

Departement Innere Medizin, Kantonsspital St. Gallen, Spital Rorschach¹; Zentrum für Labormedizin St. Gallen²; Abteilung Gastroenterologie/Hepatology, Kantonsspital St. Gallen³

¹Nele Börner, ²Wolfgang Korte, ¹Christian Doenecke, ¹Maurus Pfister, ³Christa Meyenberger, ³David Semela, ³Mikael Sawatzki

Nicht-zirrhatische portale Hypertonie mit beinahe fatalen Folgen

Non-Cirrhotic Portal Hypertension with Nearly Lethal Consequences

Fallbericht

Die Vorstellung der 48-jährigen Patientin auf unserer Notfallstation erfolgt aufgrund von belastungsabhängigen rezidivierenden Oberbauchschmerzen und einem geblähten Abdomen seit über vier Wochen. In der klinischen Untersuchung präsentiert sich die Patientin in leicht reduziertem Allgemeinzustand, mit normwertigen Vitalparametern, deutlich geblähtem Abdomen mit lebhaften Darmgeräuschen sowie einer diffusen abdominalen Druckdolenz ohne Peritonismus.

In der persönlichen Anamnese erlitt die Patientin 2008 einen ischämischen Infarkt der *A. cerebri media*. In der damaligen Abklärung wurde eine heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation und ein offenes Foramen ovale (PFO) festgestellt, das verschlossen wurde. Während einer USA-Reise 2005 konnte bei entsprechender Symptomatik ein Parasitenbefall im Stuhl nachgewiesen werden (aktuell keine Eosinophilie, negative Stuhlparasitologie). Seit 11/2008 sind erhöhte Leberwerte dokumentiert. Die regelmässige Medikation bei Eintritt umfasst Atorvastatin, Omeprazol und Metamizol-Tropfen bei Bedarf.

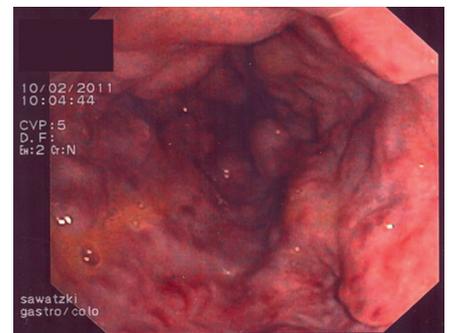


Abb. 2: Endoskopie mit Nachweis von prominenten Varizen im distalen Ösophagus zu Beginn der oralen Antikoagulation.



Abb. 1: Sonographie der Gallenblase mit verdickter Gallenblasenwand (Pfeile), einerseits bei vorliegendem Aszites, andererseits durch Gallenblasenwandvarizen (Farbdoppler unteres Bild).

Abklärungen

Im Labor zeigen sich eine Thrombozytose 416 G/l (Norm 150–300 G/l), normale Erythrozyten und Leukozyten einschliesslich Differenzialblutbild, ein erhöhtes CRP mit 85 mg/l (Norm <8 mg/l) und erhöhte Leberwerte mit AST 100 U/l (Norm <45 U/l), ALT 91 U/l (Norm <55 U/l) gGT 148 U/l (Norm <50 U/l), AP 388 U/l (Norm 50–330 U/l) bei normalem Bilirubin (16 µmol/l), normalem Albumin (36 g/l) und Quick/INR. Hinweise für eine virale (einschliesslich HIV, St.n. Hepatitis A) und autoimmune Genese der Hepatopathie sowie für eine AMA-positive primär biliäre Zirrhose finden sich serologisch nicht. Im Ultraschall kann in der Pfortader kein Fluss dargestellt werden. Zudem liegen eine Splenomegalie (16 cm Poldistanz), eine mässige Aszites-

bildung und Gallenblasenwandvarizen vor (Abb. 1). Sonographisch stellt sich das Leberparenchym normal dar, wobei nur bioptisch ein signifikanter Leberumbau definitiv ausgeschlossen bzw. bewiesen werden kann. Die Leberbiopsie wird von der Patientin abgelehnt. Der Verdacht der Portalvenenthrombose kann computertomographisch bestätigt werden mit Ausdehnung in *V. lienalis*, *V. mesenterica superior* und deren Äste.

