

# מימצא אקראי של פקקת בוורידים הספלנכניים - בירור וטיפול בחולה

תקציר:

מובאת בזאת פרשת חולה שהופנה לבירור בעקבות מימצא אקראי בדימות טומוגרפיה מחשבית (CT) של הבטן הכולל cavernous transformation בוורידים הספלנכניים, פקקת בווריד הטחול ובווריד השער של הכבד, דליות סביב הוושט והקיבה ושריעות הטחול (splenomegaly). הממצא התגלה כחלק מבירור שנעשה על ידי רופא המשפחה בשל אנמיה נורמוציטית כרונית קלה הידועה כשנתיים ו-LDH Lactic Dehydrogenase (LDH) מוגבר. אומנם מימצא אקראי של פקקת בוורידים הספלנכניים בחולים ללא צמקת הכבד (cirrhosis) אינו מחייב טיפול בנוגדי קרישה על פי ההוריות בספרות, אך חולה הלוקה במחלה מיאלופרוליפרטיבית מוגדר כבעל סיכון מוגבר לפקקת ורידית, וקיימת הוריה לטיפול בנוגדי קרישה. ההיגיון למתן טיפול הוא הסיכון להתפשטות הפקקת לוורידים המזנטריים עם שיעור תמותה מדווח של עד 50%. נודעת חשיבות למוטציה שאותרה בחולה, שכן מחלה מיאלופרוליפרטיבית עם מוטציית Calreticulin (CALR) מתאפיינת בהיארעות נמוכה של פקקת ולנטייה גבוהה יותר לדמום לעומת מצב זה בנוכחות מוטציית Janus Kinase 2 (JAK2). במאמר זה נציג את פרשת חולה ונסקור את הספרות בנושא.

איילה רוזנו גורליק<sup>3,2,1</sup>  
אלי צוקרמן<sup>4</sup>

<sup>1</sup> כללית שירותי בריאות מרחב חיפה וגליל מערבי

<sup>2</sup> מרכז רפואי גליל מערבי

<sup>3</sup> הפקולטה לרפואה, אוניברסיטת בר אילן, רמת גן

<sup>4</sup> היחידה למחלות כבד, מחוז חיפה וגליל מערבי, ובית החולים כרמל, חיפה

פקקת בווריד ספלנכני; מיאלופיברוזיס ראשונית; מוטציית JAK2; מוטציית CALR; טיפול נוגד קרישה.

מילות מפתח:

Splanchnic vein thrombosis; CALR mutated primary myelofibrosis; JAK2 mutation; Anticoagulation treatment

KEY WORDS

ומיקום הפקקת. לדוגמה, גורם סיכון מקומי הוא נדיר ב-BCS אך לא ב-PVT או ב-MVT [1].

PVT (Portal vein thrombosis) עשויה להופיע כמחלה חדה או כרונית. החולה עשוי לפתח תסמינים שונים ואף להיות אי תסמיני. מידת החסימה של מערכת ורידי השער (הפורטליים), מהירות היווצרות החסימה ומחלת הרקע המובילה לאירוע הם שקובעים את ההסתמנות הקלינית. מחלה חדה מאופיינית בכאבי בטן פתאומיים, יחד עם חום ותסמינים לא סגוליים (non specific) כמו בחילה, הקאה ושלשול. סימנים של יתר לחץ שערי חסרים בחולים שלא על רקע צמקת הכבד. לרוב תפקוד הכבד שמור, מאחר שנוצרים ורידים קולטרליים במהירות ומתרחשת עלייה בזרימה בעורקי הכבד. נוצרת cavernoma בווריד השער, שהיא ממצא קלאסי ל-PVT כרונית, כאשר וריד השער החסום באופן מלא או חלקי ומוחלף ברקמת ליפת (פיברוטית), עם התפתחות רשת הפטופטלית של קולטרלים וורידיים סביבה. יתר לחץ דם שערי [Portal Hypertension (PHT)] נפוץ בחולים עם צמקת הכבד, וסיבוכי המחלה כמו דימות מדליות הוושט או הכבד או שריעות הכבד (hypersplenism) הם ההסתמנויות העיקריות של המחלה. ההסתמנויות פחות נפוצות כוללות דיספפסיה, מיימת ואנצפלופתיה של הכבד. מיימת ואנצפלופתיה מופיעות לעיתים נדירות, אך שינויים קוגניטיביים תת קליניים הם תופעה נפוצה. לבסוף, לבסוף שינויים כולנגיוהפטיים עם כולסטזיס קל או סיבוכים קשים של המרה (biliary) מאובחנים

## הקדמה

שיעור ההיארעות של PVT ו-MVT על פי המדווח בספרות הוא 0.7-2.7 לכל 100,000 איש בשנה. לעומת זאת BCS נדיר ומוערך בהיארעות של 0.5-1.0 חולים לכל מיליון איש בשנה [1].

