



**CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO LATO-SENSU EM HEMATOLOGIA CLÍNICA E
IMUNOHEMATOLOGIA DE BANCO DE SANGUE
ACADEMIA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA**

MICHELE THESARI LARA

**POLICITEMIA VERA ASSOCIADA À ELEVAÇÃO DA ERITROPOIETINA:
RELATO DE UM CASO CLÍNICO**

ARTIGO CIENTÍFICO APRESENTADO À
ACT – ACADEMIA DE CIÊNCIA E
TECNOLOGIA PARA A OBTENÇÃO DO
GRAU DE ESPECIALISTA EM
HEMATOLOGIA CLÍNICA E
IMUNOHEMATOLOGIA DE BANCO DE
SANGUE.

**SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – SP
2018**

POLICITEMIA VERA ASSOCIADA À ELEVAÇÃO DA ERITROPOIETINA: RELATO DE UM CASO CLÍNICO

Michele Thesari Lara¹

¹ Farmacêutica – Bioquímica responsável pelo Laboratório de Análises Clínicas do Município de Chapadão do Céu - GO e aluna de pós-graduação em Hematologia Laboratorial e Imunohematologia de Banco de Sangue pela Academia de Ciências e Tecnologia em São José do Rio Preto.

RESUMO

A Policitemia Vera (PV) é neoplasia mieloproliferativa, cromossomo Phyladelphia negativo, caracterizada pelo aumento do número de eritrócitos (poliglobulia) no sangue periférico. A principal mutação observada na PV é a mutação adquirida no gene da Janus Kinase 2 (JAK2). Essa mutação faz com que as células precursoras eritroides se autofosforilem, sem que haja estímulos de fatores de crescimento, como a eritropoetina (EPO). Para que se estabeleça o diagnóstico de policitemia vera é fundamental excluir a possibilidade de policitemia secundária e situações que cursam com hipóxia tecidual. Objetivo deste trabalho foi relatar um caso de uma paciente, que apresenta alguns critérios de diagnóstico sugestivos de Policitemia Vera (PV), mas também, apresenta níveis elevados de eritropoetina (EPO), dificultando o seu diagnóstico. Neste artigo verificou-se a importância de avaliar a mutação JAK2 V617F em paciente que apresenta poliglobulia (eritrocitose) e níveis aumentados de EPO para auxiliar a diferenciação entre Policitemia Secundária da Policitemia Vera.

Palavra-chave: Policitemia Vera (PV), Eritropoetina (EPO), Budd-Chiari (BCS).

ABSTRACT

Polycythemia Vera (PV) is myeloproliferative neoplasia, Philadelphia chromosome negative, characterized by the increase in the number of erythrocytes (polygllobulia) in the peripheral blood. The major mutation observed in PV is the mutation acquired in the Janus Kinase 2 (JAK2) gene. This mutation causes erythroid precursor cells to self-phosphorylate without stimulating growth factors such as erythropoietin (EPO). In order to establish the diagnosis of polycythemia vera it is fundamental to exclude the possibility of secondary polycythemia and situations that occur with tissue hypoxia. The objective was to report a case of a patient, who presents some diagnostic criteria suggestive of PV, but also, presents high levels of erythropoietin (EPO), making it difficult to diagnose. In this article, we verified the importance of evaluating the JAK2 V617F mutation in a patient who presented polygllobulia (erythrocytosis) and increased levels of EPO to aid in the differentiation between Polycythemia Vera Secondary Polycythemia.

Keywords: Polycythemia Vera (PV), Erythropoietin (EPO), Budd-Chiari (BCS).

INTRODUÇÃO

O termo neoplasias mieloproliferativas (NMPs), foi introduzido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1951, se refere a um grupo de doenças causadas pela proliferação clonal de células precursoras hematopoiéticas, que culmina na produção em excesso de uma ou mais linhagens sanguíneas do setor mielóide.

O grupo de neoplasias mieloproliferativas engloba as seguintes doenças: leucemia mielóide crônica (LMC), policitemia vera (PV), mielofibrose primária (MF), trombocitemia essencial (TE), leucemia neutrofílica crônica (LNC), leucemia eosinofílica crônica não especificada (LEC-NE), leucemia mielomonocítica crônica e neoplasia mieloproliferativa inclassificável (NMPI). Porém, após a descoberta da fusão dos genes BCR-ABL (cromossomo Philadelphia), a LMC se tornou independente, fazendo com que as demais condições fossem automaticamente classificadas como doenças cromossomo Philadelphia (BCR-ABL) negativas.