Aufgrund der seit 11/2008 dokumentierten Hepatopathie (mit vorwiegend erhöhten Cholestaseparametern) kön-

Im Artikel verwendete Abkürzungen:

MRCP	Magnetresonanztomographie-Cholangio-Pankreatikographie
PHB	Portale hypertensive Biliopathie
pHT	Portale Hypertonie
PVT	Portal vein thrombosis
TIPS	Transjugularer intrahepatisch portosystemischer Shunt

nen mittels MRCP (Magnetresonanztomographie-Cholangio-Pankreatikographie) noch eine Galleabflussstörung und eindeutige Hinweise für eine primär sklerosierende Cholangitis weitgehend ausgeschlossen werden. In der Gastroskopie werden Ösophagusvarizen dritten Grades, Magenfundusvarizen und eine hypertensive Gastropathie nachgewiesen (Abb. 2).

Diagnose

- Ausgeprägte nicht-akute Thrombosierung im venösen Splanchnikusgebiet bei bekannter Faktor-V-Leiden-Mutation
- Mit portaler Hypertonie (Spleno-megalie, Aszites, portal-hypertensiver Gastropathie, Ösophagus- und Magenfundusvarizen sowie Gallenblasenwandvarizen)
- Hepatopathie ohne Hinweis für Leberumbau (am ehesten portale Biliopathie)

Da sich keine Hinweise auf inflammatorische oder maligne Erkrankungen finden lassen und uns eine heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation als einzige Ursache für diese ausgeprägte Thrombosierung im venösen Splanchnikusgebiet fraglich erscheint, folgen weitere Abklärungen. Fokus sind dabei erworbene Thrombophilien – es gelingt schliesslich der molekulargenetische Nachweis einer JAK2-Mutation.

Diskussion

Thrombosen der Pfortader (PVT) finden sich in ca. 1% der Bevölkerung (Autopsiebefunde) [11]. Am häufigsten sind Patienten mit Leberzirrhose (ca. 4,4–17%) und/oder hepatozellulärem Karzinom betroffen (ca. 6,5–44%) [3,7,11]. Mögliche Symptome der *akuten Pfortaderthrombose* sind abdominale Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Spleno-megalie sowie Fieber, Diarrhö, Laktatazidose und Sepsis. Die sich entwickelnde *chronische Form* geht in der Regel zunächst mit einem Abklingen der Symptome einher.

Tab. 1: Risikofaktoren für Entwicklung einer Portalvenenthrombose (adaptiert von [3,7])

Lokale Risikofaktoren	Systemische Risikofaktoren
Leberzirrhose	Angeboren
	Faktor-V-Mutation
Malignität	Faktor-II-(Prothrombin) Mutation
v.a. abdominal (HCC, CCC, Pankreas)	Protein-C-Mangel
	Protein-S-Mangel
Inflammatorisch/Infektiös	Antithrombinmangel
Pankreatitis	
Cholezystitis	Erworben
Divertikulitis	Myeloproliferative Syndrome (JAK-2-Mutation)
Appendizitis	Antiphospholipidmangel
Chronisch-entzündliche Darmerkrankung	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
Duodenale Ulzera	Hyperhomocysteinämie
etc.	Orale Kontrazeption
Verletzungen der Portalvene	Schwangerschaft, Wochenbett
Abdominale Eingriffe	Malignität
Nabelvenenkatheter	
Abdominale Traumata	

Durch arterielle wie venöse Kompensationsmechanismen (Vasodilatation der A. *hepatica* und bereits nach wenigen Tagen, beginnende Bildung von Umgehungskreisläufen [sog. *portal cavernoma*]), bleibt der Blutfluss zur Leber zunächst erhalten. Erst im weiteren Verlauf kommt es zu Folgeerscheinungen der portalen Hypertonie mit Spleno-megalie, Aszites sowie gastroösophagealen Varizen (bei Diagnosestellung bei mehr als 50% der Patienten [7]) und portaler hypertensiver Gastropathie sowie Varizen (bei Diagnosestellung bei 20–40% der Patienten [7,11]). Neben Ösophagusvarizen sind bei chronischer PVT ektopische Varizen in Duodenum, Kolon und Gallenblase typisch [1]. Bei weiterer Ausbreitung der Thrombose kann eine intestinale Ischämie drohen, die bei unserer Patientin wahrscheinlich die belastungsabhängigen Bauchschmerzen (gelegentlich auch mit veränderter Stuhlkonsistenz) verursacht. In der *Abklärung der chronischen Pfortaderthrombose* können lokale und systemische Ursachen (Tab. 1) voneinander unterschieden werden [7,11]. In mehr als drei Viertel der Fälle lassen sich mehrere Ursachen finden, eine ausführliche

