

Karpaltunnel-Syndrom und Amyloidose

Was eine Biopsie aus dem Ligamentum carpi transversum verraten könnte

Ein Karpaltunnel-Syndrom (KTS) kann als Indikator für eine systemische Krankheit fungieren oder in diesem Zusammenhang gehäuft auftreten: z.B. bei Typ-2-Diabetes, Dialysepatienten, Myxödem, rheumatoider Arthritis oder Akromegalie. In einigen Fällen sind diese Krankheiten schon bekannt oder lassen sich klinisch errahnen und bei Bedarf mit einer Blutentnahme abklären. Aus eigener Erfahrung wird hingegen die Gelegenheit zur Entnahme einer Gewebebiopsie im Rahmen einer KTS-Operation wahrscheinlich noch zu wenig genutzt, um einer systemischen Erkrankung – nämlich einer Amyloidose – auf die Spur zu kommen. Der Zusammenhang von KTS und Amyloidose soll hier näher vorgestellt werden.

von Daniel Eschle

Einleitung

Potenzielle Amyloidosepatienten werden wir mit Sicherheit immer wieder in der neurologischen Sprechstunde antreffen, da nicht nur eine Assoziation mit dem besonders häufigen KTS existiert, sondern auch mit einer

Spinalkanalstenose (infolge einer Hypertrophie der Ligamenta flava) sowie bestimmten Polyneuropathien. Im Kontext eines KTS wird in der Handchirurgieliteratur aus den USA explizit auf die Möglichkeit einer Biopsie aus dem Ligamentum carpi transversum (Retinaculum flexorum) oder Sehnenscheidengewebe hingewiesen, um eine Amyloidose zu diagnostizieren und präventiv zu behandeln, einige Jahre bevor weitere systemische Manifestationen auftreten oder fort-

schreiten. Mit dieser Übersicht soll einerseits kurz erläutert werden, was unter einer Amyloidose zu verstehen ist, und andererseits wird diskutiert, wann eine Gewebebiopsie im Rahmen einer KTS-Operation sinnvollerweise geplant werden könnte. Die Möglichkeit solcher Biopsien wird in der deutschsprachigen KTS-Leitlinie nicht erörtert. Dieses brachliegende Potenzial könnten wir unter Umständen in Zukunft besser nutzen (1–5).

Was ist eine Amyloidose?

Amyloidosen sind sehr seltene Erkrankungen, die sich durch eine pathologische Proteinablagerung in verschiedenen Organen charakterisieren lassen und ein einheitliches histologisches Bild zeigen. Diese Eiweissablagerungen – das sogenannte Amyloid – führen mit der Zeit zu einer Schädigung der betroffenen Organe. Trotz stereotyper Histologie und sehr oft überlappender Organdysfunktion – beispielsweise Kardiomyopathie und Polyneuropathie – ist die Herkunft des Amy-

loids sehr unterschiedlich (6). Es existieren mindestens 42 Ursprungsproteine – es gibt also nicht *die* Amyloidose. Die Bezeichnung einer bestimmten Amyloidose enthält immer den Anfangsbuchstaben «A» und dann die Abkürzung des betreffenden Proteins. Unter den Amyloidosen sind die AL- und ATTR-Formen am häufigsten anzutreffen. Die AL-Form (Leichtkettenamyloidose) entsteht durch eine plasmozytäre Erkrankung mit monoklonaler Überproduktion von Immunglobulin-Leichtketten. Die ATTR-Form existiert in verschiedenen Varianten und basiert auf einem Transportprotein namens Transthyretin (5). Jahre vor einer schweren Organdysfunktion – z.B. Herzinsuffizienz infolge einer kardialen Amyloidose – kann eine Amyloidablagerung im Ligamentum carpi transversum zu einem KTS führen. Die Früherkennung eines KTS, das durch eine Amyloidose ausgelöst wurde, ermöglicht unter Umständen eine vorbeugende Behandlung, um die potenzielle Kardiomyopathie und andere Organmanifestationen (wie z.B. eine Polyneuropathie) zu verhindern oder zumindest das Fortschreiten zu bremsen (7).

