

Z Rheumatol
<https://doi.org/10.1007/s00393-025-01657-5>
 Angenommen: 11. April 2025

© The Author(s), under exclusive licence to
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2025

Redaktion
 Veit Krenn, Trier



Amyloidosen in der orthopädisch/rheumatologischen Pathologie

Frühe histologische Diagnose kann lebensrettende
 Therapien von systemischen Amyloidosen ermöglichen

Jonathan Falk · Stephan Falk · Veit Krenn

MVZ für Histologie, Zytologie und Molekulare Diagnostik Trier GmbH, Trier, Deutschland

Zusammenfassung

Die seltene und chronisch verlaufende, durch Herz- oder Nierenbeteiligung häufig lebensbedrohliche Erkrankungsgruppe der Amyloidosen entsteht durch Fehlfaltung und Ablagerung von unlöslichen Proteinen mit nachfolgender Organschädigung. Amyloidosen können aufgrund ihrer Manifestationen im Bewegungsapparat bereits in Frühstadien histologisch an Operationspräparaten der orthopädischen Pathologie diagnostiziert und heute erfolgreich therapiert werden. Der Amyloidnachweis mittels Kongorot-Färbung und Immunhistochemie insbesondere an Untersuchungsmaterial bei Indikationen wie Karpaltunnelsyndrom, lumbaler Spinalkanalstenose und spontanen Sehnenrupturen, aber auch den meisten anderen Veränderungen des Bewegungsapparates ermöglicht bei entsprechender Aufmerksamkeit und Technik eine ggf. lebensrettende Frühdiagnose. Die Suche nach Amyloid sollte daher in der Rheumapathologie zur diagnostischen Routine gehören.

Schlüsselwörter

Inzidenz · Bewegungsapparat · Immunhistochemie · Kongorot-Färbung · Amyloidogene Proteine

In diesem Beitrag

- Ursachen für eine Späterkennung von Amyloidosen
- Formale Pathogenesen der Amyloidosen
- Kausale Pathogenese der Amyloidosen
- Systemische und lokalisierte Amyloidosen
- Klinische Befunde von Amyloidosen
- Amyloidosen in der orthopädischen Rheumatologie und in der Rheumatologie
 AL-Amyloidose • ATTRv-Amyloidose (hereditäre Form) • ATTRwt-Amyloidose (Wildtyp/erworbene Form)
- Diagnose der Amyloidosen mittels der Kongorot-Färbung
 Spezifität und Sensitivität der Kongorot-Färbung
- Welchen Beitrag zur Diagnostik von Amyloidosen kann die Rheumapathologie leisten?

Ursachen für eine Späterkennung von Amyloidosen

Amyloidosen, die mehrheitlich eine extrazelluläre Anreicherung von pathologischen Proteinen (amyloidogene Proteine) darstellen, werden oft im doppelten Sinn in der Diagnostik übersehen: Vonseiten der Klinik kann die lange Latenz zu der Nichterkennung der Erkrankung beitragen. In der Histopathologie werden diese Fälle aufgrund von nur sehr diskreten histopathologischen Veränderungen einer Amyloidose oft nicht diagnostiziert. Zusätzlich liegen oft keine ausreichenden klinischen Informationen zum Zeitpunkt der histopathologischen Diagnosestellung vor, sodass auch keine weitere hierfür notwendige Spezialfärbung (Kongorot-Färbung) veranlasst wird und somit kein Fokus auf einen Amyloidnachweis besteht.

Formale Pathogenesen der Amyloidosen

Formal-pathogenetisch sind Amyloidosen eine seltene Erkrankungsgruppe infolge von Faltungsstörungen von Proteinen und dadurch bedingter Ablagerungen von hochorganisierten, nicht abbaubaren Eiweißfibrillen, die zu Schädigung, Funktionsstörungen und schließlich zum Versagen der betroffenen Organe und Gewebe führen. Der Bewegungsapparat kann frühzeitig betroffen sein, während in fortgeschrittenen Stadien besonders die kardiale und die renale Amyloidose lebensbegrenzend sind [7].