Abklärung aller möglichen Faktoren ist daher entscheidend [9]. Lokal sollte nach Hinweisen für eine Leberzirrhose, Neoplasie oder inflammatorische/infektiöse Foki (z. B. auch Parasitose, insbesondere Schistosomiasis) gesucht werden. Systemisch ist zwischen angeborenen und erworbenen Ursachen zu unterscheiden, wobei letztlich alle durch Störungen im Gerinnungssystem zur erhöhten Thromboseneigung (thrombophile Diathese) führen. Neben Mutationen von Gerinnungsfaktoren wie bei unserer Patientin (Prothrombin-II-, Faktor-V-Leiden-Mutation), zählen der Mangel von Protein C/S sowie von Antithrombin zu angeborenen Ursachen. Erworbene Thrombophilien sind bei myeloproliferativen Erkrankungen [3,7,10,13], Antiphospholipid-Syndrom und malignen Prozessen zu finden, aber auch durch Einnahme oraler Kontrazeptiva bedingt sowie durch Rauchen, Übergewicht und Bewegungsmangel. Anhand der Tabelle 2 konnten laborchemisch die meisten Ursachen einer anderen chronischen Hepatopathie ausgeschlossen werden. Auch eine Schistosomiasis wird im immunologischen Labor ausgeschlossen.

Tab. 2: Diagnostische Kriterien der idiopathischen nicht-zirrhotischen portalen Hypertonie (alle 5 Kriterien müssen erfüllt sein). (adaptiert von [16])

1. Klinische Symptome der portalen Hypertension

- Splenomegalie
- Ösophagusvarizen
- Nicht-maligner Aszites
- Erhöhter hepato-venöser Druckgradient
- Porto-venöse Kollateralen

2. Ausschluss einer Leberzirrhose

3. Ausschluss chronischer Hepatopathie

- Chronische Hepatitis B,C
- Alkoholische oder nicht-alkoholische Steatohepatitis
- Autoimmunhepatitis
- Hereditäre Hämochromatose
- M. Wilson
- Primär biliäre Zirrhose
- Nodulär regenerative Hyperplasie

4. Ausschluss nicht-zirrhotischer portalen Hypertension durch

- Kongenitale Fibrose
- Sarkoidose
- Schistosomiasis

5. Offene Portalvenen und Lebervenen

Wird keine Ursache der portalen Hypertonie (pHT) gefunden (nach Ausschluss der *Differenzialdiagnosen* gemäss Tab. 2 [7]), so liegt definitionsgemäss (nach entsprechender Leberbiopsie) eine idiopathische nicht-zirrhotische pHT vor. Das *Outcome bei Portalvenenthrombosen* ist abhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung. Bei chronischer nicht-maligner, nicht-zirrhotischer PVT ist die Fünf- bzw. Zehnjahres-Überlebensrate mit 90 bzw. 80% insgesamt gut. Nur bis zu 2% versterben aufgrund von Varizenblutungen [1,7,10].

Die bei unserer Patientin seit Jahren dokumentierte cholestatische Hepatopathie könnte sich durch eine sogenannte *portale hypertensive Biliopathie* (PHB) erklären lassen, ein teilweiser umstrittener Begriff. «Portale Biliopathie», «portal cavernoma-assoziierte Cholangiopathie»

etc. sind Synonyme [4,5]. Die Kompression der Gallenblase, -wege durch das gebildete Kavernom oder entstandene Strikturen sowie die ischämische Schädigung bedingt durch den fehlenden venösen Abfluss bewirken über Stasis und Steinbildung cholestatische Beschwerden bis hin zur Cholangitis mit Fieber und abdominalen Schmerzen. Nachgewiesen ist eine Assoziation mit portaler Hypertonie, vor allem bei Portalvenenthrombosen. Bei knapp 94% aller Patienten mit PVT lässt sich eine PHB nachweisen, idealerweise mittels MRCP, nur knapp 19% zeigen dabei Symptome [3–5]. Eine Therapie der portal hypertensiven Biliopathie wird nur bei symptomatischen Patienten empfohlen, z. B. in Form von endoskopischer Stenteinlage oder die chirurgische Einlage porto-systemischer Shunts (s.o.) oder bilioenterischer Anastomosen [1,3,10,11].