Nas NMPs, o processo patológico geralmente se inicia pela hiperplasticidade medular associada ao aumento da hematopoiese, elevação das contagens sanguíneas e hematopoiese extramedular. Com o tempo, em alguns casos, pode haver “esgotamento” da medula óssea caracterizado por fibrose medular e pancitopenia. A evolução das NPMs é geralmente insidiosa, mas traz consigo o risco variável de transformação para leucemia mielóide aguda ou mielofibrose.

A Policitemia Vera, Trombocitemia Essencial e Mielofibrose Primária são doenças mieloproliferativas clássicas que apresentam características biológicas e clínicas semelhantes, por isso devem ser cautelosamente diagnosticadas eliminando assim, a possibilidade de sobreposição umas das outras.

O entendimento da patogênese das NPMs clássicas teve grandes avanços em 2005 com a descoberta da mutação JAK2V617F. Esta mutação é encontrada em cerca de 95% na PV, entre 50 a 70% na TE e 40 a 50% MF, no entanto, não é encontrada em eritrocitose secundária.

A policitemia vera (PV) é uma doença clonal da célula precursora hematopoiética, caracterizada pela hiperproliferação de todas as linhagens mielóides (panmielose), notadamente da série vermelha. Pertence à subcategoria “BCR-ABL1 negativo” e a principal característica fisiopatológica são a hiperplasia das células hematopoiéticas, decorrente de uma mutação adquirida JAK2 V617F, que consiste na troca da guanina por timidina e que resulta na substituição da valina por fenilalanina no

códon 617 do gene JAK2, levando a proliferação da linhagem eritróide e a acumulação excessiva de eritrócitos no sangue periférico, independente da produção de eritropoietina (EPO). Outra mutação, localizada no exon 12 do gene JAK2, é funcionalmente similar a JAK2V617F, porém em menor frequência (2-5% dos indivíduos com Policitemia Vera JAK2V617F negativos). Em muitos casos, esses pacientes não apresentam proliferação de células da linhagem granulocítica ou megacariocítica, geralmente observadas em pacientes com PV clássica JAK2V617F positiva.

Foi primeiramente descrita por Vaquez em 1892, e, subseqüentemente, por Osler em 1903. Considerada uma doença rara e de evolução lenta, sua incidência é de 2,3/100.000 pessoas por ano. Embora possa ocorrer em qualquer faixa etária, a idade média dos pacientes é de 55 a 60 anos, com leve predominância do sexo masculino e a apresentação clínica típica inclui pele de tonalidade avermelhada, podendo haver pletora e congestão das mucosas, prurido cutâneo após banho quente (devido à alta concentração de histamina resultante da degranulação dos basófilos), esplenomegalia (secundária a hematopoiese extramedular), além de sintomas relacionados à hiperviscosidade sanguínea, como cefaléia, vertigem, cansaço, tontura, zumbido no ouvido e turvação visual.

A alteração mais proeminente é a acentuada elevação da massa eritrocitária, com aumento acentuado de glóbulos vermelhos, hematócrito e hemoglobina (geralmente > 18,5g/dL nos homens e > 16,5g/dL nas mulheres. O VCM e o HCM podem estar diminuídos devido a sangramento gastrointestinais e também pelo elevado consumo de ferro na eritropoiese acelerada. É comum a presença de plaquetose e de leucocitose com desvio a esquerda, ambas de discreta a moderada intensidade.

As complicações incluem os episódios trombóticos: infarto do miocárdio, tromboembolismo pulmonar, acidente vascular cerebral e síndrome de Budd-Chiari (trombose venosa hepática). Tal predisposição a complicações trombóticas se deve a alta concentração de eritrócitos no sangue, onde este começa a fluir lentamente pelos vasos, causando disfunção endotelial e posterior agregação plaquetária nas paredes dos vasos, levando a formação dos trombos. A PV é uma causa subjacente da síndrome de Budd-Chiari (BCS) e a prevalência estimada em pacientes com BCS é de 30% a 50%, respectivamente. As mulheres jovens são afetadas preferencialmente. A PV também pode avançar para quadros de Leucemia Mielóide Crônica em cerca de 5% dos casos, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). A sobrevida média dos pacientes

sintomáticos sem tratamento é de 6-18 meses, enquanto que a daqueles com suporte adequado pode ser aproximadamente de 15 anos.

