



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

UFRJ

LUIZA FALCÃO NANO

**HIPERTENSÃO PORTAL NÃO CIRRÓTICA EM PACIENTES COM
POLICITEMIA VERA**

RIO DE JANEIRO

2024

Luiza Falcão Nano

HIPERTENSÃO PORTAL NÃO CIRRÓTICA EM PACIENTES COM POLICITEMIA
VERA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Residência Médica em Clínica Médica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Fernando Sales Filho

Rio de Janeiro
2024

Luiza Falcão Nano

**HIPERTENSÃO PORTAL NÃO CIRRÓTICA EM PACIENTES COM POLICITEMIA
VERA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Residência Médica em Clínica Médica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Clínica Médica.

Aprovada em:

Orientador: Fernando Sales Filho, Clínica Médica UFRJ e SBCM

Prof. Dr. Rodrigo Bernardo Serafim, Doutorado UFRJ

Dra. Gloria Maria Benamor Teixeira, Mestrado UFRJ

Dr Leonam Martins da Costa, Mestrado UFRJ

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho com profunda gratidão e carinho à minha família, que sempre foi minha referência de amor, apoio incondicional e inspiração. Aos meus pais, que com sua paciência mostraram o valor da dedicação e do compromisso, e à minha irmã, que com seu companheirismo tornou os desafios mais leves.

Aos meus mentores, professores e preceptores, que compartilharam seu conhecimento e experiência, me guiando e inspirando a alcançar a excelência profissional. Suas orientações foram fundamentais para o meu crescimento.

Aos meus amigos e colegas de residência, que estiveram ao meu lado em cada etapa dessa jornada, oferecendo suporte emocional e momentos de alegria.

Por fim, a todos os pacientes que confiaram em meu trabalho e me ensinaram, diariamente, sobre a vida, a humanidade e a responsabilidade que envolve a medicina.

Este trabalho é o reflexo de tudo que aprendi dentro e fora do hospital ao longo desses 2 anos, e de todo o amor que recebi de tantas pessoas queridas durante esta caminhada.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha profunda gratidão a todos que contribuíram de alguma forma para a realização deste trabalho de conclusão de curso, que marca o fim de uma jornada desafiadora e transformadora na minha carreira como médica.

Primeiramente, agradeço aos meus familiares por estarem tão presentes e vibrarem a cada vitória. Essa base foi fundamental para que eu pudesse superar os momentos difíceis e seguir em frente. Aos meus orientadores e professores, que compartilharam seus vastos conhecimentos e experiências, meu sincero agradecimento. Suas orientações, sugestões e críticas construtivas foram essenciais para o meu crescimento acadêmico e profissional.

Aos colegas de residência, agradeço pela parceria e aprendizado mútuo. Juntos, enfrentamos desafios, compartilhamos momentos difíceis e felizes, e nos tornamos profissionais melhores. Cada um de vocês deixou uma marca importante na minha formação.

E, por fim, aos pacientes que confiaram em meu cuidado e permitiram que eu aprendesse com suas histórias e vivências, me fazendo uma médica mais humana e completa.

RESUMO

Esta revisão de literatura aborda aspectos epidemiológicos, patogenéticos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos da Policitemia Vera e sua associação com a trombose venosa esplâncnica (SVT), sendo uma importante causa de hipertensão portal não cirrótica em adultos. As NMPs, incluindo Policitemia Vera (PV), Trombocitemia Essencial (TE) e Mielofibrose Primária (MFP), são distúrbios hematológicos caracterizados pela proliferação clonal das células mieloides e estão frequentemente associadas a complicações trombóticas. A SVT pode ser a manifestação inicial das NMPs em uma parcela significativa dos pacientes, com destaque para a presença da mutação JAK2 V617Fe a associação de fatores como idade e distúrbios hipercoaguláveis são relevantes na patogênese desta condição. O diagnóstico envolve a investigação de mutações genéticas e a exclusão de outras causas, como doenças hepáticas. No tratamento, a anticoagulação sistêmica é essencial, com destaque por medicamentos como varfarina ou DOACs, dependendo do custo e preferência do paciente, visto que ainda não há consenso na literatura quanto a superioridade de um sobre o outro. A terapia com aspirina e flebotomia tem demonstrado melhorar a sobrevida livre de trombose em pacientes com PV. Contudo, terapias combinadas de anticoagulantes e antiplaquetários devem ser evitadas devido ao risco de sangramentos. O tratamento de pacientes com NMPs foca na prevenção de complicações trombóticas, utilizando agentes citorredutores, sendo o transplante de medula óssea alógênico uma opção de tratamento definitivo mais reservado para casos com prognóstico desfavorável.