Die Amyloidosen können als hereditäre oder erworbene Erkrankungen auftreten und sind zwar selten, müssen aber aufgrund ihres häufig lebensbegrenzenden Verlaufes und heute möglicher



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Therapien so früh wie möglich diagnostiziert und klassifiziert werden. Ihre Inzidenz beträgt z.B. für die erworbene AL(Leichtketten)-Amyloidose ca. 3 bis 13 pro 1 Mio. Menschen/Jahr, für die hereditäre ATTR(Transthyretin)-Amyloidose ca. 0,1 bis 2 pro 1 Mio. Menschen/Jahr (wobei starke regionale Unterschiede mit Häufigkeitsclustern z.B. in Portugal oder Schweden verzeichnet werden). Allerdings scheinen besonders AL- und ATTR-Amyloidosen zuzunehmen bzw. häufiger diagnostiziert zu werden [7, 13].

Kausale Pathogenese der Amyloidosen

Grundsätzlich kann die Pathogenese der Amyloidosen wie folgt eingeteilt werden:

1. überschießende Bildung eines potenziell amyloidbildenden Eiweißes,
2. Auftreten eines pathologischen Eiweißes mit einer höheren Neigung zu Fehlfaltungen als im Normalzustand (z.B. alteriertes Transthyretin bei Mutationen im entsprechenden Gen), proteolytische Spaltung eines normalen Proteins in amyloidogene Eiweißfragmente (z.B. Immunglobulinleichtketten) oder
3. intrinsische Neigung eines normalen Eiweißes zur Amyloidbildung (normales Transthyretin) [3].

Amyloid entsteht dabei über einen komplexen mehrstufigen Prozess aus fehlgefalteten Proteinen über Oligomere und schließlich β -Faltblattstrukturen mit eingelagerten extrazellulären Matrix- und Serumproteinen [3, 12].

Systemische und lokalisierte Amyloidosen

Bei *systemischen Amyloidosen* wird das amyloidogene Protein in einem Organ (z.B. Knochenmark oder Leber) synthetisiert und lagert sich in abseits hiervon gelegenen Organen ab. Bei *der lokalisierten Amyloidose* hingegen sind Produktion und Ablagerung an einem Ort. Prototyp einer derartigen lokalisierten Amyloidose ist der sog. Amyloidtumor, der sich, wie der Name suggeriert, als eine Raumforderung klinisch manifestiert.

Klinische Befunde von Amyloidosen

Das klinische Bild einer systemischen Amyloidose wird überwiegend vom Amyloidosetyp und von den betroffenen Organen bestimmt. Klinisch bestehen jedoch Überlappungen zwischen den Amyloidosen, da bei allen Typen sehr häufig Herz, Nieren, Nervensystem, Leber, Haut sowie der Bewegungsapparat betroffen sind. In Abhängigkeit vom Amyloidosetyp kann der Befall bestimmter Organe im Vordergrund stehen (z.B. kardiale Amyloidose bei ATTR-Amyloidose), oder es kommt zu Multiorganmanifestationen (z.B. AL-Amyloidose). Die Symptome sind in aller Regel unspezifisch und führen häufig zu einer langen Latenz zwischen Auftreten der ersten Symptome und der Diagnose.

Amyloidosen in der orthopädischen Rheumatologie und in der Rheumatologie

Amyloidosen können grundsätzlich im gesamten Bewegungsapparat auftreten. Das klinische Bild ist daher vom Ort und Ausmaß der Amyloidablagerungen abhängig. Zu den möglichen Manifestationen gehören u.a. Karpaltunnelsyndrom, Schnappfinger, lumbale Spinalkanalstenose, spontane Sehnenrupturen, Arthropathien und Weichteilschwellungen. Knochenmanifestationen sind selten [9, 10].