O diagnóstico de PV requer integrações clínicas, laboratoriais e características histológicas da medula óssea. A análise da medula óssea na PV demonstra expansão do tecido hematopoiético com hiperplasia das séries vermelha e megacariocítica, substituindo os espaços de gordura normalmente e transformação para mielofibrose com metaplasia mielóide.

Para que se estabeleça o diagnóstico de policitemia vera é fundamental excluir a possibilidade de policitemia secundária e situações que cursam com hipóxia tecidual, como doenças cardiovasculares e pulmonares, tabagismo, hemoglobinas com alta afinidade pelo oxigênio e altitudes elevadas.

Em 2016, a OMS definiu novos critérios de diagnóstico para a PV pois na publicação de 2008, a PV possivelmente era subdiagnosticada utilizando os níveis de hemoglobina definidos. Atualmente, deve atender a todos os três critérios maiores ou os primeiros dois maiores e o menor, conforme Tabela 1.

Tabela 1. Critérios da OMS 2016 para Policitemia Vera

CRITÉRIOS MAIORES

- | | | |
|---|---------------------------------------|-----------------------|
| 1. Hemoglobina | >16,5g/dL para homens | >16,0g/dL para mulher |
| ou | | |
| Hematócrito | >49% para homens | >48% para mulheres |
| ou | | |
| Aumento da massa eritrocitária | > 25% acima do valor normal preditivo | |
| 2. Biópsia de MO mostrando hipercelularidade para a idade com panmielose, proliferação eritróide, granulocítica e megacariocítica com pleomorfismo e megacariócitos maduros | | |
| 3. Presença das mutações <i>JAK2V617F</i> ou <i>JAK2 exon 12</i> | | |

CRITÉRIOS MENORES

Níveis baixos de eritropoietina sérica

Fonte: Arber et al., 2016.

A maioria dos clínicos incorpora o teste sérico de eritropoietina (Epo) em seu esquema de diagnóstico para PV. A combinação de um baixo ou normal nível de Epo sérico e eritrocitose na ausência de hipóxia ou outros distúrbios que causam eritrocitose secundária (SE) é altamente preditivo de PV. Do mesmo modo, é amplamente aceito que um elevado nível de Epo, no soro no paciente com eritrocitose e uma massa elevada de glóbulos vermelhos indica hipóxia, administração de Epo exógena ou produção

inadequada de Epo associada a neoplasia, excluindo o diagnóstico de PV ou pelo menos tornando-o extremamente improvável.

Na PV os níveis de Vitamina B12 e ácido úrico estão elevados. A fosfatase alcalina leucocitária (FAL) encontra-se elevada em 80% dos pacientes, e paradoxalmente baixas na leucemia mielóide crônica. No diagnóstico diferencial com as demais doenças mieloproliferativas destaca-se a pesquisa do cromossomo Philadelphia (translocação do cromossomo 9 e 22) que está presente na Leucemia Mielóide Crônica. Em paciente com PV não tratados é comum o valor da hemoglobina acima de 20mg/dl.

O tratamento visa reduzir o risco de eventos tromboembólicos e inclui sangrias e antiagregação plaquetária nos casos de baixo risco, até o uso de hidroxiureia nos pacientes de alto risco.

OBJETIVO

Este trabalho tem como objetivo relatar um caso de uma paciente, que apresenta alguns critérios de diagnóstico sugestivos de PV, mas também, apresenta níveis elevados de eritropoietina (EPO), dificultando o seu diagnóstico.

METODOLOGIA

Para este artigo foram coletadas informações clínicas de uma paciente da Unidade de Saúde da Família (USF), na cidade de Chapadão do Céu – GO. A paciente foi acompanhada no período de 2011 a 2018 pelo médico hematologista de Goiânia e pelo médico clínico geral do município; os exames laboratoriais foram realizados neste mesmo período.

Para o levantamento bibliográfico, foram usados periódicos provenientes de pesquisas em bases de dados, entre elas, LILACS, SCIELO, GOOGLE ACADEMICO e ABHH (Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular).

