

Revisión

## Manifestaciones trombóticas en el síndrome SAPHO. Revisión de la literatura



Tatiana Elizabeth Carranco-Medina<sup>a,c,\*</sup>, Cristina Hidalgo-Calleja<sup>a,b,c</sup>, Ismael Calero-Paniagua<sup>a,c</sup>, María Dolores Sánchez-González<sup>a,b,c</sup>, Alba Quesada-Moreno<sup>a</sup>, Ricardo Usategui-Martín<sup>b,c</sup>, Laura Pérez-Garrido<sup>a</sup>, Susana Gómez-Castro<sup>a,b,c</sup>, Carlos Alberto Montilla-Morales<sup>a,b,c,d</sup>, Olga Martínez-González<sup>a,b</sup> y Javier del Pino-Montes<sup>a,b,c,d</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

<sup>b</sup> Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca (USAL), Salamanca, España

<sup>c</sup> Instituto de investigación biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España

<sup>d</sup> Red temática de investigación cooperativa en envejecimiento y fragilidad (RETICEF), España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 10 de febrero de 2014

Aceptado el 9 de julio de 2014

On-line el 22 de noviembre de 2014

#### Palabras clave:

Síndrome SAPHO

Trombosis

Vena subclavia

Vena cava superior

### R E S U M E N

El síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis) comprende un conjunto de manifestaciones cutáneo-osteoaarticulares. Se han descrito algunas complicaciones graves que pueden aparecer durante la evolución de la enfermedad, como la trombosis venosa, principalmente en pacientes que desarrollan afectación inflamatoria grave de la pared torácica anterior. El objetivo de la presente revisión fue analizar los casos descritos en la literatura médica relacionados con la presencia de complicaciones trombóticas en pacientes diagnosticados de síndrome SAPHO e intentar establecer los probables factores de riesgo y su posible mecanismo patogénico. Se analizaron 11 artículos publicados de casos clínicos aislados o series de casos, con un total de 144 pacientes, que describen en total 15 casos de trombosis venosa. Se exponen las características clínicas de estos pacientes, se evalúa si cumplen los criterios de clasificación ASAS para espondiloartritis axial y periférica, y se resalta la necesidad de realizar un diagnóstico y tratamiento precoces.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Thrombotic manifestations in SAPHO syndrome. Review of the literature

#### A B S T R A C T

SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis) syndrome is a cluster of osteo-cutaneous manifestations that can lead to serious complications such as thrombosis of the subclavian vein or superior vena cava, mainly in patients with significant inflammatory involvement of the anterior-chest-wall. The objective of this study was to review the cases published in the medical literature related with the presence of thrombotic complications in patients diagnosed with SAPHO syndrome and to try to determine their possible pathogenic mechanism and risk factors. We analyzed 11 published reports of isolated clinical cases or case series, a total of 144 patients, which described a total of 15 cases of venous thrombosis. The clinical characteristics of these patients, evaluated to determine whether they meet the ASAS criteria for axial and peripheral spondyloarthritis, is analyzed the need for early diagnosis and treatment is highlighted.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

#### Keywords:

SAPHO syndrome

Thrombosis

Subclavian vein

Superior vena cava

### Introducción

El síndrome SAPHO es un conjunto de manifestaciones cutáneo-osteoaarticulares que aparecen de forma simultánea o sucesiva a lo

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [tatyeli21@hotmail.com](mailto:tatyeli21@hotmail.com) (T.E. Carranco-Medina).