Für die Orthopädie/Rheumatologie besonders relevant sind aufgrund ihrer Assoziation mit Erkrankungen des Bewegungsapparates 4 Amyloidosetypen:

1. AA-Amyloidose: Dieser Typ ist mit chronischen Entzündungen wie rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylarthritis (Morbus Bechterew), chronischen Infektionskrankheiten und familiärem Mittelmeerfieber assoziiert. Durch die erfolgreiche Therapie dieser Erkrankungen ist die AA-Amyloidose sehr selten geworden;
2. β 2M(β 2-Mikroglobulin)-Amyloidose: Auch diese Erkrankung, die besonders häufig bei Hämodialysepatienten auftrat und sich sehr häufig im Bereich des Karpaltunnels manifestierte, ist durch verbesserte Dialysetechniken heute sehr selten geworden;
3. AL-Amyloidose [6];

4. ATTR-Amyloidose (hereditäre Form [ATTRv] und Wildtyp [ATTRwt]) [6].

Es soll daher kurz auf die AL- und die ATTR-Amyloidosen eingegangen werden, die sich beide mehrheitlich im Bereich des Bewegungsapparates manifestieren können, hier bei entsprechender Aufmerksamkeit eine Frühdiagnose mit der Möglichkeit einer wirksamen Therapie ermöglichen und für 95 % aller (lebensbedrohenden) kardialen Amyloidosen verantwortlich sind [12].

Die häufigen Amyloidoseformen werden, wie nachfolgend aufgeführt, charakterisiert.

AL-Amyloidose

Diese Form ist rasch progredient und hat eine hohe Mortalität (43 % der Patienten versterben innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung zumeist an der Amyloidkardiomyopathie). Aber: Die durchschnittliche Verzögerung zwischen Auftreten erster Symptome und Diagnose beträgt 3 Jahre, früher bei renaler Amyloidose (Nierenbiopsie zur Abklärung des chronischen Nierenversagens ist diagnostisch wegweisend), die kardiale Amyloidose verläuft zunächst häufig silent. Bei der AL-Amyloidose tritt in 2–5 % aller Fälle ein Befall des Bewegungsapparates auf und manifestiert sich in 70–80 % der Fälle als progrediente symmetrische bilaterale Polyarthrit, die durch AL-Amyloidablagerungen in den periartikulären Weichgeweben der Schulter-, Hand-, MCP(Metakarpophalangeal)-, PIP(Interphalangeal)- und Kniegelenke bedingt ist [2, 8].

Klinische Symptomatik

Diese besteht in der Makroglossie (15 %), in einer periorbitalen Purpura (17 %) und in einem Karpaltunnelsyndrom (Altersmedian: 65 Jahre, Männer > Frauen). Die Manifestation besteht überwiegend als Kardiomyopathie und Niereninsuffizienz, aber auch Leber, Weichteile, peripheres und autonomes Nervensystem sowie Magen-Darm-Trakt können einbezogen sein.

Hämatogene Grunderkrankung: monoklonale Leichtketten-überproduktion

Diese kann bestehen bei monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS), bei multiplem Myelom, bei lymphoplasmazytischem Non-Hodgkin-Lymphom/Morbus Waldenström. Die Therapie besteht bislang in der Therapie der neoplastischen Grunderkrankung, meist in Form einer zytotoxischen Chemotherapie, monoklonalen Antikörpern gegen Oberflächenantigene von Plasmazellen, Proteasominhibitoren u. a. Bislang ist noch keine Therapieoption zugelassen, die bereits abgelagertes Amyloid wieder in lösliche Moleküle überführen kann [6].