הגדרת פקקת בוורידים הספלנכניים (SVT - Splanchnic vein thrombosis) מסווגת כראשונית או כשניונית, כתלות בנוכחות או בחסר גורם סיכון מקומי או מערכת. לעיתים קשה להבחין ביניהן כבר בעת ההסתמנות המחלה. SVT ראשונית מתרחשת רק במיעוט מהחולים - ב-15%-27% בלבד. SVT משנית עשויה להופיע כתוצאה מתהליך תוך בטני של דלקת וזיהום - לרוב צמקת הכבד; לפרוטומיה - כמו סיבוך מניחוח שרוול קיבה; שאותות טמומות (קצינומה של הכבד, סרטן הבלב) וגורמים נוספים כמו נטילת גלולות המכילות אסטרוגן, מחלה מיאלופרוליפרטיבית ותורמבופיליה כמו התסמונת הפוספוליפידית. מחלות פחות נפוצות העלולות להוביל ל-SVT כוללות מחלות אוטואימוניות כמו מחלת בכצ'ט והפרעות המטולוגיות כמו המוגלובינוריה לילית התקפית [Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)]. פקקת היא אחד הסיבוכים החשובים ביותר של PNH ויכול להיות התסמין המציג של תחלואה זו. יש לחשוב על כך בעיקר כאשר יש חשד גם להמוליזה תוך וסקולרית [1-3]. הסיכון להופעת גורמי סיכון לפקקת משתנים עם הגיל, המצב הכללי

שבחולים ב-CALR type 1 [13,11]. כתלות במיקום הפקת עלולים החולים לפתח אי ספיקת כבד, יתר לחץ דם שערי או אוטמים במעי, ועלולים לחוות הישנות של אירועי פקת גם בוורידים הספלונכניים וגם במקטעים ורידיים אחרים. כדי למנוע הישנות המחלה, יש להתחיל טיפול מהר ככל שניתן למשך תקופה לא מוגדרת. הסיכון הוא דימום שאינו נדיר בזמן האבחנה של SVT. בחולים אלו קיימים גורמי סיכון משמעותיים לדימום כמו דליות בוושט או טסיות נמוכות, שהן ממצא נפוץ [1]. למרות זאת, רוב החולים מקבלים טיפול נוגד קרישה כאשר זמן התחלת הטיפול, התרופה הנבחרת והמינון הם מגוונים. בסיס ההוכחות לקבלת החלטות מוגבל, בשל העובדה שלא נערכו מחקרים אקראיים מבוקרים בחולים אלה [1].

במחקר שנבדק בו הסיכון להישנות אירוע פקת ודימום רבא (מג'ורי), הודגם כי טיפול ב-vka במשך 24 חודשים לא שינה באופן משמעותי את הסיכון לדימום רבא (3.9 ל-100 שנות חולה לעומת 3.2 ל-100 שנות חולה), ואילו הסיכון לאירוע פקת נשנה פחת באופן משמעותי בעקבות טיפול ב-vka (מ-8 ל-100 שנות חולה ללא טיפול ירד ל-3.2 ל-100 שנות חולה תחת טיפול) [15,14].

אוכלוסייה ייחודית היא נשים בגיל פוריות המהוות 25% מהחולים עם PVT שאינו על רקע צמקת הכבד. במחקר שנערך בו מעקב אחר נשים בגיל הפוריות עם ממצא קודם של PVT, סוכמו 12 פרשות חולות שעברו 45 הריונות. הסיבה הנפוצה ביותר ל-PVT הייתה MPN שהופיעה ב-18%, לאחריה התסמונת נוגדת הפוספוליפידים שהופיעה ב-13%, ושיעור הסיבות האחרות יחד הגיעו לשיעור של 38%. טיפול נוגד קרישה ניתן בשני שלישים מהמטופלות, חלקן עוד טרם ההיריון. לרוב קיבלו הפרין בעל משקל מולקולארי נמוך (Low Molecular Weight Heparin – LMWH) משבוע חמישי להיריון. לאף מטופלת לא הופסק הטיפול נוגד הקרישה לאחר ההיריון [16].