ABSTRACT

This literature review addresses the epidemiological, pathogenetic, clinical, diagnostic, and therapeutic aspects of Polycythemia Vera (PV) and its association with splanchnic vein thrombosis (SVT), which is an important cause of non-cirrhotic portal hypertension in adults. Myeloproliferative neoplasms (MPNs), including Polycythemia Vera (PV), Essential Thrombocythemia (ET), and Primary Myelofibrosis (PMF), are hematologic disorders characterized by the clonal proliferation of myeloid cells and are frequently associated with thrombotic complications. SVT may be the initial manifestation of MPNs in a significant proportion of patients, with emphasis on the presence of the JAK2 V617F mutation and the association of factors such as age and hypercoagulable disorders being relevant in the pathogenesis of SVT. Diagnosis involves investigating genetic mutations and excluding other causes, such as liver diseases. Treatment includes systemic anticoagulation, with preference for medications like warfarin or DOACs, depending on the cost and the patient's preference, as there is still no consensus in the literature regarding the superiority of one medication over another. Aspirin therapy and phlebotomy have been shown to improve thrombotic-free survival in patients with PV. However, combined therapies with anticoagulants and antiplatelet agents should be avoided due to the risk of bleeding. The treatment of patients with MPNs focuses on preventing thrombotic complications using cytoreductive agents, with allogeneic bone marrow transplantation being a more reserved definitive treatment option for cases with unfavorable prognosis.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

NMP	Neoplasias mieloproliferativas
PV	Policitemia vera
TE	Trombocitemia essencial
PVT	Trombose de veia porta
SVT	Trombose venosa esplâcnica
SBC	Síndrome de Budd-Chiari
NCPH	Hipertensão portal não cirrótica
EHPVO	Obstrução venosa portal extra-hepática
CALR	Calreticulina
HP	Hipertensão portal
CHP	Hipertensão portal cirrótica
DOACs	Anticoagulantes orais de ação direta
MFP	Mielofibrose Primária
SELP	Proteína P-seletina
AAS	Ácido acetilsalicílico
MPL	MPL (nome da mutação genética)
JAK2	JAK 2 (nome da mutação genética)
JAK/STAT	Via de sinalização intracelular
BMO	Biópsia de medula óssea

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2.OBJETIVOS.....	11
2.1OBJETIVOGERAL.....	11
2.2OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
3.MATERIALEMÉTODOS.....	12
4. DISCUSSÃO	13
4.1PATOGÊNESE	13
4.2APRESENTAÇÃOCLÍNICA	14
4.3DIAGNÓSTICO	14
4.4TRATAMENTO	15
5.CONCLUSÃO	17
6. REFERÊNCIAS	18