ATTRv-Amyloidose (hereditäre Form)

Die hereditäre Form der ATTR (v steht für Variante) ist eine genetisch durch eine Vielzahl von Punktmutationen im Transthyretin-Gen mit sehr unterschiedlicher phänotypischer Expression gekennzeichnete Gruppe von Erkrankungen, die bei Mutationsträgern relativ früh („early onset“, Altersmedian: 33 Jahre) oder später im Leben (Altersmedian 55 Jahre) auftreten kann. Je nach Mutationstyp sind unterschiedliche Organe, meist jedoch Herz und Nervensystem betroffen, und die Erkrankung verläuft in der Regel langsam und chronisch-progredient. Aufgrund dieses Verlaufes ist bei Betroffenen, die aufgrund der unspezifischen Symptome aller Amyloidosen bis zur Diagnosestellung meist eine Odyssee hinter sich haben, eine Frühdiagnose zum gezielten Einsatz moderner Therapeutika zur Verhinderung der Amyloidbildung von großer Bedeutung [11]. Die Verteilung besteht mehrheitlich bei Männern, die Manifestation je nach Mutation: Kardiomyopathie/Polyneuropathie. Die Genese liegt in einer Punktmutation im Transthyretin(TTR)-Gen (> 140 Mutationen) vor, die Vererbung ist autosomal-dominant.

ATTRwt-Amyloidose (Wildtyp/erworbene Form)

Die ATTRwt-Amyloidose ist eine typische Alterserkrankung, die früher auch als „senile Amyloidose“ bezeichnet wurde und

sich klinisch meist als langsam progrediente Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen infolge einer kardialen Amyloidose (Amyloidkardiomyopathie), gelegentlich auch als Polyneuropathie manifestiert. Hier kommt es zu Amyloidablagerungen aus aggregierten und fehlgefalteten Transthyretinmolekülen mit normaler Aminosäuresequenz ohne zugrundeliegende Mutationen im TTR-Gen [16]. Eine Autopsiestudie wies bei etwa 25 % aller >85 Jahre alt gewordenen Personen ATTR-Amyloid nach, sodass von einer hohen Prävalenz auszugehen ist [14]. Amyloidablagerungen werden bei der ATTRwt-Amyloidose zunehmend häufig in Geweben des Bewegungsapparates, etwa in Bandscheiben, Sehnen, Bändern, Gelenkkapseln und besonders im Bereich des Karpaltunnels, diagnostiziert [1, 5, 10]. Der Altersmedian liegt bei 70 Jahren, es besteht eine Manifestation als Kardiomyopathie und (häufig Jahre vor der lebensbedrohlichen Herzerkrankung) in anderen Organen, z. B. Karpaltunnelsyndrom, lumbale Spinalkanalstenose, spontane Bizepssehnenruptur. Keine Mutation ist im TTR-Gen nachweisbar [4].

Diagnose der Amyloidosen mittels der Kongorot-Färbung

Bei der histologischen Diagnostik von Amyloid bzw. von Amyloidosen führt der Grundsatz und muss in allen Pathologien beachtet werden, dass bei Vorliegen in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung homogener strukturloser extrazellulärer leichtgradig eosinophiler Befunde in den unterschiedlichsten Geweben (Abb. 1a) immer eine Amyloidose ausgeschlossen werden sollte. Derartige Befunde müssen mit der hierfür spezifischen Kongorot-Färbung (Goldstandard) mit nachfolgender polarisationsoptischer Untersuchung auf Amyloid überprüft werden: In dieser polarisationsoptischen Analyse ergibt sich dann charakteristischerweise eine teils hellorange, teils hellgrüne (sog. apfelgrüne) Doppelbrechung, die auch als Dichromasie bezeichnet wird. Dies gilt generell auch für bestimmte Operationspräparate aus der orthopädischen Pathologie wie etwa das Lig. carpi transversum bzw. perikarpales Bindegewebe bei Karpaltunnelsyndrom, das Lig. flavum

bei lumbalen Spinalkanalstenosen sowie Bizepssehnen bei Spontanrupturen. Beim Vorhandensein von Amyloid weist dieses in Abhängigkeit vom Amyloidosetyp eine wechselnd intensive orangerote Färbung (Abb. 1b) und im polarisierten Licht eine klassische apfelgrüne Doppelbrechung auf (Abb. 1c).