**Tabla 1**  
Características demográficas y clínicas de los casos analizados

Referencia	Edad	Sexo	M. cutáneas	T. evolución $\geq$ 10 años	Trombosis	Sacroilitis	HLAB-27
Haenel LC <sup>4</sup>	67	M	No	—	Basílica, axilar y subclavia izquierda	No	Negativo
Van Holsbeeck M <sup>5</sup>	46	V	P-P	—	Subclavia, cefálica y yugular derecha	No	Negativo
Van Holsbeeck M <sup>5</sup>	43	V	P-P	—	Subclavia bilateral	Unilateral	Negativo
Kawabata T <sup>6</sup>	42	M	P-P	Sí	Cava superior, subclavia bilateral	Bilateral	Positivo
Legoupil N <sup>7</sup>	44	V	No	Sí	Iliaca derecha	No	Positivo
Coloe J <sup>8</sup>	15	V	Acné	—	Iliofemoral bilateral	Bilateral	—
Lazzarin P <sup>9</sup>	48	M	P-P	Sí	Subclavia derecha	No	Negativo
Köhler H <sup>10</sup>	53	V	No	Sí	Subclavia bilateral	No	—
Köhler H <sup>10</sup>	51	V	No	Sí	Subclavia izquierda	No	—
Köhler H <sup>10</sup>	44	V	No	Sí	Subclavia bilateral	No	—
Köhler H <sup>10</sup>	66	M	P-P	Sí	Subclavia bilateral	No	—
Cunningham T <sup>11</sup>	45	V	P-P	Sí	Subclavia derecha	Unilateral	Negativo
Jirik FR <sup>12</sup>	17	V	Acné	—	Subclavia izquierda	No	Negativo
Rosero A <sup>13</sup>	56	V	No	Sí	Subclavia izquierda	No	Negativo

M: mujer; P-P: pustulosis palmoplantar; V: varón.

largo de la vida de un paciente. El término SAPHO es un acrónimo de las manifestaciones más frecuentes: sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis. Su etiología es desconocida y afecta a niños y adultos jóvenes, con similar distribución por sexos. La mayoría de autores lo clasifican dentro de las espondiloartritis. Probablemente se trata de una artropatía reactiva secundaria a una infección por un agente de baja virulencia. La afectación de la pared anterior del tórax puede ser tan pronunciada como para causar el síndrome del desfiladero torácico superior venoso, con compresión de las venas subclavia y cava superior<sup>1-3</sup>. Esta compresión vascular puede conducir a la trombosis de las venas en su salida en la pared torácica debido a la hiperostosis y/o la compresión extrínseca por una masa de partes blandas en el mediastino<sup>4</sup>.

## Revisión bibliográfica

Se ha realizado una revisión de la literatura médica mediante Pubmed, utilizando como criterios de búsqueda: síndrome SAPHO y trombosis [SAPHO syndrome AND thrombosis]. Se han encontrado 11 artículos publicados que describen un total de 15 casos de trombosis venosa<sup>3-13</sup>. Uno de ellos es una serie retrospectiva de 120 casos, y únicamente describen un caso de trombosis de la vena subclavia<sup>3</sup>.

## Resultados

La trombosis venosa como asociación/complicación de síndrome SAPHO aparece descrita en 15 casos publicados. En 14 de ellos la trombosis se localizó en las venas subclavias, en 5 de forma bilateral. Cuatro de estos 14 pacientes presentaron, además, obstrucción a otros niveles: 2 en la vena cava superior, uno en la vena yugular y uno a nivel de la vena ilíaca derecha<sup>5-7</sup>. Coloe et al., describen un paciente que presentó obstrucción iliofemoral bilateral complicada con embolismo pulmonar<sup>8</sup>.

De acuerdo a la distribución por sexos, 10 eran varones y 5 mujeres. La edad media de los pacientes fue de 44,6 años. La duración de los síntomas tanto articulares como cutáneos fue superior 10 años. Ocho pacientes presentaron manifestaciones cutáneas, 6 en forma de pustulosis palmo-plantar y 2 con acné severo<sup>5,6,8,9</sup>. Dentro de las manifestaciones osteoarticulares, de los 9 pacientes que presentaron afectación de la pared torácica anterior (osteocondritis)<sup>4,5,7-13</sup>, 4 casos tenían asociada además artritis periférica (hombros)<sup>4,5,7</sup> y 2 afectación de la columna lumbar<sup>5,11,13</sup>. Los 5 restantes presentaron afectación axial, 4 de columna lumbar y uno a nivel de columna cervical. Cuatro de los pacientes presentaron sacroilitis (clínica y radiográfica)<sup>5,6,8,11</sup>. La detección de reactantes de fase

aguda elevados (VSG y PCR) en la analítica sérica fue una constante, en prácticamente todos los pacientes, y en 9 pacientes se disponía de la determinación de HLA-B27, resultando positivo en 2 casos y negativo en el resto (tabla 1).