1. INTRODUÇÃO

A hipertensão portal (HP) é uma síndrome hemodinâmica classificada em cirrótica (CHP) e não cirrótica (NCPH), podendo resultar em complicações graves. A principal causa de HP é acirrose hepática, que representa o estágio final de diversas doenças crônicas que acometem o fígado, ocasionando o aumento da resistência intra-hepática ao fluxo sanguíneo portal devido à distorção arquitetônica do órgão. No entanto, NCPH também representa uma proporção significativa dos casos. Estudos indicam que cerca de 16% dos pacientes com HP clinicamente significativa não apresentam cirrose ao exame histológico. (RODRIGUES, 2019). Em relação a NCPH, esta é caracterizada por sinais típicos de HP, esplenomegalia de grau moderado a intenso, com ou sem hiperesplenismo, mas com funções hepáticas preservadas (ZHANG, 2023). Entre as etiologias na NCPH encontram-se doenças hepáticas congestivas e vasculares, esquistossomose, PVT e deficiência de alfa-1 antitripsina. As etiologias da PVT em pacientes com HP não cirrótica incluem trombofilias como a síndrome do anticorpo antifosfolípide, mutação do fator V de Leiden e deficiência de proteínas C e S. Outra causa significativa (HOW, 2017) são as neoplasias mieloproliferativas (NMP), representando o distúrbio pro coagulante mais comum encontrado em pacientes com diagnóstico de trombose venosa esplâncnica (SVT), na ausência de fatores locais que possam desencadear, como cirrose hepática ou malignidades.

As NMPs negativas para o cromossomo Philadelphia, como a Policitemia Vera (PV) e a Trombocitemia Essencial (TE), são caracterizadas pelo aumento do risco de trombose, o qual ocorre em cerca de 20% dos pacientes no momento do diagnóstico. (GANGARAJU, 2020). Segundo Alkhaldy et. al (2024) as NMPs com a mutação JAK2 apresentam um risco de trombose significativamente maior quando comparadas às suas contrapartes não mutadas, e a extensão desse risco corresponde à carga alélica da mutação, enfatizando o papel desta nos eventos trombóticos.

A trombose é uma das principais causas de morbimortalidade nesses pacientes, sendo um dos objetivos do tratamento a prevenção de suas complicações. (GANGARAJU, 2020). A razão exata para a associação entre SVT e NMP ainda não está completamente clara. Fatores como idade, sexo, distúrbios hipercoaguláveis concomitantes e a presença da mutação JAK2 V617F têm sido sugeridos como elementos envolvidos na patogênese da SVT em pacientes com NMPs (HOW, 2017). PV com PVT pode resultar em transformação cavernomatosa do fígado, que leva a formação de circulação colateral, hipertensão portal, ascite, doenças biliares, sangramento digestivo e formação de varizes esofagianas. (ZHANG, 2023). Desse modo, o presente estudo em como objetivo elucidar os aspectos relacionados à hipertensão portal não cirrótica em pacientes portadores de PV.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

O presente trabalho tem como objetivo descrever a hipertensão portal não cirrótica como manifestação clínica importante da Policitemia Vera, abordando aspectos relevantes em relação aos sintomas, achados laboratoriais e outras manifestações clínicas, bem como especificar o melhor tratamento disponível nos dias atuais.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Objetiva-se definir a Policitemia Vera enquanto doença que favorece a formação de trombos em diversos sítios e a sua associação com a trombose do sistema esplâncnico, descrevendo suas características clínicas, achados genéticos específicos e abordagem diagnóstica e terapêutica.

3. MATERIAL E MÉTODO

Este trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica sobre hipertensão portal não cirrótica em pacientes com Policitemia Vera. Foram selecionados doze artigos científicos disponíveis na base de dados Pub Med, American Society of Hematology, Open Science e Google Scholar no período de 2015 até 2024. A pesquisa foi desenhada utilizando como descritores nos campos determinados “Hipertensão portal não cirrótica”, “Policitemia vera”, “Neoplasias mieloproliferativas” e “Trombose de veia porta”. Para melhorar o desempenho nas pesquisas, utilizou-se a combinação de palavras-chave AND e OR. Não houve estabelecimento de critérios de limitação por categoria ou tipo de estudo, incluindo-se ensaios clínicos, revisões sistemáticas, metanálises e estudos observacionais.