Spezifität und Sensitivität der Kongorot-Färbung

Die Kongorot-Reaktion ist nicht spezifisch für Amyloid, da auch Kollagene und Elastin gefärbt werden. Jedoch ergibt sich in der Polarisationsmikroskopie eine fibrilläre Struktur, und diese sind dadurch als Kollagene und Elastin und nicht als das charakteristischerweise homogen, nicht fibrilläre Amyloid erkennbar. Die Sensitivität der Kongorot-Färbung ist bei fokalen und kleinen Amyloidablagerungen und insbesondere bei zu dünnen Gewebeschnitten eingeschränkt. Durch die Erhöhung der Dicke von Gewebeschnitten auf etwa 10–15 µm kann die Sensitivität gesteigert werden. Die Besonderheiten der Kongorot-Färbung sollten unbedingt in die histopathologische Diagnostik bei der Auswertung der Kongorot-Färbung einbezogen werden [13].

Damit ist zwar ein Amyloidnachweis geführt, aber die Typisierung des Amyloids ist der Immunhistochemie mit Antikörpern gegen die unterschiedlichen amyloido-genen Proteine (Abb. 1d) oder spezifischer Massenspektroskopie (MALDI) vorbehalten. In Zweifelsfällen und bei speziellen Fragestellungen (z. B. bei ATTR-Amyloidose oder auch bei bekannter Monoklonaler-Gammopathie) sollte die Typisierung in einem erfahrenen Referenzlabor vorgenommen werden.

Welchen Beitrag zur Diagnostik von Amyloidosen kann die Rheumapathologie leisten?

In den vergangenen Jahren wurden immer wieder Fallbeobachtungen sowie Untersuchungen an relativ kleinen Patientenkollektiven zum Nachweis von Amyloid in verschiedenen Strukturen des Bewegungsapparates vorgelegt. In einer 2021 erschienenen Übersichtsarbeit haben Winiinger et al. eine systematische Analyse