Soll bei jeder KTS-Operation eine Biopsie geplant werden?

Die Früherkennung einer Amyloidose ist möglich durch Biopsien aus dem Ligamentum carpi transversum oder aus Sehnenscheidengewebe, die während einer KTS-Operation gewonnen werden. Aber nicht jedes KTS ist als Hinweis für eine zukünftige Amyloidose aufzufassen. Und eine monoklonale Gammopathie bedeutet nicht automatisch, dass eine Amyloidose vom AL-Typ aus dem Paraprotein entsteht (8). Im Klartext heisst das, dass die Assoziation eines KTS mit einer späteren Amyloidosemanifestation in anderen Organen zwar statistisch signifikant ausfällt, die absolute Zahl der Amyloidosefälle bleibt aber gering. Aufgrund einer Arbeit aus Dänemark, welche die Häufigkeit einer späteren kardialen Amyloidose nach 56 000 KTS-Operationen untersuchte, liegt die



Daniel Eschle
(Foto: zVg)

Wahrscheinlichkeit bei lediglich 0,10% innerhalb von 10 Jahren nach einer KTS-Operation versus 0,006% ohne KTS (9). Eine Registerstudie aus den USA kommt ebenfalls auf eine sehr niedrige Amyloidosewahrscheinlichkeit durch den Risikofaktor «KTS» per se. Basierend auf 91 384 Patienten mit einer KTS-Operation lag die kumulative Amyloidoseinzidenz bei 0,60% innerhalb von zehn Jahren versus 0,053% in der Kontrollgruppe (7).

Aufgrund solcher Zahlen müssten unter Umständen 1000 KTS-Operationen durchgeführt werden, um bestenfalls 1 Amyloidosefall biotisch zu entdecken. Andere Autoren zitieren allerdings davon abweichende Zahlen bei KTS-Patienten: Gemäss der Übersicht von Donnelly gelingt der Amyloidnachweis bei KTS-Operationen bedeutend häufiger und schwankt irgendwo zwischen 2,3% und 34% (10). Der Grund für die Diskrepanz zwischen den registerbasierten Fall-Kontroll-Studien und den handchirurgischen Fallserien bleibt unklar.

Da unter Umständen mit einer sehr niedrigen Trefferquote zu rechnen ist, erscheint es naheliegend, nur Biopsien im Rahmen einer KTS-Operation zu planen, wenn bestimmte Amyloidrisikofaktoren vorliegen, um die Vortestwahrscheinlichkeit zu erhöhen. In dieser Hinsicht wurden verschiedene Ansätze publiziert, wobei sich noch kein klarer Favorit eruiert lässt.

Einige Autoren empfehlen lediglich, altersbasiert Biopsien zu planen, d.h. routinemässig für Männer über 50 und Frauen über 60 Jahre (11). Die Trefferquote liegt hier zwischen 10,2% und 29% (12). Andere verwendeten eine Altersgrenze ab 60 Jahre unabhängig vom Geschlecht und fanden dabei 18,5% ATTR-Fälle (13). Sperry et al. entwickelten 2018 aus ihren Daten einen Algorithmus, um die Wahrscheinlichkeit einer amyloidpositiven Biopsie im Rahmen einer KTS-Operation zu erhöhen (*Tabelle*) (11). Eine Studie, die diesen Ansatz verwendete, fand 22,6% positive Biopsien im Rahmen «offener» KTS-Operationen (14), was prima vista dem rein altersbasierten Ansatz nicht überlegen ist. Ferner spielt der genetische Hintergrund der untersuchten Bevölkerung offenbar eine relevante Rolle: In Japan, wo gewisse Amyloidoseformen häufiger auftreten, waren 34–37% der Biopsien positiv ohne Anwendung von Selektionskriterien (15–17).

Für die Schweiz gibt es keine Zahlen aus handchirurgischen Fallserien (zumindest keine in PubMed). Es existiert allerdings eine Studie aus dem Tessin, bei der Amyloid biotisch im Rahmen von Spinalkanalstenose-Operationen gesucht wurde (2). Die Amyloid-Trefferquote im Ligamentum flavum lag bei 78,7% (74 von 94).