Os resultados foram fruto de uma extensa pesquisa acerca dos pontos mais relevantes do tema, sintetizando os resultados de forma narrativa, destacando os principais achados de cada estudo, assim como identificando e construindo uma linha de raciocínio a partir da comparação entre pontos de vista de diversos autores.

4.DISCUSSÃO

4.1 PATOGÊNESE

A hipertensão portal (HP) é caracterizada por um aumento anormal da pressão na veia porta, sendo o método padrão para sua medição o gradiente de pressão portal superior a 5 mmHg (diferença de pressão entre a veia porta e a veia cava inferior). A principal característica da HP é a formação de colaterais portossistêmicas, que tentam redirecionar parte do fluxo sanguíneo da veia porta para a circulação sistêmica. (SHALABY, 2023). Segundo Howet. al (2017), a razão para a associação entre a SVT e as NMPs ainda não é completamente compreendida. Fatores como idade, sexo, distúrbios hipercoaguláveis associados e a presença da mutação JAK2 V617F têm sido envolvidos na patogênese da SVT nas NMPs.

As NMPs são um grupo de doenças que afetam as células-tronco hematopoéticas, sendo marcadas pela proliferação clonal das células da linhagem mieloide. Entre as principais NMPs, destacam-se a Policitemia Vera (PV), a Trombocitemia Essencial (ET), a Mielofibrose Primária (PMF) e a Leucemia Mieloide Crônica (LMC), How et. al (2017). O fator tecidual é um dos principais iniciadores da coagulação, e encontramos aumento de sua expressão em granulócitos de pacientes com PV por análise de expressão genética por RNA-seq. Assim, a observação da expressão de SELP em granulócitos sugere a presença de um baixo transcrito desse gene nestas células, e nossos dados indicam que, em pacientes com PV, essa baixa expressão é cerca de quatro vezes maior do que nos controles. (GANGARAJU, 2020).

Segundo Greenfield et. al (2018), o número de casos relatados de SVT na presença de mutações CALR ou MPL, mais típicas de TE e MPF, é muito baixo. Isso está em conformidade com o papel direto da presença da mutação JAK2 V617F na propensão a formar coágulos nas veias esplâncnicas. Existe evidência que sugere uma interação aumentada entre os eritrócitos de PV e as células endoteliais, resultante do aumento da fosforilação de glicoproteínas mediada diretamente por sinalização anormal de JAK/STAT.

Os mecanismos de trombose em NMPs incluem o aumento do número e ativação de células sanguíneas e células endoteliais, inflamação induzida pela JAK2V617F6 e adesão mediada por integrinas, bem como micropartículas contendo fator tecidual 8 e ativação de fatores pró-coagulantes. (KOSCHMIEDER, 2020). A mutação JAK2 também foi detectada nas células endoteliais do fígado em pacientes com BCS, células progenitoras endoteliaise células endoteliais esplânicas, permitindo, assim, a hipótese de que células sanguíneas ativas e anormais interagem com células endoteliais normais, resultando em uma propensão a formar coágulos. (GREENFIELD, 2018).

4.2 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Segundo De Stefano et. al (2016), a SVT foi a manifestação inicial de NMP em 58% dos pacientes, ocorrendo após o diagnóstico de MPN em 42%. O local mais comum de trombose foi o eixo mesentérico portal, e a síndrome da compressão hepato-venosa (BCS) foi responsável por 17% dos casos.

Os sintomas mais comuns incluem aqueles típicos das NMPs, como fadiga, saciedade precoce, desconforto abdominal, inatividade, dificuldade de concentração, sintomas constitucionais como febre, sudorese noturna e perda de peso, além de dor óssea e prurido aquagênico, que se caracteriza por coceira ao entrar em contato com a água. Ao longo do curso da doença, os pacientes podem desenvolver complicações como eventos trombóticos/tromboembólicos, hemorragias graves ou progressão para mielofibrose pós-PV, incluindo até leucemia aguda. (KOSCHMIEDER, 2020).