## מכרשת החולה

אישה בת 70 שנים הופנתה בדחיפות בשל ממצא טומוגרפיה מחשבית (CT) בווריד השער שהודגם בטומוגרפיה מחשבית (ט"מ) של הבטן. בנוסף הודגמו חשד לדליות בוושט, עיבוי בוושט ושריעות הטחול. בדיקת ט"מ נשלחה על ידי הרופא הראשוני כחלק מבריור אנמיה נורמוציטית קלה (11.0–11.9 גרם/ד"ל), ו-LDH מוגבר (582–804 יח"ל) הידועים בשנתיים האחרונות, ללא כל הפרעה בשורות הדם האחרות. בדיקת prothrombin time (PT) ובדיקת partial thromboplastin time (PTT) נמצאו תקינות. למטופלת לא היו כל תלונות. היא שללה כאבי בטן או אירוע חבלה, לא עברה ניתוח בבטן או אחר, אינה נוטלת הורמונים או תרופות ללא מרשם רופא, לא ידוע על אירוע של פקת ורידית או עורקית במשפחה, אינה צורכת אלכוהול, ולא ידוע על נשאות למחלה נגיפית הפטוטורפית שלה או של בן זוגה. ט"מ נשנית של הבטן וט"מ תלת שלבית הדגימו את וריד השער. החלק הקריביני של וריד הטחול לא הודגם, ומשרעת הטחול הודגמה בגודל של 16.5 ס"מ. בנוסף הודגמו דליות סביב הוושט ללא לימפאדנופאתיה בבטן ובמיצור. לבחינת

בשיעור גדל והולך בחולים הלוקים ב-PVT [1].

במסגרת הבריור ל-SVT מבוצעת בדיקה מלאה של הסיבות להופעת פקת, כולל בירור תרומבופיליה. חסר חלבוני הקרישה מאובחן לעיתים קרובות, והסיבה לכך היא שמחלת כבד מובילה לייצור לא תקין של גורמי (פקטורי) הקרישה. הקשר בין חסר מלידה של חלבוני הפלסמה (AT) Antithrombin III, (PC) protein C ו-protein S (PS) לבין SVT נבדק במטה אנליזה שכללה תשעה מחקרים שבהם לא נמצא קשר בין חסר של חלבוני הפלסמה הללו לבין PVT או BCS [4]. נשאות למוטציית Factor V Leiden (FVL) נמצאה בחולים עם PVT עם וללא צמקת הכבד וב-BCS במידה רבה יותר משנמצאו בקבוצות בקרה. נשאות למוטציית פרוטרומבין (PT G20210A) נמצאה קשורה ל-PVT אך לא ל-BCS [5]. במטה אנליזה שנבדקו בה נוגדנים נגד פוספוליפידים וגורם קרישה נוגד זאבת (lupus anticoagulant) וכללה 14 מחקרים, נמצאה עדות לקשר בין IgG anti cardiolipin (ACL) לבין BCS ו-PVT שאינו על רקע צמקת הכבד. לא נמצא קשר לשאר הסרולוגיות נוגדות הפוספוליפידים, כולל anti b2 glycoprotein I, aCL IgM (ab2GPI) [6]. Igg/IgM, ונוגד קרישה זאבתי [Lupus anti-coagulant (LA)] [6]. במטה אנליזה שנבדקו בה מטופלים הומוזיגוטיים למוטציית MTHFR, נמצא כי זהו גורם סיכון ל-BCS ול-PVT שאינו על רקע צמקת הכבד [7].

בשנים האחרונות הפכה הממאירות המיאלופרוליפטרטיבית [Myeloproliferative neoplasia (MPN)] להיות סיבה מובילה ל-SVT. לפי מחקרי קוהורט, PN אחראית ל-5%–70% מכלל ה-SVT ול-50% מהחולים עם BCS [9,8]. SVT עשויה להיות האירוע הראשון המוביל לאבחנה של MPN, במיוחד בנוכחות מוטציית JAK2V617F [10,9].