Vom technischen Standpunkt aus muss laut der Arbeit von Ozdag vermutet werden, dass die Ausbeute grösser ausfällt bei der offenen KTS-Operation (versus endoskopisches Vorgehen) (18). Bei 282 KTS-Operationen wurde eine Biopsie geplant, da aufgrund der Sperry-Kriterien eine Amyloidose möglich war: Dabei zeigten sich 32 von 139 amyloidpositive Biopsien im offenen und 5 von 143 im endoskopischen Verfahren, d.h. 23% versus 3,5%. Die Ausbeute an amyloidpositiven Biopsien ist offenbar ähnlich bei der Gewebeentnahme aus dem Ligamentum carpi transversum (22 %) versus Seh-

Tabelle:

Kriterien für eine Gewebebiopsie im Rahmen einer Karpaltunnel-Syndrom-Operation gemäss (11)

Stufe 1	• männlich $\geq$ 50jährig • weiblich $\geq$ 60jährig • bilaterales KTS oder KTS-Rezidiv
Stufe 2	• Spinalkanalstenose infolge Ligamenta flava-Hypertrophie • distale Bicepssehnenruptur • Vorhofflimmern/-flattern (aktuell oder in der Vorgeschichte) • Herzschrittmacher • Herzinsuffizienz • positive Familienanamnese für eine ATTR-Amyloidose

Auswertung: Eine Biopsie aus dem Ligamentum carpi transversum oder Sehnenscheidengewebe zur Suche einer Amyloidose ist sinnvoll, wenn 2 Kriterien der Stufe 1 erfüllt sind oder je 1 Kriterium von Stufe 1 sowie Stufe 2. Anzumerken ist, dass ein bilaterales Karpaltunnel-Syndrom (KTS) dermassen häufig ist, sodass dieses Kriterium mutmasslich eine geringe Spezifität aufweist.

nenscheiden (21%). Die Autoren regten eine Kosten-Nutzen-Analyse an, ob sich der zusätzliche Aufwand für eine Biopsie aus beiden Geweben lohnt, um die Trefferquote zu erhöhen (19).

Sood et al. publizierten 2021 einen neuen Risikoscore (20), der mehr Kriterien erfasst und gewichtet als der einfachere Algorithmus von Sperry (11). Das Risiko einer Amyloidose steigt nach ihren Berechnungen mit zunehmendem Alter sowie bei männlichem Geschlecht, afrikanischer Abstammung, monoklonaler Gammopathie, rheumatoider Arthritis, Vorhofflimmern, Spinalkanalstenose und/oder bilateralem KTS. Die Autoren empfehlen eine Biopsie der Sehnenscheiden oder des Ligamentum carpi transversum im Rahmen einer KTS-Operation ab 70 von 241 Punkten in Betracht zu ziehen, was nach ihrer Analyse mit einer Sensitivität von 99,8 % und einer Spezifität von 13,7% für eine Amyloidose einhergeht. Ab 100 Punkten wird die Empfehlung eindeutiger (strongly recommended): Sensitivität 81,9% und Spezifität 70,7%. Im Zweifelsfall können noch weitere Faktoren für eine Biopsie sprechen, die in ihren Risikoscore keinen Eingang fanden, wie z.B. positive Familienanamnese für Amyloidose, eine andere chronisch-entzündliche Krankheit (als eine rheumatoide Arthritis), distale Bicepssehnenruptur, KTS-Rezidiv, dialysepflichtige Niereninsuffizienz, Herzschrittmacher und/oder Herzinsuffizienz.

Kritisch muss hier einerseits erwähnt werden, dass dieser Risikoscore bisher noch nicht prospektiv evaluiert wurde. Andererseits ist der Risikofaktor «bilaterales KTS», der von Sood sowie von Sperry angeführt und stark gewichtet wird, nicht besonders spezifisch angesichts der Tatsache, dass KTS-Symptome bei rund 80% aller Betroffenen früher oder später auch auf der Gegenseite auftreten (1), ohne dass dann im Verlauf eine Amyloidose diagnostiziert werden kann.