De acordo com De Stefano et. al (2016), a maioria dos pacientes eram mulheres jovens (65%), com uma idade média de 48 anos, o que está em linha com estudos anteriores dasNMPs, e difere do perfil de gênero e idade mais avançada observado na população geral. É importante destacar que quase todos os pacientes (93%) apresentaram a mutação JAK2V617F, o que reforça a forte associação entre esta e eventos vasculares. A trombose/tromboembolismo é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes com PV. Os principais fatores de risco para essas condições incluem idade avançada, histórico prévio de trombose, leucocitose, aumento da carga alélica do JAK2V617F e certas características na expressão gênica. (KOSCHMIEDER, 2020).

Os exames de endoscopia e imagem revelaram manifestações de varizes esofágicas e gástricas e/ou hipertensão portal, como esplenomegalia, dilatação da veia porta e/ou circulação colateral, e forneceram uma base confiável para o diagnóstico inicial de HP nos pacientes. Além disso, o hiperesplenismo pode causar redução nas plaquetas e leucócitos, porém as manifestações hematológicas da NCPH induzida pela PV incluíram aumento de eritrócitos, leucocitose e plaquetas. (ZHANG, 2023).

4.3 DIAGNÓSTICO

De acordo com Tefferi et. al (2021), a PV é atualmente definida pelo aumento adquirido dos níveis de hemoglobina/hematócrito acima de 16,5 g/dL/Hematócrito 49% nos homens e 16 g/dL/Hematócrito 48% nas mulheres, no contexto de uma mutação do JAK2 e morfologia característica da medula óssea.

Pacientes com SVT devem ser inicialmente avaliados em relação a neoplasias e doenças hepáticas, que são as causas subjacentes mais frequentes. A pesquisa da mutação JAK2 V617F e

uma avaliação laboratorial completa para trombofilia são essenciais nesse perfil de pacientes, que não apresentam cirrose nem malignidade conhecida. Nos casos com a mutação referida acima, a biópsia de medula óssea (BMO) pode ser útil para aprimorar o diagnóstico. Nesse contexto, a contagem de células vermelhas pode fornecer informações adicionais valiosas para identificar pacientes com PV mascarada. (DE STEFANO, 2015).

Já Alkhaldy et. al, (2024) afirma que a idade, a contagem de plaquetas, os níveis elevados de proteína C-reativa e a esplenomegalia mostraram-se significativamente associadas à mutação JAK2, com destaque para a relação entre esplenomegalia e estamutação. Esses resultados indicam que a mutação JAK2 é incomum em eventos trombóticos sem NMP manifesta, mas a presença de esplenomegalia pode ser um importante sinal para a mutação JAK2 em pacientes com tromboses não esplâncnicas, requerendo investigação adicional e monitoramento contínuo.

As recomendações atuais sugerem que a ausência de achados clássicos de contagem sanguínea em SVT não provocada não deve excluir o teste para JAK2 V617F, pois quase metade dos pacientes não apresenta o fenótipo clássico da doença. (GREENFIELD, 2018)

4.4 TRATAMENTO

O tratamento da entidade descrita neste trabalho, a hipertensão portal em pacientes com Policitemia Vera, perpassa o tratamento da própria neoplasia hematológica, que não é o objetivo desta revisão de literatura.

De acordo com Tefferi et. al (2021), de forma geral, em pacientes com SVT relacionada à PV/NMP, sugerimos uma abordagem terapêutica agressiva que envolva, no mínimo, anticoagulação sistêmica. Nesse cenário, levamos em conta a preferência do paciente e a praticidade na escolha entre varfarina e DOACs, já que ainda não temos evidências claras de que um seja superior ao outro em termos de sobrevida global.