De los artículos analizados solo 8 pacientes (53%) cumplen criterios ASAS: 6 para espondiloartritis axial<sup>5,11</sup> y uno para espondiloartritis periférica<sup>5</sup>. Hayem G et al.<sup>3</sup> describieron afectación de la columna dorso-lumbar en 40 pacientes, sacroilitis en 48 pacientes. La presencia de HLA-B27 se detectó en 11 pacientes. Estos datos les llevan a confirmar que el síndrome SAPHO forma parte del grupo de las espondiloartritis. En esta publicación no se aporta información suficiente para analizar cuántos de estos pacientes cumplen los criterios ASAS para espondiloartritis axial: lumbalgia crónica de más de 3 meses, en pacientes menores de 45 años, más la presencia de HLA-B27 positivo o sacroilitis en imagen y alguna característica de espondiloartritis. Tampoco para espondiloartritis periférica, si bien es cierto que muchos de ellos podrían englobarse en esas categorías clínicas.

La trombosis fue la manifestación inicial en 6 casos. El caso número 15 fue atendido por nuestro servicio en el año 2012, estando en la actualidad con buena respuesta al tratamiento con metotrexato y glucocorticoides como puede observarse en las gammagrafías realizadas pre y postratamiento<sup>13</sup> (figs. 1 y 2). La gammagrafía ósea fue, en este caso, muy importante tanto para el diagnóstico como para la valoración de la respuesta al tratamiento.

En las radiografías de tórax se objetivó hiperostosis clavicular en 10 pacientes, en 2 de los cuales se observó una masa en mediastino superior<sup>5</sup>. A 8 casos además se les realizó tomografía axial computarizada (TAC) donde se confirmaba la hiperostosis, se apreciaba esclerosis en la clavícula y el manubrio esternal y, en algún caso, además erosiones en la articulación esternoclavicular, masa retromediastínica, y trombosis en diferentes niveles, como el caso ya descrito en nuestro hospital<sup>13</sup>. Uno de los pacientes fue explorado con RM en la que se apreció una masa de tejido blando localizada en los últimos cuerpos vertebrales lumbares con obstrucción de la vena ilíaca derecha<sup>7</sup>. La gammagrafía con Tc99 se realizó en 7 casos; se observó una captación aumentada del trazador en la clavícula, articulación esternoclavicular y manubrio esternal (signo de la cabeza de toro) captación muy sugestiva y casi patognomónica del síndrome SAPHO.

Desde el punto de vista terapéutico la mayoría de los pacientes recibieron tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE). En 2 ocasiones se utilizaron glucocorticoides por vía oral; en un caso con afectación grave, fue necesaria la administración de terapia biológica anti-TNF-alfa<sup>8</sup>. En la mayoría de los pacientes