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 55 anos, branca. Procurou a unidade de saúde da família (PSF) de Chapadão do Céu em agosto de 2011, com queixas de cefaléia, tontura, acompanhada de fogachos, pele de tonalidade avermelhada, prurido cutâneo e dor

articular em membros superiores e inferiores. Histórico de Diabetes Mellitus (DM) – tipo 2 e Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS). Negou tabagismo ou alcoolismo.

Sua mãe apresentava Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e Diabetes Mellitus (DM) e se pai apresentava Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS). A paciente possui dois irmãos mais novos, um apresenta Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS); e outro com HAS e DM.

Ao exame físico, pressão arterial 210 x 120 mmHg. Pulso: 78. Altura: 1,52 m. Peso: 59,8 kg. Não apresentou esplenomegalia, linfonodomegalia ou sinais hemorrágicos.

O médico da unidade pediu para realizar um hemograma que apresentou: Eritrócitos = 10,35 milhões/ μ L, Hemoglobina = 23,2g/dL, Hematócrito = 78,6%, Leucócitos = $7,4 \times 10^9$ /L e Plaquetas = 359×10^9 /L, foi encaminhado ao hematologista em Goiânia por apresentar achado laboratorial de poliglobulia.

Novos exames foram realizados em Goiânia em setembro de 2011, na qual, o hemograma apresentou Eritrócitos = 9,8 milhões/ μ L, Hemoglobina = 22,6g/dL, Hematócrito = 69,3%, Leucócitos = $8,3 \times 10^9$ /L e Plaquetas = 250×10^9 /L. Mielograma mostrava medula óssea hiperclular, série eritrocítica microblástica com relação mielóide/eritróide:1,4; plaquetogênese presente e aumentada. Exames complementares evidenciaram: Eritropoietina = 32,0 U/ml, TGO = 65 U/L, Vitamina B12 = 552 pg/mL, Ferritina = 42,0 ng/mL, Contagem de Reticulócitos = 0,9%. A pesquisa da mutação JAK2V617F foi positiva e o cariótipo era normal ao diagnóstico.

Desta forma ficou concluído o caso com diagnóstico de Policitemia Vera, iniciando-se o tratamento com flebotomias a cada 3 meses e hidroxiuréia, tendo como objetivo de diminuir o risco de trombose e amenizar os sintomas, apresentando assim melhora na sintomatologia referida.

Após cerca de sete anos sendo tratada e acompanhada pelo hematologista de Goiânia e pelo clínico geral do município com realização de hemograma quase todo mês, a realização de sangria a cada 3-4 meses e o uso da medicação hidroxiúreia, a paciente apresenta melhora clínica, sem, entretanto, apresentar normalização nos exames laboratoriais.

A tabela abaixo mostra os hemogramas que a paciente realizou após a descoberta da Policitemia Vera em 2011 até 2018.