Ensaios clínicos randomizados controlados demonstraram uma melhora na sobrevida livre de trombose com o uso de doses baixas de (AAS) e flebotomias. Assim, ao ser feito o diagnóstico de PV, todos os pacientes devem receber essas intervenções terapêuticas, salvo em casos de contraindicações, que são raras. Além disso, pacientes com PV considerados "alto risco" — ou seja, aqueles com mais de 60 anos ou com histórico detrombose/tromboembolismo — devem ser tratados com terapia citorredutora adicional (KOSCHMIEDER, 2020). A expressão endotelial de JAK2V617F em pacientes com NMP promove um estado pró-trombótico devido ao aumento da expressão de P-selectina, e o bloqueio desta e o tratamento com Hidroxiureia reduziram a maior propensão à trombose. (GANGARAJU, 2020).

Segundo Greenfield et. al (2018), o uso de AAS como antiplaquetário mostrou reduzir o risco de trombose em casos de PV. Já a terapia combinada usando tanto anticoagulantes quanto agentes antiplaquetários é consistentemente considerada de alto risco para sangramentos em

todos os cenários, e deve ser evitada. Varizes esofágicas eram comuns e a hemorragia varicosa, em particular, continua sendo um risco significativo.

Já Naymagon et. al (2020), relata que as taxas de falha na resolução e recanalização do PVT são significativamente mais altas em comparação com as taxas desses mesmos desfechos em formas mais frequentes de tromboembolismo venoso. Neste estudo, mesmo com o uso de anticoagulantes, a taxa de resolução completa de qualquer PVT e a taxa de recanalização da PVT foram alcançadas em apenas 49% e 44% dos pacientes, respectivamente, com um ligeiro aumento dessas taxas ao excluir a Varfarina. Um estudo de coorte retrospectiva de 330 pacientes com PVT aguda, observou que cada um dos DOACs estudados (Apixabano, Dabigatran e Rivaroxabano) foi associado a resultados semelhantes ao com Enoxaparina e melhores em relação à Varfarina, no que diz respeito ao desfecho primário de resolução clínica completa da PVT. Cada um dos DOACs também foi associado a melhores resultados em relação à Varfarina no desfecho secundário de recanalização de PVT obstrutiva (Rivaroxabano foi associado a taxas de recanalização mais altas em relação à Enoxaparina também). (NAYMAGON, 2020).

Segundo Koschmieder et al, (2020), o tratamento de pacientes com NMP visa prevenir essas complicações por meio de diversos agentes citorredutores e da modulação da doença. No entanto, essas terapias não oferecem cura e, embora o transplante alogênico de células-tronco possa ser uma opção curativa, ele está associado a morbidade e mortalidade consideráveis, sendo, portanto, reservado para a minoria dos pacientes com prognóstico desfavorável.

5. CONCLUSÃO

O diagnóstico molecular das neoplasias mieloproliferativas evoluiu consideravelmente na última década, possibilitando a detecção precoce em uma parcela importante dos pacientes com trombose venosa esplâncnica, mesmo sem a presença de sintomas claros de doença hematológica. O surgimento desta condição é influenciado por múltiplos fatores, provavelmente envolvendo tanto aspectos genéticos quanto ambientais. Entre os fatores de risco para o desenvolvimento de SVT em pacientes com NMP, destacam-se a mutação JAK2 V617F, idade jovem, sexo feminino e a presença de distúrbios hipercaguláveis associados.

Características específicas da rede venosa esplâncnica podem favorecer interações trombóticas com células sanguíneas alteradas, que são impactadas pela mutação JAK2 V617F ou por mutações precursoras ainda não identificadas. Em particular, investigar as diferenças entre pacientes JAK2 positivos e negativos pode esclarecer melhor o papel da mutação característica da Policitemia Verana na formação de trombose.

Os pacientes com NMPs estão em alto risco de desenvolver complicações tromboembólicas/trombóticas. Ao mesmo tempo, também estão propensos a sangramentos graves. Esses riscos são influenciados pela idade e pela presença de fatores de risco cardiovasculares adicionais, mas também pelo subtipo de doença mieloproliferativa e pelo perfil mutacional genético. Assim, em primeiro lugar, deve-se estabelecer um diagnóstico correto, e todo o histórico médico relevante, medicamentos concomitantes e histórico familiar devem ser levados em consideração.