Da uns die heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation als alleinige Ursache dieser ausgedehnten Thrombose fraglich erschien, konnten wir im Rahmen weiterer Abklärungen eine *JAK-2-Mutation* nachweisen, die die Produktion von Blutzellen aus hämatopoetischen Stammzellen beeinflusst. Bekannt ist deren Assoziation mit Viszeralthrombosen als auch mit myeloproliferativen Erkrankungen [7,12,13]. Bei ca. 95% der Patienten mit Polyzythämia vera und jeweils ca. der Hälfte der Patienten mit Myelofibrose und essenzieller Thrombozythämie ist diese Mutation zu finden [7,17]. Für die Viszeralthrombosen schwanken die Angaben in den einzelnen Studien zwischen 12–74% [8,12,14]. Die Kombination von nicht-zirrhotischer portaler Hypertonie und myeloproliferativer Erkrankung trifft für 37% der Patienten mit JAK-2-Mutation zu [5]. Bei einem Grossteil der Patienten stellen Thrombose und JAK-2-Mutation die Erstmanifestation einer myeloproliferativen Erkrankung dar oder diese entwickelt sich im weiteren Verlauf. In der Literatur wird daher die Untersuchung auf eine JAK-2-Mutation in der Diagnostik der Viszeralthrombosen,

nicht jedoch zerebraler oder peripherer Thrombosen, von mehreren Autoren empfohlen [2,6,8,13,18,19]. Eine Knochenmarkuntersuchung ist weiterhin indiziert, da eine fehlende Mutation eine myeloproliferative Erkrankung nicht ausschliessen kann [12]. Diese Punktion wurde von unserer Patientin abgelehnt. Da es sich bei der JAK-2-Mutation um eine erworbene Mutation handelt, ist eine Abklärung innerhalb der Familie nicht nötig [6,8,12].

Therapie

Bei der Therapie der Pfortaderthrombose sollte, neben der Behandlung der Grunderkrankung, die Rekanalisation des Pfortaderthrombus und die Prävention neuer Thrombosen durch eine entsprechende Antikoagulation angestrebt werden. Die Erhöhung des Blutungsrisikos bei bestehenden Varizen muss bedacht werden. Bei frischen Verschlüssen kann in 40% der Fälle durch eine sechsmonatige Antikoagulation eine Reduktion des thrombotischen Materials bzw. in bis zu 50% eine vollständige Rekanalisation erreicht werden [3,7,9,11]. Bei Patienten mit permanenten prothrombotischen Zuständen (z. B. Thrombophilien) ist eine dauerhafte Antikoagulation empfohlen, unabhängig ob es sich um eine akute oder chronische Thrombose handelt. Des Weiteren werden nicht-selektive Betablocker zur Drucksenkung im venösen Splanchnikusgebiet bei portaler Hypertonie eingesetzt, um eine gastrointestinale Blutung zu verhindern, ebenso die Gummibandligatur zur Primärprävention der Varizenblutung. Bei gleichzeitiger Blutungsprophylaxe durch portalvenöse Drucksenkung oder Varizenligatur ist die antikoagulatorische Therapie bei vorhandenen Ösophagusvarizen nicht kontraindiziert [7,10], für eine alleinige Therapie gibt es bisher keine Daten.

Chirurgische Möglichkeiten umfassen verschiedene Shuntoperationen mit Umgehung des thrombotierten Abschnitts der Portalvene (z. B. spleno-

Key messages

- Pfortaderthrombosen (PVT) finden sich häufig auch in nicht-zirrhotischen Lebern.
- Neben entzündlichen und malignen Prozessen sind auch angeborene sowie erworbene Thrombophilien und Koagulopathien zu suchen, einschliesslich der JAK-2-Mutation.
- Bei laborchemisch cholestatischer Hepatopathie bei Patienten mit PVT ist an eine portal-hypertensive Biliopathie zu denken.
- Bei PVT ist die Antikoagulation bei vorliegenden Ösophagusvarizen grundsätzlich nicht kontraindiziert.