| EXAME/DATA | Eritrócitos (milhões/μL) | Hb (g/dl) | Ht (%) | LEUCOCITOS (/mm^3) | PLAQUETAS ($\times 10^3/\text{mm}^3$) |
|-------------------|--|----------------------|-------------------|---|---|
| 24/08/2011 | 10,35 | 23,20 | 78,60 | 7400 | 359 |
| 13/10/2011 | 9,57 | 21,50 | 73,60 | 7800 | 292 |
| 16/11/2011 | 9,19 | 22,90 | 71,30 | 8900 | 426 |
| 13/12/2011 | 9,41 | 23,50 | 72,70 | 8000 | 422 |
| 18/01/2012 | 8,67 | 20,20 | 64,30 | 9100 | 553 |
| 16/03/2012 | 9,07 | 18,30 | 63,30 | 9500 | 549 |
| 18/05/2012 | 9,35 | 17,60 | 65,10 | 9400 | 426 |
| 18/06/2012 | 8,92 | 16,50 | 63,30 | 8800 | 283 |
| 16/07/2012 | 8,76 | 17,30 | 65,80 | 5600 | 203 |
| 31/08/2012 | 6,83 | 15,40 | 58,90 | 5300 | 195 |
| 01/10/2012 | 6,09 | 17,40 | 55,70 | 5500 | 248 |
| 01/11/2012 | 6,52 | 16,40 | 58,20 | 6500 | 256 |
| 14/12/2012 | 6,09 | 16,70 | 47,90 | 6900 | 258 |
| 31/01/2013 | 7,18 | 17,80 | 58,10 | 8100 | 297 |
| 04/04/2013 | 7,19 | 16,20 | 57,30 | 7700 | 340 |
| 03/05/2013 | 7,50 | 18,20 | 59,10 | 7700 | 350 |
| 27/06/2013 | 6,82 | 17,30 | 56,50 | 6000 | 419 |
| 09/08/2013 | 6,29 | 18,20 | 56,20 | 5600 | 280 |
| 30/09/2013 | 6,74 | 18,30 | 58,00 | 7800 | 353 |
| 14/10/2013 | 6,72 | 18,00 | 56,50 | 8600 | 285 |
| 14/11/2013 | 7,03 | 18,10 | 59,90 | 6500 | 213 |
| 07/03/2014 | 7,17 | 20,10 | 60,30 | 8400 | 235 |
| 13/06/2014 | 6,85 | 19,70 | 58,00 | 7500 | 304 |
| 01/08/2014 | 7,61 | 20,60 | 64,10 | 7400 | 286 |
| 02/10/2014 | 7,33 | 20,20 | 61,70 | 8600 | 279 |
| 19/03/2015 | 7,26 | 18,80 | 63,90 | 7300 | 291 |
| 07/04/2015 | 7,35 | 18,30 | 65,10 | 9000 | 309 |
| 08/06/2015 | 6,84 | 18,30 | 59,20 | 8100 | 317 |
| 15/07/2015 | 7,72 | 19,70 | 66,10 | 9400 | 341 |
| 20/08/2015 | 7,36 | 19,00 | 62,40 | 9300 | 234 |
| 15/09/2015 | 7,34 | 18,30 | 61,90 | 8200 | 221 |
| 05/10/2015 | 6,85 | 19,00 | 54,80 | 8800 | 336 |
| 23/11/2015 | 7,84 | 19,20 | 62,60 | 8400 | 271 |
| 16/12/2015 | 7,83 | 18,60 | 62,90 | 8100 | 227 |
| 26/01/2016 | 8,03 | 20,50 | 65,90 | 9000 | 307 |
| 07/03/2016 | 7,79 | 20,50 | 69,60 | 8300 | 271 |
| 02/08/2016 | 7,31 | 20,10 | 67,30 | 8200 | 269 |
| 09/09/2016 | 7,62 | 21,10 | 70,30 | 9000 | 334 |
| 28/11/2016 | 7,78 | 20,40 | 70,90 | 8500 | 233 |
| 14/12/2016 | 7,16 | 21,50 | 66,10 | 7300 | 245 |
| 22/02/2017 | 5,88 | 20,50 | 55,60 | 8100 | 263 |
| 15/03/2017 | 6,92 | 20,90 | 69,70 | 7600 | 246 |
| 17/07/2017 | 7,48 | 20,20 | 68,00 | 8500 | 215 |
| 24/08/2017 | 6,19 | 19,50 | 54,90 | 8900 | 188 |
| 25/09/2017 | 7,81 | 20,50 | 67,80 | 9900 | 211 |
| 25/10/2017 | 7,80 | 20,60 | 68,10 | 9700 | 257 |
| 28/11/2017 | 7,57 | 20,20 | 63,80 | 8000 | 249 |
| 09/01/2018 | 7,39 | 20,00 | 63,70 | 9100 | 244 |
| 21/02/2018 | 7,54 | 21,30 | 71,60 | 10300 | 257 |
| 10/05/2018 | 7,12 | 22,60 | 70,80 | 8600 | 240 |
| 25/06/2018 | 6,63 | 20,30 | 63,90 | 8700 | 264 |

CONCLUSÃO

A Policitemia Vera é uma doença de difícil detecção, sendo diagnosticada acidentalmente em hemogramas com elevados índices hematológicos, onde serão expressos valores exacerbados de hemoglobina, hematócrito e eritrócitos. Porém, estes achados não são suficientes para estabelecer o diagnóstico de PV.