Existem abordagens estabelecidas para profilaxia primária e secundária de trombose/tromboembolismo e hemorragias graves, adaptadas a cenários específicos de doenças, que devem ser iniciadas e, quando necessário, combinadas com terapia citorreduzora. Além disso, como as NMPs são condições crônicas, é essencial realizar monitoramento regular do risco tromboembólico/trombótico e de sangramento, a fim de garantir a melhor sobrevida e qualidade de vida para os pacientes.

6. REFERÊNCIAS

1. ALKHALDY, H. Y., Yahya, A., Algarni, A., Bakheet, O., Assiri, M., & Saboor, M. (2024). JAK2 mutation assessment in thrombotic events at unusual anatomical sites: Insights from a high-altitude cohort. *International Journal of General Medicine*, 17, 4551–4558.
2. DE STEFANO, V., Vannucchi, A. M., Ruggeri, M., Cervantes, F., Alvarez-Larrán, A., Iurlo, A., Randi, M. L., Pieri, L., Rossi, E., Guglielmelli, P., Betti, S., Elli, E., Finazzi, M. C., Finazzi, G., Zetterberg, E., Vianelli, N., Gaidano, G., Nichele, I., Cattaneo, D., ... Barbui, T. (2016). Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms: risk factors for recurrences in a cohort of 181 patients. *BloodCancerJournal*, 6(11), e493–e493.
3. DE STEFANO, V., Qi, X., Betti, S. and Rossi, E. (2015) Splanchnic vein thrombosis and myeloproliferative neoplasms: molecular-driven diagnosis and long-term treatment. *ThrombHaemost* 115:240–249.
4. GANGARAJU, R., Song, J., Kim, S. J., Tashi, T., Reeves, B. N., Sundar, K. M., Thiagarajan, P., & Prchal, J. T. (2020). Thrombotic, inflammatory, and HIF-regulated genes and thrombosis risk in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood Advances*, 4(6), 1115–1130.
5. GREENFIELD, G, McMullin MF. Splanchnic venous thrombosis in JAK2 V617F mutation positive myeloproliferative neoplasms - Long term follow-up of a regional case series. *Thromb J*. 2018;16(1):1–7.
6. HOW, J., Zhou, A., & Oh, S. T. (2017). Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms: pathophysiology and molecular mechanisms of disease. *Therapeutic Advances in Hematology*, 8(3), 107–118.
7. KOSCHMIEDER, S. (2020). How I manage thrombotic/thromboembolic complications in myeloproliferative neoplasms. *Hamostaseologie*, 40(01), 047–053.
8. NAYMAGON, L., Tremblay, D., Zubizarreta, N., Moshier, E., Troy, K., Schiano, T., & Mascarenhas, J. (2020). The efficacy and safety of direct oral anticoagulants in noncirrhotic portal vein thrombosis. *Blood Advances*, 4(4), 655–666.
9. RODRIGUES SG, Montani M, Guixé-Muntet S, De Gottardi A, Berzigotti A, Bosch J. Patients With Signs of Advanced Liver Disease and Clinically Significant Portal Hypertension Do Not Necessarily Have Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Sep;17(10):2101-2109.e1.
10. SHALABY, S., Ronzoni, L., Hernandez-Gea, V., & Valenti, L. (2023). The genetics of portal hypertension: Recent developments and the road ahead. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, 43(12), 2592–2603.
11. TEFFERI, A., Vannucchi, A. M., & Barbui, T. (2021). Polycythemia vera: historical oversights, diagnostic details, and therapeutic views. *Leukemia*, 35(12), 3339–3351.
12. ZHANG, L., Wang, Y., Lv, W., Hu, J., & Gou, C. (2023). Association of polycythemia vera with non-cirrhotic portal hypertension in five patients: A case series. *Experimental and therapeutic medicine*, 25(4).