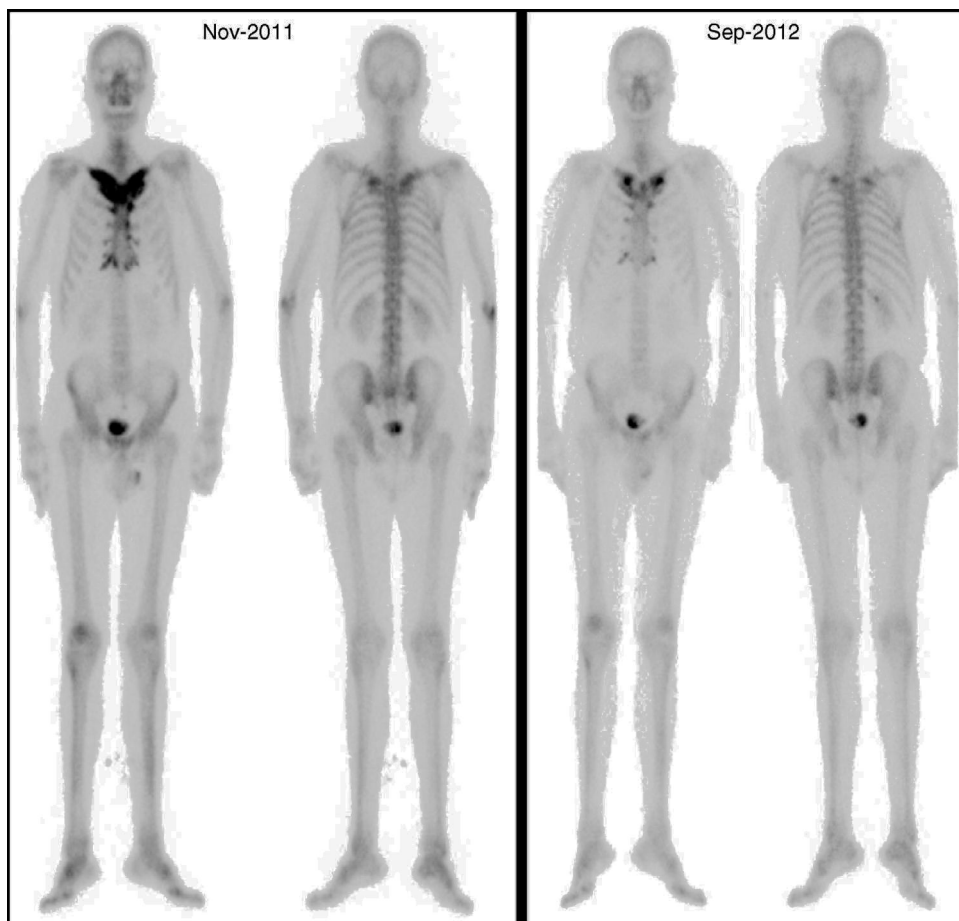


**Figura 1.** Tomografía computarizada de tórax donde se observa la hiperostosis clavicular y anquilosis de las articulaciones esterno-claviculares. Fuente: con autorización de Rosero A et al.<sup>13</sup>.

se utilizaron anticoagulantes orales durante 6 meses, no siendo necesaria la anticoagulación crónica al tratarse de una compresión extrínseca de los vasos y 2 casos necesitaron tratamiento quirúrgico debido a la recurrencia de la trombosis<sup>5,9</sup>.

## Discusión

La patogenia del síndrome SAPHO aún no está clara, ni siquiera hay datos concluyentes sobre el mecanismo etiopatogénico de



**Figura 2.** Gammagrafía ósea con Tc99 donde se muestra la evolución favorable después del tratamiento. Fuente: con autorización de Rosero A et al.<sup>13</sup>.

la complicación trombotica, pero se cree que el mecanismo más importante es la compresión venosa por la hiperostosis o por la masa de tejido blando que lo rodea. También existe la hipótesis de que el estado de inflamación sistémico puede contribuir a la hipercoagulabilidad. Algunos autores han señalado que la disfunción del sistema inmune en el síndrome SAPHO puede acompañarse de una hiperestimulación de la respuesta inmune innata. El aumento en la producción de interleucina IL-8 y TNF-alfa por parte de los neutrófilos y la disminución de IL-10 apoyarían esta teoría. Estas citocinas parecen tener un papel clave en el reclutamiento de fagocitos hacia sitios inflamatorios y en la patogénesis de la osteítis<sup>14</sup>. Aunque se ha publicado algún caso acompañado de anticoagulante lúpico, no se considera que el síndrome antifosfolípido sea una causa asociada a la, ya de por sí infrecuente, presencia de trombosis venosa en el síndrome SAPHO<sup>5</sup>.

La trombosis venosa como complicación del síndrome SAPHO es poco frecuente. Tras el análisis de los casos publicados, no es posible establecer factores de riesgo predictores de la trombosis. La gran mayoría de los pacientes tenían más de 10 años de evolución de los síntomas, el 73% eran varones; existía una elevación de la VSG, la PCR, las alfa y las gammaglobulinas. Desde el punto de vista radiológico se observaba importante hiperostosis. Dado el escaso número de pacientes y la ausencia de comparación con otras series de síndrome SAPHO, no pueden proponerse estos hallazgos como factores de riesgo para el desarrollo de trombosis. Por lo cual es necesario estudiar de forma más profunda estos datos para en un futuro ser capaces de identificar los posibles factores de riesgo de trombosis.

## Conclusión

La trombosis venosa es una complicación infrecuente del síndrome SAPHO, cuya patogenia está poco clara. Pueden contribuir a su desarrollo el tiempo de evolución, el sexo masculino, la elevación de reactantes de fase aguda y el grado de hiperostosis. Se cree que la hiperostosis o la inflamación de los tejidos blandos adyacentes puede tener relación con la compresión venosa, además de que la inflamación sistémica puede contribuir a un estado de hipercoagulabilidad, pero no existen suficientes datos para confirmar esta hipótesis, por lo que en la actualidad no está totalmente clara su fisiopatología, ni tampoco sus factores de riesgo. Sin embargo, son necesarios estudios más amplios que incluyan datos más completos de los pacientes, que investiguen posibles factores de riesgo vascular y de trombofilia, para poder establecer que los pacientes con síndrome SAPHO presentan riesgo de trombosis y prevenirla.

