg* 22(7):1301–1302