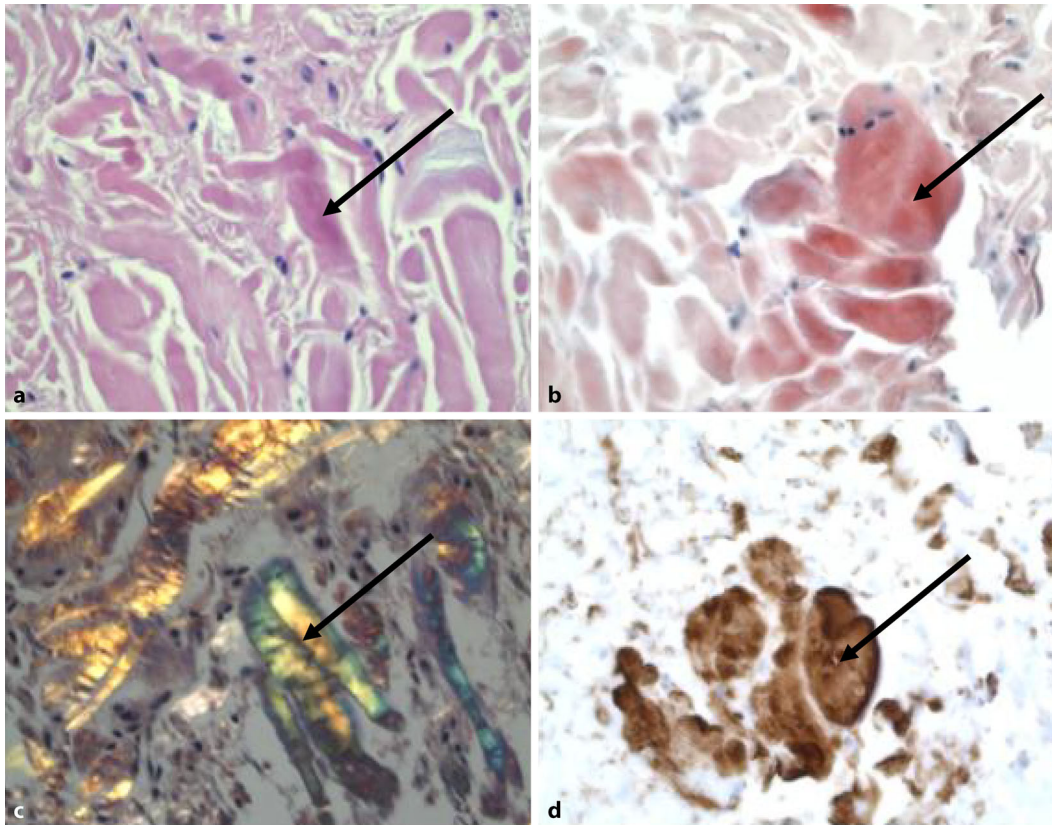


Abb. 1 ◀ Charakteristische Befunde bei einem Karpaltunnelsyndrom mit mikroskopischem Nachweis von Amyloid in den unterschiedlichen Färbungen (a Pfeil zeigt auf die typische Struktur von Amyloid in der HE[Hämatoxylin-Eosin]-Färbung, b Kongorot-Reaktion: Pfeil weist auf die charakteristische, homogene Färbung in der Kongorot-Reaktion, c Kongorot-Färbung mit typischer grüner oder auch oranger Doppelbrechung der kongophilen Substanz (Amyloid) im polarisierten Licht, d Nachweis einer ATTRwt-Amyloidose mittels immunhistochemischer Reaktion. (Sämtliche Mikrofotografien in einer Originalgröße von 440fach; Lichtmikroskop: Leica DM 2500 [Wetzlar, Deutschland])

der zu Amyloidosen und Bewegungsapparat veröffentlichten Untersuchungen vorgelegt [15]. Es handelt sich um 24 Publikationen mit insgesamt 3606 Patienten, von denen 13 Studien Patienten mit Karpaltunnelsyndrom (CTS), 5 mit Arthrosen (OA) im Knie- und 2 im Hüftgelenk, 5 mit lumbaler Spinalkanalstenose (LSS) sowie 2 mit Läsionen der Rotatorenmanschetten und eine mit Bizepssehnenruptur bei kardialer ATTR-Amyloidose untersuchten.

Es enthielten 19 dieser Studien histopathologische Untersuchungsergebnisse, davon 10 aus dem Bereich des Karpaltunnels (Lig. carpi transversum oder tenosynoviales Bindegewebe), 4 vom Lig. flavum bei Spinalkanalstenose, 4 aus Knorpel und Synovia bei Knie-TEP (Totalendoprothese) und jeweils 1-mal bei Hüft-TEP und aus der Rotatorenmanschette.

Insgesamt wurden in allen Studien 2183 histopathologische Untersuchungen vorgenommen und dabei 418 Amyloidosen (410 ATTR- und 8 AL-Typen) nachgewiesen. Die Prävalenz der Amyloidosen in allen Patientengruppen der eingeschlossenen Studien beträgt somit 19,1%.

Bei den 1753 Fällen mit Karpaltunnelsyndrom traten Amyloidablagerungen bei 248 Patienten mit 241 ATTR- und 7 AL-Amyloidosen auf. Die Prävalenz der Amyloidose beträgt hier somit 14,1%. Operationspräparate bei Dekompression lumbaler Spinalkanalstenosen wurden bei 157 Fällen untersucht. ATTR-Amyloid konnte in 64 Fällen nachgewiesen werden, eine AL-Amyloidose trat nicht auf. Die Prävalenz von ATTR-Amyloidablagerungen im Lig. flavum beträgt somit 40,8%. Amyloid ist also bei fast der Hälfte der Patienten mit lumbaler Spinalkanalstenose vorhanden.