שכיחות מוטציית JAK2 בחולים עם SVT ללא רמזים על MPN בספירת הדם היא בשיעור שבין 15.4%–17.1%. נתונים נוספים ממטה אנליזה שנבדקו בה 22 מחקרים ובה נמצאה שכיחות של JAK2 ב-19%–26%, הן בחולים עם BCS והן בחולים עם PVT ללא צמקת הכבד. בדיקה שגרתית של מוטציית JAK2 מובילה לאבחנה, אך אין זה ברור האם יש לטפל בחולים עם SVT ללא עדות בולטת ל-MPN [9–11]. במטה אנליזה נמצא, כי שכיחות שריעות הכבד ופקת הייתה נמוכה יותר בחולים מסוג PMF עם מוטציית CALR לעומת חולים מסוג PMF עם נשאות למוטציית JAK2, אבל אין שונות מבחינת הנטייה לטרנספורמציה של ליקמיה (Leukemia). כמו כן, ב-PMF עם מוטציית CALR לעומת PMF עם מוטציית JAK2 נמצאה נטייה לדימום כה נרחב שאין ממליצים לחולים אלה מניעה ראשונית במתן אספירין מחשש זה [11,9]. בחולי ET עם מוטציית CALR שטופלו במינוני אספירין נמוכים, נמצאה נטייה לדמם ללא קשר לספירת התרומבוציטים בניגוד לחולים עם ET ומוטציית JAK2 שדימום ברמות גבוהות של תרומבוציטים ולא הושפעו מנטילת אספירין [12,11].

קיימות שתי מוטציות שונות של CALR – סוג 1 וסוג 2. במחקר שנבדקו בו 358 חולים עם PMF, ההישרדות נמצאה טובה באופן משמעותי בחולים עם CALR type 1 לעומת אלו עם CALR type 2 או אלו עם JAK2. בנוסף, הפרוגנוזה של חולים הלוקים ב-CALR type 2 הייתה גרועה יותר, ועם רמת ליקוציטים ובלסטים גבוהה יותר בדם ההיקפי מזו

הטיפול בהם הודגמה ירידה בדימומים נרחבים ותוך מוחיים. לעומת זאת, הסיכון היחסי לדימום ממערכת העיכול עלה בחלק מה-DOAC. הטיפול ב-DOAC הדגים יעילות הן בתיעול הפקיק במערכת השערית, והן בהפחתת ההישנות של אירוע פקת [19,18]. בשלב זה, על פי ההוריות בספרות, יש לטפל ב-SVT על רקע MPN בשלב הכרוני ב-VKA, ואין לטפל ב-DOAC. מחקרים נוספים ותרופות חדשות בעתיד יובילו למידע נוסף ואולי יאפשרו טיפול בתרופות אחרות שיצמצמו את אי הנוחות שבטיפול ב-VKA, תוך הפחתת הנטייה לדמם ממערכת העיכול שהודגמה בעקבות הטיפול בתרופות ה-DOAC [20,19]. החולה החלה לקבל טיפול בוורפרין במטרה להגיע לטווח טיפולי PT INR=2-3, תוך מעקב והערכת דמם, לנוכח הסיכון לדמם בשל הנשאות למוטציית CALR.

### לסיכום

PVT חד (acute) או כרוני מאופיין בהיווצרות פקת בכל אחד מענפי וריד השער. ההימצאות באוכלוסייה הכללית לפי דיווחי ניתוחים שלאחר המוות היא 1%. נגרם לעיתים קרובות כתוצאה מצמקת הכבד או ממחלה ממאירה. אחת הסיבות ל-PVT ללא צמקת הכבד היא התפשטות הפקת מווריד השער לוורידים המזנטריים המסכנת את החולה בנמק של המעי. זהו סיבוך חמור עם דיווח על שיעורי תמותה גבוהים של 20%-60% [1-3].

קיימות הנחיות סותרות לגבי הצורך בטיפול בממצא אקראי של SVT. יש לזכור שהנחיות החברה האמריקאית לכירורגית בית החזה (ACCP) שלפיה אין חובה לטפל בחולה עם SVT שאובחן אקראית, מבוססת על דעת מומחים (קטגוריה C) בלבד. לעומת זאת, בבחינה פרוספקטיבית על פני שנתיים הודגם כי הסיכון להישנות האירוע הפקתי ולהתקדמות הפקיק (תרומבוס) הופחת משמעותי. כמו כן, הסיכון לדימום אינו גדל באופן משמעותי כאשר מטפלים ב-SVT תסמינית או אקראית. על כן יש המציעים כי ההחלטה לא לתת טיפול נוגד קרישה בזמן האבחנה צריכה להישמר לחולים בסיכון גבוה מאוד לדמם, או לחולים עם ממאירות מתקדמת או לחלופין לחולים עם צמקת הכבד שהפרוגנוזה שלהם גרועה. כמו כן, ההמלצה היא לעקוב אחר החולים ולבצע הערכה מחודשת מפעם לפעם לגבי ההחלטה לא לטפל [1,14].