Zusammenfassend kann also aufgrund der Literatur noch keine eindeutige Empfehlung abgegeben werden, welche Kri-

terien die optimale Sensitivität und Spezifität bieten, um wirtschaftlich, wirksam und zweckmässig zu biopsieren, um eine Amyloidose aufzuspüren.

Aber erst wenn wir in der Schweiz überhaupt damit anfangen, im Rahmen einer KTS-Operation systematisch nach Amyloid zu suchen, können wir mit der Zeit abschätzen, wie viele falsch-negative oder falsch-positive Fälle wir aufdecken, und ob sich der ganze Aufwand überhaupt lohnt.

Damit systematisch biopsiert wird, muss jemand den Anstoss dazu geben. Da Neurologen und Neurologinnen meistens die Weichen stellen, ob ein KTS operiert werden soll oder nicht, sind sie in einer Schlüsselposition, eine Biopsie zu empfehlen.

Aber: Die gesundheitsökonomischen Folgen könnten immens sein! Deshalb braucht es eine vertiefte Auseinandersetzung mit diesem in der Schweiz noch wenig bekannten Thema. Sollen wir beispielsweise zuerst eine eigene handchirurgische Studie abwarten (in Analogie zur erwähnten Untersuchung des Ligamentum flavum aus dem Tessin), bevor die Biopsie im Rahmen einer KTS-Operation für ausgewählte Fälle zur Routine wird?

Positive Biopsie: Wie weiter?

Falls sich in der Kongorotfärbung eine Amyloidablagerung zeigen sollte, ist eine Typisierung der nächste Schritt. Es empfiehlt sich, anschliessend die positiv getesteten KTS-Patienten mit einem Amyloidosezentrum zu besprechen. Das hat nicht zuletzt damit zu tun, dass Amyloidosemedikamente ausserordentlich teuer und reglementiert sind; z.B. liegt der Preis für eine Tafamidis-Monatspackung bei fast 10 000 Franken (21). Ob das kostengünstigere Tolcapon – das sonst im Rahmen einer Parkinson-Behandlung zur Anwendung kommt – bei bestimmten Amyloidoseformen eingesetzt werden könnte, lässt sich aufgrund der aktuellen Datenlage noch nicht abschliessend beurteilen (22). Hier liegt der Preis bei rund 180 Franken/Monat (23), wobei die engmaschige Kontrolle der Leberwerte als zusätzlicher Aufwand mitberücksichtigt werden muss (24). Mehr zum Thema Amyloidose und vor allem zu den modernen Behandlungsmöglichkeiten erfahren Sie in verschiedenen Übersichtsarbeiten (25–29). □

Korrespondenzadresse
Dr. med. Daniel Eschle
 Facharzt für Neurologie
 Kantonsspital Uri
 6460 Altdorf (Schweiz)
 Tel +41 41 875 51 51
 daniel.eschle@ksuri.ch

Interessenkonflikte, Ethik und Danksagung

Im Zusammenhang mit diesem Manuskript bestehen keine Interessenkonflikte. Da diese Arbeit auf bereits publizierter Literatur basiert, waren keine neuen Studien an Menschen oder Tieren notwendig. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Ein grosses Dankeschön geht an Frau Dr. med. Christine Franzini, Fachärztin für Kardiologie und Allgemeine Innere Medizin, für ihr wertvolles Feedback zum Manuskript.