Die 382 Patienten (82 Männer und 294 Frauen), die Knie- oder Hüftgelenkendoprothesen mit histopathologischer Untersuchung von Knorpel, Synovia und/oder Gelenkkapsel erhielten, wiesen in 97 Fällen eine ATTR-Amyloidose und in einem Fall eine AL-Amyloidose auf (Prävalenz: 25,7%). In einer eigenen Untersuchung an 7590 Fällen des Histopathologischen Arthritisregisters der Deutschen Gesellschaft für Orthopädische Rheumatologie (DGORh) am MVZHZMD (MVZ für Histologie, Zytologie und molekulare Diagnostik)

Trier, GmbH im Rahmen einer Masterarbeit von J. Falk konnten diese Angaben vollumfänglich bestätigt werden.

» Bei bis zu 14% der Fälle konnte in der orthopädisch/rheumatologischen Pathologie Amyloid nachgewiesen werden

Daraus wird deutlich, dass in Abhängigkeit von der Entnahmelokalisation bei bis zu 14% aller Fälle in der orthopädisch/rheumatologischen Pathologie bei entsprechender Aufmerksamkeit und Untersuchungstechnik Amyloid nachgewiesen werden kann. Daraus ergibt sich die hohe Bedeutung der umfassenden histopathologischen Untersuchung auch unter Verwendung der Kongorot-Färbung zum Amyloidnachweis von Gewebepreparaten der orthopädisch-rheumatologischen Pathologie, die im Rahmen von Operationen zur Therapie unterschiedlicher Krankheitsbilder ohne die explizite Fragestellung nach einer Amyloidose anfallen. Die Möglichkeit einer Amyloidose sollte dabei insbesondere bei Karpaltunnelsyndrom, lumbaler Spinalkanalstenose und

spontaner Bizepssehnenruptur in Betracht gezogen werden.

Fazit für die Praxis

- Amyloidosen werden oft im doppelten Sinn übersehen: Vonseiten der Klinik kann insbesondere bei chronischen Verläufen die lange Latenz zu der Nichterkennung der Erkrankung beitragen. In der Histopathologie werden diese Fälle bedingt durch die sehr diskreten histopathologischen Veränderungen einer Amyloidose oft nicht diagnostiziert.
- Aufgrund der mit dem geringen methodischen Aufwand der einfachen Kongorot-Färbung (Goldstandard) mit polarisationsoptischer Untersuchung zu erzielenden hohen Detektionsrate von Amyloid sollten nach Möglichkeit alle relevanten Untersuchungsmaterialien systematisch auf Amyloid überprüft werden. Sensitivität und Spezifität der Kongorot-Färbung sollten berücksichtigt werden.
- Bei positivem Amyloidnachweis ist eine immunhistochemische Amyloidtypisierung anzuschließen und eine dem nachgewiesenen Amyloidosetyp angepasste Abklärungsdiagnostik erforderlich.
- Diese Strategie ermöglicht es, eine durch den Amyloidnachweis am Bewegungsapparat ggf. frühzeitig signalisierte systemische Amyloidose zu diagnostizieren und einer Therapie zuzuführen, bevor Herz oder Nieren durch die Amyloidose irreversibel geschädigt werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Veit Krenn
MVZ für Histologie, Zytologie und Molekulare Diagnostik Trier GmbH
Max-Planck-Str. 5, 54296 Trier, Deutschland
v.krenn@patho-trier.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Falk, S. Falk und V. Krenn 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.