MPN היא גורם סיכון משמעותי לאירוע SVT הן כמחלה מבוססת והן כהופעה מבודדת של מוטציית JAK2. חולי PMF עם מוטציית CALR מתאפיינים בנטייה לדימום יותר מהנטייה לפקת לעומת חולי PMF עם מוטציית JAK2, ויש להביא זאת בחשבון בעת המעקב אחר חולה המטופל בנוגדי קרישה [12,13]. נוגדי הקרישה המומלצים על פי הספרות ל-PVT כרוני הם VKA או LMWH. הטיפול ב-DOAC בחולים ללא צמקת הכבד וכאלה הלוקים בצמקת הכבד הדגים יעילות טובה, אם כי אין עדיין מספיק נתונים ממחקרים פרוספקטיביים [1,14].

נוכחות יתר לחץ דם שיערי בוצעו בדיקות גסטרוסקופיה ללא הדגמה של דליות בושט, וכן קולונוסקופיה ללא עדות לטחורים לממאירות או לדימום.

בבדיקות הדם נערך בירור קרישה שכלל: בדיקות דם לתסמונת נוגדנים כנגד פוספוליפידים שהיו שליליות, ובירור קרישה שכלל פרוטאין C, פרוטאין S, אנטי תרומבין III תקינים, ולא נמצאה נשאות למוטציית ליידן ולמוטציית פרותורומבין. רמת פקטור VIII פורשה כתקינה. בדיקות לנגיפים הפטורופיים EBV, CMV, HBV, HCV פורשו כשליליות.

בשל LDH מוגבר ואנמיה הושלם בירור שכלל משטח דם היקפי, ולא הודגמו ספרוציטוזיס ושברי תאים. בדיקת קומבס פורשה כשלילית, ובדיקת איפיון תאים מדם היקפי שללה PNH. בדיקת דם לאיתור JAK2 נמצאה תקינה. בבדיקת לשד העצם הודגם מיאלופטיזיס. לשד עצם היה היפרצלולרי עם עלייה קלה עד גדולה של מוטהקרוציטים בקבוצות. רטיקולין פיברוזיס (+2); מוטציית CALR חיובית; מוטציית JAK2 שלילית; ציטוגנטיקה מלשד העצם נמצאה תקינה.

### דיון

ייחודיותה של פרשת החולה המובאת במאמר זה הוא הצורך להורות לאישה אי תסמינית שאובחנה באקראי כלוקה ב-PMF mutated CALR על טיפול נוגד קרישה. ההנחיות לגבי טיפול ב-SVT שנמצא באקראי הן סותרות. מחד גיסא, הנחיות ה-ACCP מנחות לא לטפל (קטגוריה C), ומאידך גיסא קיימים נתונים מבחינה פרוספקטיבית לאורך שנתיים שהראתה כי קיים יתרון לטיפול גם במקרים של ממצא אקראי. הסיכון לדימום רב (מגורי) ללא טיפול ב-SVT תסמינית הוא 3.9 ל-100 שנות חולה, וב-SVT אקראית הסיכון הוא 3.3 ל-100 שנות חולה.

הסיכון להישנות פקת או התקדמותה ב-SVT תסמינים הוא 7 ל-1000 שנות חולה וב-SVT אקראית הסיכון הוא 8 ל-100 שנות חולה. טיפול נוגד קרישה הפחית באופן משמעותי את הסיכון להישנות או להתקדמות הפקת ל-3.2 שנות חולה, הן ב-SVT תסמינית והן ב-SVT אקראית, והסיכון לדימום תחת טיפול היה בשני המצבים 3.9 ל-100 שנות חול [14]. בחולה זו, האבחנה האקראית של SVT הובילה לאבחנה של מחלה מיאלופרוליפרטיבית. על פי הספרות, אבחנה של SVT עשויה להקדים ב-5.2 שנים אבחנת MPD. חולה עם MPD ופקת מטופל בנוגדי קרישה לכל חייו. כיום מקובל הטיפול בקומדין באירוע פקת בוורידים או בעורקים בחולה עם מחלה מיאלופרוליפרטיבית [1,13,17].

בחולה זו נבדקה מוטציה JAK2 כחלק מהאבחנה המבדלת במטופלים עם פקת במערכת השערית [1]. מוטציית JAK2 מדם היקפית נמצאה שלילית, ומאחר שבביופסיה של לשד העצם הודגמה PMF, נבדקה מוטציית CALR. מוטציית CALR היא בעלת הסתמנות קלינית בולטת יותר של דמם בהשוואה לאירועי פקת ו-PMF mutated JAK2 [12].