MERKPUNKTE

- Ein Karpaltunnel-Syndrom (KTS) kann als Indikator für eine systemische Krankheit fungieren oder gehäuft in diesem Zusammenhang auftreten: z.B. bei einem Typ-2-Diabetes, bei rheumatoider Arthritis oder Amyloidose.
- Im Rahmen einer KTS-Operation hätten wir die Möglichkeit, eine Biopsie aus dem Ligamentum carpi transversum zu entnehmen, um eine Amyloidose zu diagnostizieren und dann präventiv zu behandeln, bevor schwerwiegende Organmanifestationen wie eine Kardiomyopathie oder Polyneuropathie auftreten oder fortschreiten.
- Die Biopsieentnahme aus dem Ligamentum carpi transversum gehört gegenwärtig (noch) nicht zur chirurgischen «standard operating procedure» in der Schweiz.
- Es wäre schade, diese einmalige Gelegenheit zu verpassen. Allerdings braucht es zuerst eine vertiefte Auseinandersetzung mit diesem in der Schweiz noch wenig bekannten Thema. Die gesundheitsökonomischen Folgen könnten immens sein!
- Es kann aktuell noch keine eindeutige Empfehlung abgegeben werden, welche Auswahlkriterien die optimale Sensitivität und Spezifität bieten, um wirtschaftlich, wirksam und zweckmässig zu biopsieren.
- Falls sich in der Kongorotfärbung eine Amyloidablagerung zeigen sollte, ist eine Typisierung der nächste Schritt. Es empfiehlt sich, anschliessend die positiv getesteten KTS-Patienten mit einem Amyloidosezentrum zu besprechen.

Lesetipps

- Leitlinie «Diagnostik und Therapie des Karpaltunnelsyndroms» von 2022 (gültig bis 31.1.2027), siehe https://register.awmf.org/assets/guidelines/005-003l_S3_Diagnostik-Therapie-Karpaltunnelsyndrom-KTS_2022-04_01.pdf. Letzter Zugriff: 4.2.25
- Brown CR et al.: Amyloidosis and considerations for the hand surgeon. J Hand Surg Am 2024;49(3):260-266. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2023.10.013>
- Gertz MA et al.: Systemic amyloidosis recognition, prognosis, and therapy. A systematic review. JAMA 2020;324(1):79-89. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5493>

Referenzen:

1. Leitlinie «Diagnostik und Therapie des Karpaltunnelsyndroms» von 2022 (gültig bis 31.1.2027), siehe https://register.awmf.org/assets/guidelines/005-003l_S3_Diagnostik-Therapie-Karpaltunnelsyndrom-KTS_2022-04_01.pdf. Letzter Zugriff: 4.2.25
2. Marchi F et al.: Prevalence of amyloid in ligamentum flavum of patients with lumbar stenosis. *Amyloid* 2023;30(4):416-423. <https://doi.org/10.1080/13506129.2023.2230516>
3. Ihne S et al.: Amyloidose – Diagnostik und Therapie einer unterdiagnostizierten Erkrankung. *Dtsch Arztebl* 2020;117(10):159-166. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0159>
4. Brown CR et al.: Amyloidosis and considerations for the hand surgeon. *J Hand Surg Am* 2024;49(3):260-266. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2023.10.013>
5. Gertz MA et al.: Systemic amyloidosis recognition, prognosis, and therapy. A systematic review. *JAMA* 2020;324(1):79-89. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5493>
6. Buxbaum JN et al.: Amyloid nomenclature 2022: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. *Amyloid* 2022;29(4):213-219. <https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2147636>
7. Sood RF et al.: Risk of amyloidosis and heart failure among patients undergoing surgery for trigger digit or carpal tunnel syndrome: a nationwide cohort study with implications for screening. *J Hand Surg Am* 2022;47(6):517-525. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2022.01.022>
8. Sanchawala V: Systemic light chain amyloidosis. *N Engl J Med* 2024;390(24):2295-2307. <https://doi.org/10.1056/NEJMr2304088>
9. Fosbøl EL et al.: Association of carpal tunnel syndrome with amyloidosis, heart failure, and adverse cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2019;74(1):15-23. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.054>
10. Donnelly JP et al.: Carpal tunnel syndrome: a potential early, red-flag sign of amyloidosis. *J Hand Surg Am* 2019;44(10):868-876. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2019.06.016>
11. Sperry BW et al.: Tenosynovial and cardiac amyloidosis in patients undergoing carpal tunnel release. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(17):2040-2050. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.092>
12. DiBenedetto M et al.: Prevalence and subtypes of tenosynovial amyloid in patients undergoing carpal tunnel release. *J Hand Surg Am* 2022;47(6):540-543. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2022.02.013>
13. Brunet J et al.: Prevalence of transthyretin amyloidosis in patients undergoing carpal tunnel surgery: a prospective cohort study and risk factor analysis. *J Hand Surg Eur Vol* 2024;49(8):1002-1007. <https://doi.org/10.1177/17531934231218997>
14. Gannon NP et al.: Results of implementation of amyloidosis screening for patients undergoing carpal tunnel release. *J Hand Surg Am* 2024;49(7):675-680. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2022.09.005>
15. Takashio S et al.: Prevalence of cardiac amyloidosis in patients undergoing carpal tunnel release with amyloid deposition. *Circ J* 2023;87(8):1047-1055. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-23-0223>
16. Sugiura K et al.: Tenosynovial and cardiac transthyretin amyloidosis in Japanese patients undergoing carpal tunnel release. *Circ Rep* 2021;3(6):338-344. <https://doi.org/10.1253/circrep.CR-21-0046>
17. Sekijima Y et al.: High prevalence of wild-type transthyretin deposition in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome: a common cause of carpal tunnel syndrome in the elderly. *Hum Pathol* 2011;42(11):1785-1791. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2011.03.004>
18. Ozdag Y et al.: A comparison of amyloid deposition in endoscopic and open carpal tunnel release. *J Hand Surg Am* 2024;49(4):301-309. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2024.01.002>
19. Ozdag Y et al.: A comparison of tenosynovial and transverse carpal ligament biopsy for amyloid detection in open carpal tunnel release. *J Hand Surg Am* 2024;49(10):979-985. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2024.05.004>
20. Sood RF et al.: Diagnosing systemic amyloidosis presenting as carpal tunnel syndrome. A risk nomogram to guide biopsy at time of carpal tunnel release. *J Bone Joint Surg A* 2021;103(14):1284-1294. <http://dx.doi.org/10.2106/JBJS.20.02093>
21. Tafamidis (Vyndaquel®) via <https://www.spezialitätenliste.ch>. Letzter Zugriff: 4.2.25
22. Gamez J, Salvadó M, Reig N, et al. Transthyretin stabilization activity of the catechol-O-methyltransferase inhibitor tolcapone (SOM0226) in hereditary ATTR amyloidosis patients and asymptomatic carriers: proof-of-concept study. *Amyloid* 2019;26(2):74-84. <https://doi.org/10.1080/13506129.2019.1597702>
23. Tolcapone (Tasmar®) via <https://www.spezialitätenliste.ch>. Letzter Zugriff: 4.2.25
24. Artusi CA et al.: Safety and efficacy of tolcapone in Parkinson's disease: systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 2021;77(6):817-826. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-03081-x>
25. Chompoopong P et al.: Amyloid neuropathy: From pathophysiology to treatment in light-chain amyloidosis and hereditary transthyretin amyloidosis. *Ann Neurol* 2024;96(3):423-440. <https://doi.org/10.1002/ana.26965>
26. Namiranian D et al.: Neuromuscular complications of systemic amyloidosis. *Am J Med* 2022;135(S1):S13-S19. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2022.01.006>
27. Wininger AE et al.: Musculoskeletal pathology as an early warning sign of systemic amyloidosis: a systematic review of amyloid deposition and orthopedic surgery. *BMC Musculoskelet Disord* 2021;22(1):51. <https://doi.org/10.1186/s12891-020-03912-z>
28. Condoluci A et al.: Management of transthyretin amyloidosis. Guidelines from the 1st Swiss Amyloidosis Network (SAN) Consensus Conference. *Swiss Med Wkly* 2021;151:w30053. <https://doi.org/10.4414/SMW.2021.w30053>
29. Schwotzer R et al.: Expert recommendation from the Swiss Amyloidosis Network (SAN) for systemic AL-amyloidosis. *Swiss Med Wkly* 2020;150:w20364. <https://doi.org/10.4414/smw.2020.20364>