renal, mesocaval, mesentericoportal), inklusive transjugularen intrahepatisch portosystemischen Shunts (TIPS). Auch hierzu gibt es wenige Daten aus kontrollierten Studien. Die Eingriffe sind nur bei ausgewählten Patienten einsetzbar bei Versagen vorheriger Strategien und rezidivierenden Blutungen [1,11]. Chirurgische Eingriffe zur gastroösophagealen Devaskularisation sind in der Literatur mit sehr unterschiedlichen Ergebnissen beschrieben. Die Operation nach Sugiura basiert auf dem Prinzip der Durchtrennung des intraösophagealen portocavalen Shunts unter Erhaltung periösophagealer portokavaler Shunts. In modifizierten Eingriffen erfolgt eine Therapie der Varizen mittels Splenektomie und gastroösophagealer Devaskularisation mit ösophagealer Transektion sowie Vagotomie und Pyloroplastik [15].

Verlauf

Sowohl der nicht-selektive Betablocker als auch die Gummibandligatur zur Primärprophylaxe einer Varizenblutung wurden von der Patientin abgelehnt. Nach entsprechender Aufklärung über die indizierte Antikoagulation mit deutlich erhöhtem Risiko einer letalen gastrointestinalen Blutung wurde die Patientin unter Phenprocoumon und streng kontrolliertem INR darunter beschwerdefrei mit komplett regredientem Aszites und rückläufigen Leberwerten entlassen. In der Verlaufsgastroskopie zeigte sich sechs Monate später noch keine Rückbildung der beschriebenen Varizen.

Shuntoperationen bzw. TIPS mit Umgehung des thrombosierte Abschnitts der Portalvene waren aufgrund der ausgedehnten längerstreckigen Thrombosierung keine Alternative. Die Patientin wurde jedoch am Universitätsspital Zürich vorstellig, um eine modifizierte Operation nach Sugiura zu diskutieren, die jedoch abgelehnt wurde. Letztendlich kam es eineinhalb Jahre später, ohne entsprechende Primärprävention, zur schockierenden Massenblutung aus den Ösophagusvarizen. Nach Massentransfusion, Gummibandligatur, Sklerosierung, Ösophagusvarizen-Stenteinlage und schliesslich erfolgreicher Sengstaken-Blakemore-Sondeneinlage konnte die Patientin bei uns stabilisiert und die restlichen Varizen dann am Folgetag am Universitätsspital Zürich elektiv ligiert werden.

Zusammenfassend handelt es sich hier um eine Patientin mit symptomatischer Thrombose im portalvenösen System mit nachgewiesener JAK-2-Mutation mit Ausbildung einer signifikanten portalen Hypertonie unter anderem mit ausgeprägten Varizen, Splenomegalie und Aszites, sonographisch ohne Zeichen einer Leberzirrhose. Aufgrund fehlender Drucksenkung im portalvenösen System (bei uneinsichtiger Patientin) ist es eineinhalb Jahre später fast zur letalen Ösophagusvarizenblutung gekommen.

Fazit

Bei nicht-zirrhotischer portaler Hypertonie mit Pfortaderthrombose sollte eine

multifaktorielle Genese bedacht und neben den allgemeinen Koagulopathieabklärungen auch an eine JAK-2-Mutation gedacht werden. Eine alleinige antikoagulatorische Therapie ist risikoreich, bei entsprechendem Grundleiden unumgänglich. Eine Primärprävention bei signifikanter portaler Hypertonie, insbesondere signifikanter Varizennachweis, ist dringend indiziert.

Zusammenfassung

Wir berichten über eine 48-jährige Patientin mit Oberbauchschmerzen mit Status nach zerebraler Ischämie bei offenem Foramen ovale und heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation. In der initialen Abklärung der belastungsabhängigen Bauchschmerzen kommt eine ausgeprägte Thrombose im portalvenösen System mit Zeichen der portalen Hypertension (Aszites und ausgeprägte Ösophagusvarizen) zur Darstellung. Sonographisch finden sich jedoch keine Hinweise für eine Leberzirrhose. Letztendlich konnte als Ursache der ausgedehnten Thrombose eine JAK2-Mutation nachgewiesen werden. Eine Primärprävention der ausgeprägten Ösophagusvarizen wird abgelehnt. Im Verlauf kommt es dann zur Massenblutung.