קבוצת נוגדי קרישה פומיים ישירים (Direct oral anticoagulants - DOAC) הם יעילים בדומה לאטגוניסטים כמו ויטמין K (VKA), כטיפול בחולים עם פרפור כרוני או עם פקת ורידים. הם נחשבים לבריחותיים יותר, ובעקבות

מחברת מכתבת: איילה רזנו גורליק

רח' אלמוג 151, מיקוד 2282500, כפר ראש הנקרה

טלפון: 04-9825566

דוא"ל: ayalarosgo@gmail.com

## ביבליוגרפיה

1. Ageno W, Dentali F & Squizzato A, How I treat splanchnic vein thrombosis. *Blood*. 2014;124(25):3685-3691.
2. Nolte JES & Paz Z, Portal Vein Thrombosis in a Patient with Breast Carcinoma. *The Israel Medical Association Journal*. 2009 May;11(5):315-6.
3. Rosenberg JM, Tedesco M, Yao DC & al, Portal vein thrombosis following laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity. *Journal of the society of laparoendoscopic surgeons*. 2012;16(4):639-43.
4. Qi X, De Stefano V, Wang J & al, Prevalence of inherited antithrombin, protein C, and protein S deficiencies in portal vein system thrombosis and Budd-Chiari syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2013;28:432-442.
5. Qi X, Ren W, De Stefano V & al, Associations of coagulation factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology journal*. 2014;12 :1801-1812.
6. Qi X, V De Stefano, C Su & al, Associations of Antiphospholipid Antibodies With Splanchnic Vein Thrombosis. *A Systematic Review With Meta-Analysis. Medicine*. 1-8:(4)94;2015.
7. Qi X, Yang Z, De Stefano V & al, Methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene mutation and hyperhomocysteinemia in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Hepatology Research*. 2014;44:14: 480-498.
8. How J, Zhou A & Oh ST, Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms :pathophysiology and molecular mechanisms of disease. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2017; 8(3) ;107-118.
9. Colaizzo D, Amitrano L, Guardascione MA & al, Outcome of patients with splanchnic venous thrombosis presenting without overt MPN: A role for the JAK2 V617F mutation re-evaluation. *Thrombosis Research* 132 (2013) e99-e104.
10. Qi X, Yang Z, Bai M & al, Meta-analysis: the significance of screening for JAK2V617F mutation in Budd-Chiari syndrome and portal venous system thrombosis. *Aliment Pharmacology Therapy*.2011;33: 1087-1103.
11. Yu-Qing P, Yue W, Fei W & al, Prognostic value of CALR vs. JAK2V617F mutations on splenomegaly, leukemic transformation, thrombosis, and overall survival in patients with primary fibrosis: a meta-analysis. *Annals of Hematology*.2016: 95:1391-1398.
12. Szuber N & Tefferi A, Driver mutations in primary myelofibrosis and their implications. *Current Opinion in Hematology*. 2018; 25(2): 129-135.
13. Tefferi A, Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries and treatment advances. *American Journal of Hematology*. 2016: 91:50-58.
14. Riva N, Ageno W, Schulman S & al, Clinical history and antithrombotic treatment of incidentally detected splanchnic vein thrombosis: a multicentre, international prospective registry. *Lancet Haematology*. 2016;3(6):e267-75.
15. Dentali F, Ageno W, Witt D & al, WARPED consortium. Natural history of mesenteric venous thrombosis in patients treated with vitamin K antagonists: a multi-centre, retrospective cohort study. *Thrombosis and Haemostasis*. 2009;102(3):501-504.
16. Hoekstra J, Seijo S, Rautou PE & al, Pregnancy in women with portal vein thrombosis: Results of a multicentric European study on maternal and fetal management and outcome. *Journal of Hepatology*. 2012; 57. 1214-1219.
17. Ayalew T, Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries and treatment advances. *American Journal of Hematology*. 2016: 91:50-58.
18. Martinez M, Tandra A & Vuppalanchi R, Treatment of acute portal vein thrombosis by nontraditional anticoagulation. *Hepatology*. 2014;60 (1):425-426.
19. Priyanka P, Kupec JT, Krafft M & al, Newer Oral Anticoagulants in the Treatment of Acute Portal Vein Thrombosis in Patients with and without Cirrhosis. *International Journal of Hepatology* :2018 Jun 5;20188432781: .
20. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ & al, American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e419S-94S.