Dado que en algún caso la trombosis ha sido el primer síntoma de la enfermedad, es necesario tener un alto grado de sospecha en estos pacientes; así el síndrome SAPHO debe incluirse en el diagnóstico diferencial de las trombosis/compresión de la vena subclavia o de la vena cava superior, especialmente si se acompañan de dolor de características inflamatorias de la pared anterior del tórax.

Por último, añadir que es fundamental realizar un diagnóstico y tratamiento precoces del síndrome SAPHO para evitar importantes

complicaciones a largo plazo como la trombosis venosa, que puede comprometer la vida del paciente.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Nguyen MT, Borchers A, Selmi C, Naguwa SM, Cheema G, Gershwin ME. The SAPHO syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;42:254-65.
2. Depasquale R, Kumar N, Lalam RK, Tins BJ, Tyrrell PN, Singh J, et al. SAPHO: What radiologists should know. *Clin Radiol.* 2012;67:195-206.
3. Hayem G, Bouchaud-Chabot A, Benali K, Roux S, Palazzo E, Silbermann-Hoffman O, et al. SAPHO syndrome: a long term follow-up study of 120 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 1999;29:159-71.
4. Haenel LC, Bradway WR, Costantini PJ. Thrombophlebitis complicating sternocostoclavicular hyperostosis. *Postgrad Med.* 1980;68:113-5, 117-118.
5. Van Holsbeeck M, Martel W, Dequeker J, Favril A, Gielen J, Verschakelen J, et al. Soft tissue involvement, mediastinal pseudotumor, and venous thrombosis in pustulotic arthro-osteitis. A study of eight new cases. *Skeletal Radiol.* 1989;18:1-8.
6. Kawabata T, Morita Y, Nakatsuka A, Kagawa H, Kawashima M, Sei T, et al. Multiple venous thrombosis in SAPHO syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:505-6.
7. Legoupil N, Révelon G, Allain J, Voisin MC, Rahmouni A, Chevalier X, et al. Iliac vein thrombosis complicating SAPHO syndrome: MRI and histologic features of soft tissue lesions. *Joint Bone Spine.* 2001;68:79-83.
8. Coloe J, Diamantis S, Henderson F, Morrel DS. Synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis (SAPHO) syndrome complicated by seven pulmonary emboli in a 15-year old patient. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:333-6.
9. Lazzarin P, Punzi L, Cesaro G, Sfriso P, de Sandre P, Padovani G, et al. Thrombosis of the subclavian vein in SAPHO syndrome. A case-report. *Rev Rhum Engl Ed.* 1999;66:173-6.
10. Köhler H, Uehlinger E, Kutzner J, West TB. Sternocostoclavicular hyperostosis: Painful swelling of the sternum, clavicles, and upper ribs. Report of two new cases. *Ann Int Med.* 1977;87:192-7.
11. Cunningham T, Farrell J, Veale D, Fitzgerald O. Anterior mediastinal fibrosis with superior vena caval obstruction complicating the synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteomyelitis syndrome. *Br J Rheumatol.* 1993;32:408-10.
12. Jirik FR, Stein HB, Chalmers A. Clavicular hyperostosis with enthesopathy, hypergammaglobulinemia, and thoracic outlet syndrome. *Ann Intern Med.* 1982;97:48-50.
13. Rosero A, Ruano R, Martín M, Hidalgo C, García-Talavera J. Acute venous thrombosis as complication and clue to diagnose a SAPHO syndrome case. A case report. *Acta Reumatol Port.* 2013;38:203-6.
14. Hurtado-Nedelec M, Cholete-Martín S, Chapeton D, Hugot JP, Hayem G, Gerar B. Genetic susceptibility factors in a cohort of 38 patients with SAPHO syndrome: A study of PSTPIP2, NOD2, and LPIN2 genes. *J Rheumatol.* 2010;37:401-9.