Para se ter o diagnóstico PV, o paciente deverá atender os critérios definidos pela OMS e o médico complementar a avaliação com testes genéticos moleculares, incluindo a análise da mutação JAK2. As avaliações da mutação JAK2 V617F e do nível de EPO auxiliam a diferenciação entre Policitemia Secundária da Policitemia Vera. Quando ocorre mutação de JAK2 V617F associada à diminuição da EPO, há a confirmação de Policitemia Vera. Se avaliação de JAK2 V617F é negativa e a EPO está diminuída, é preciso testar outras mutações de JAK2 (exon 12 e 13), e se estas forem positivas, indicam Policitemia Vera de rara prevalência. Pacientes com JAK2 Wild-Type e EPO normal ou elevada indicam Policitemia Secundária.

Mas neste caso em estudo, o diagnóstico foi dificultado, devido à paciente apresentar não só uma mutação JAK2V617F mas também níveis elevados de Epo, podendo ser indicativo de PV e de uma doença provocada por trombose venosa hepática ou síndrome de Budd-Chiari (BCS), sendo uma complicação da PV. Porém estes níveis elevados de EPO não foram investigados, não podendo desta forma ser concluído que a paciente tenha uma trombose ou BCS.

A relação mielóide/eritróide que normalmente varia entre 2/1 a 4/1, no mielograma da paciente mostrou que foi de 1/4, ou seja, o inverso do esperado. Este resultado, associado à medula intensamente hipercelular, com plaquetogênese aumentada, faz supor uma doença mieloproliferativa por Policitemia Vera.

Portanto, os níveis elevados de EPO no soro não excluem o diagnóstico de PV e a presença de JAK2 V617F em um paciente com eritrocitose distingue definitivamente a Policitemia Vera (PV) da Eritrocitose Secundária.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. BITTENCOURT, Rosane I. et al. Trombocitose essencial: o que é essencial saber. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010, vol.32, n.2, pp.162-170. Epub May 07, 2010. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842010005000039>
2. CHAUFFAILLE, Maria de Lourdes L. F.; Neoplasias mieloproliferativas: revisão dos critérios diagnósticos e dos aspectos clínicos. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010, vol.32, n.4, pp.308-316. Epub Aug 20, 2010. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842010005000091>
3. DESTRO, Jaqueline Gabriele et al. Policitemia Vera em ascensão nas pesquisas.
4. LINARDI, C.C.G., Pracchia, L.F., Buccheri, V. (2008). Diagnosis and treatment of polycythemia vera: Brazilian experience from a single institution. São Paulo Med J.,126(1):52-7.
5. MACEDO, Joana et al. Policitemia vera: a propósito de um caso clínico. Nacer e Crescer, Porto, v. 24, n. 2, p. 83-87, jun. 2015. http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S08720754201500030007
6. MEIRELES, Catarina Filipa Amorim. Doenças Mieloproliferativas. 2011.
7. MONTE-MOR, Bárbara C. R. and COSTA, Fernando F.. A mutação JAK2 V617F e as síndromes mieloproliferativas. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2008, vol.30, n.3, pp.241-248. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842008000300014>
8. MORETTI, Marcelo Pasqualliet al. Policitemia Vera: relato de caso. Arquivos Catarinenses de Medicina, Criciúma, v.37, n.3, p.76-79, 2008. <http://www.acm.org.br/revista/pdf/artigos/570>
9. NAUM, Flávio Augusto. Doenças que Alteram os Exames Hematológicos. 2º ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2017.

10. PEDRAZZANI, Fabiane Spagnol. Impacto da análise molecular da mutação JAK2V617F no diagnóstico de neoplasias mieloproliferativas crônicas de acordo com os critérios da OMS 2016. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, 2016.
11. RIBEIRO, Juliana C. C.; SILVA, Maria Regina R. and CHAUFFAILLE, Maria de Lourdes L. F. Duas classes de mutação na evolução de policitemia vera para leucemia mielóide aguda. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2009, vol.31, n.2, pp.115-117. Epub Apr 17, 2009. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842009005000016>
12. SMALBERG JH, Arends LR, Valla DC, Kiladjian JJ, Janssen HL, Leebeek FW. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. Blood 2012; 120:4921-4928. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-09-376517>
13. THURMES, Paul J., STEENSMA, David P., Elevated serum erythropoietin levels in patients with Budd-Chiari syndrome secondary to polycythemia vera: clinical implications for the role of JAK2 mutation analysis. European Journal of Haematology. Volume 77, Issue 1, pages 57–60, July 2006. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2006.00667.x>