Schlüsselwörter: nicht-zirrhotische portale Hypertonie – Pfortaderthrombose – Varizen – JAK2-Mutation – portale hypertensive Biliopathie

Abstract

We describe the case of a 48-year-old patient presenting with abdominal pain with a history of cerebral ischemia due to a patent foramen ovale with heterozygous factor V mutation. Initial work-up demonstrate a significant thrombosis of the portal venous system combined with signs of portal hypertension (ascites, oesophageal varices). Ultrasound reveals no signs

of cirrhosis of the liver. Finally a JAK2 mutation can be detected. Prevention of oesophageal varices is refused. Finally a massive haemorrhage occurred.

Key words: non-cirrhotic portal hypertension – portal vein thrombosis – varices – JAK2 mutation – portal hypertensive biliopathy

Korrespondenzadresse

Dr. med. Mikael Sawatzki

Oberarzt

Abteilung Gastroenterologie/Hepatology

Kantonsspital St. Gallen

Rorschacherstrasse 95

9007 St. Gallen

mikael.sawatzki@kssg.ch

Bibliographie

1. Chawla Y, Duseja A, Dhiman RK: Review article: the modern management of portal vein thrombosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 881–894.
2. Colaizzo D, Amitrano L, Tiscia GL, et al.: The JAK2 V617F mutation frequently occurs in patients with portal and mesenteric venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 55–61.
3. DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G: Vascular disorders of the liver. *Hepatology* 2009; 49: 1729–1764.
4. Dhiman RK, Behera A, Chawla YK, Dilawari JB, Suri S: Portal hypertensive biliopathy. *Gut* 2007; 56: 1001–1008.
5. Harmanci O, Bayraktar Y: How can portal vein cavernous transformation cause chronic incomplete biliary obstruction? *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3375–3378.
6. Hoekstra J, Bresser EL, Smalberg JH, Spaander MC, Leebeek FW, Janssen HL: Long-term follow-up of patients with portal vein thrombosis and myeloproliferative neoplasms. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 2208–2214.
7. Hoekstra J, Janssen HL: Vascular liver disorders (II): portal vein thrombosis. *Neth J Med* 2009; 67: 46–53.
8. Linnemann B, Lindhoff-Last E: JAK2 mutation and thrombosis – recommendations for screening. *Dtsch Med Wochenschr* 2011; 136: 2454–2457.
9. Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, et al.: Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study. *Hepatology* 2010; 51: 210–218.
10. Plessier A, Rautou PE, Valla DC: Management of hepatic vascular diseases. *J Hepatol* 2012; 56 (Suppl 1): 25–38.
11. Ponziani FR, Zocco MA, Campanale C, et al.: Portal vein thrombosis: insight into physiopathology, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 143–155.
12. Primignani M, Barosi G, Bergamaschi G, et al.: Role of the JAK2 mutation in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders in splanchnic vein thrombosis. *Hepatology* 2006; 44: 1528–1534.
13. Qi X, Yang Z, Bai M, Shi X, Han G, Fan D: Meta-analysis: the significance of screening for JAK2V617F mutation in Budd-Chiari syndrome and portal venous system thrombosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1087–1103.
14. Regina S, Heralut O, D'Alteroche L, Binet C, Gruel Y: JAK2 V617F is specifically associated with idiopathic splanchnic vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 859–861.
15. Selzner M, Tuttle-Newhall JE, Dahm F, Suhocki P, Clavien PA: Current indication of a modified Sugiura procedure in the management of variceal bleeding. *J Am Coll Surg* 2001; 193: 166–173.
16. Shouten JN, Garcia-Pagan JC, Valla DC, Janssen HL: Idiopathic non-cirrhotic portal hypertension. *Hepatology* 2011; 54: 1071–1081.
17. Spivak JL: Narrative review: Thrombocytosis, polycythemia vera, and JAK2 mutations: The phenotypic mimicry of chronic myeloproliferation. *Ann Intern Med* 2010; 152: 300–306.
18. Xavier SG, Gadelha T, Pimenta G, et al.: JAK2V617F mutation in patients with splanchnic vein thrombosis. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1770–1777.
19. Xavier SG, Gadelha T, Rezende SM, Zalberg IR, Spector N: JAK2V617F mutation in patients with thrombosis: to screen or not to screen? *Int J Lab Hematol* 2011; 33: 117–124.