Literatur

1. Aldinc E, Campbell C, Gustafsson F, Beveridge A, Macey R, Marr L, Summers C, Zhang D (2023) Musculoskeletal manifestations associated with transthyretin-mediated (ATTR) amyloidosis: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord* 24:751

Amyloid and orthopedic pathology. Early diagnosis may allow live-saving treatment of systemic amyloidosis

Amyloidosis denotes a group of rare, but often fatal diseases which result from abnormal folding and deposition of insoluble proteins with subsequent organ damage especially of the heart and the kidneys. Histologic identification of amyloid by Congo red staining and by immunohistochemistry in the musculoskeletal system by orthopedic pathology especially in specimens from surgery for carpal tunnel syndrome, lumbar spinal stenosis and spontaneous tendon rupture, but also from other sites of the musculoskeletal system may facilitate early diagnosis and treatment of amyloidosis. Appropriate techniques for the detection of amyloid should be included in the routine diagnostic workup of all rheumatologic pathology specimens.

Keywords

Incidence · Musculoskeletal system · Immunohistochemistry · Congo red staining · Amyloidogenic proteins

2. Diaz-Perez JA, Conway SA, Zuo Y, Nielsen GP, Selig M, Rosenberg AE (2021) Amyloid Arthropathy: A Review. *Adv Anat Pathol* 28:415–425. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000317>
3. Dogan DA (2017) Amyloidosis: Insights from proteomics. *Annu Rev Pathol* 12:277–304
4. Fikrie M, Paleček T, Kuchynka P, Němeček E, Bauerova L, Straub J, Ryšava R (2013) Cardiac amyloidosis: A comprehensive review. *Cor Vasa* 55:e60–e75. <https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2012.11.018>
5. Gioeva Z, Urban P, Meliss RR, Haag J, Axmann HD, Siebert F et al (2013) ATTR amyloid in the carpal tunnel ligament is frequently of wildtype transthyretin origin. *Amyloid* 0(1):1–6
6. Hansen T (2019) Prognose und Therapie der AL-Amyloidose. *Info Onkol* 01–02:18–19
7. Ihne S, Morbach C, Sommer C, Geier A, Knop S, Störk S (2020) Amyloidosis—the diagnosis and treatment of an underdiagnosed disease. *Dtsch Ärzteblatt Int* 117:159–166. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0159>
8. Kyle RA, Greipp PR (1983) Amyloidosis (AL) Clinical and laboratory features in 229 cases. *Mayo Clin Proc* 58. PMID: 6353084;665–683
9. Nguyen TX, Naqvi A, Thompson TL, Wilson RH (2018) Musculoskeletal manifestations of amyloidosis: a focused review. *J Surg Orthop Adv* 27(1):1–5
10. Niggemeyer O, Zustin J, Rüther W (2014) Amyloidose und Gelenkrankheit. *Arthritis Rheuma* 34:99–102
11. Retzlaff T, Diehl K, Fach A, Osteresch R, Rühle S, Broccoli G et al (2022) Bilaterales Karpaltunnelsyndrom und kardiale Transthyretin-Amyloidose: real world Daten aus einer Kooperation zwischen Handchirurgie und Kardiologie. *Clin Res Cardiol*. <https://doi.org/10.1007/s00392-022-02002-5>
12. Röcken C (2018) Das Amyloid Register Kiel – eine Zwischenbilanz. *Pathologe* 39:301–305. <https://doi.org/10.1007/s00292-018-0515-x>
13. Röcken C, Eriksson M (2009) Amyloid und Amyloidosen. *Pathologe* 30(3):182–192. <https://doi.org/10.1007/s00292-009-1128-1>
14. Tanskanen M et al (2008) Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. *Ann Med* 40(3):232–239
15. Wininger AE, Phelps BM, Le JT, Harris JD, Trachtenberg BH, Liberman SR (2021) Musculoskeletal pathology as an early warning sign of systemic amyloidosis: a systematic review of amyloid deposition and orthopedic surgery. *BMC Musculoskelet Disord* 22:51. <https://doi.org/10.1186/s12891-020-03912-z>
16. Wu D, Chen W (2024) Molecular mechanisms and emerging therapies in wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Heart Fail Rev* 29:511–521. <https://doi.org/10.1007/s10741-023-10380-9>

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.