

Utilização de TIPS com *stent* revestido num doente com Budd-Chiari

Using TIPS procedure with covered stent in a patient with Budd-Chiari

A Martins, AR Francisco, B Moya, J Bacariza, S Rodrigues, M Fera, C Carvalho, M Icatrão, A Lourenço

Resumo

Com base num caso clínico de uma doente jovem internada com duas patologias pouco frequentes, síndrome de Budd-Chiari e policitemia vera, os autores pretendem fazer uma breve revisão destas patologias e particularmente da terapêutica com TIPS (*Transjugular Intrahepatic Postosystemic Shunt*) recoberto.

O síndrome de Budd-Chiari é uma doença rara caracterizada pela obstrução ao efluxo venoso hepático, na maioria dos casos associada a fenómenos trombóticos, dos quais se destacam as doenças mieloproliferativas.

Esta obstrução tem como consequência a congestão venosa de que resulta necrose hepatocelular e atrofia e, posteriormente, hipertensão portal e cirrose. Clinicamente foi descrita uma tríade de dor abdominal, ascite e hepatomegalia, que é muito inespecífica.

As opções terapêuticas passam por medidas médicas e resolução da obstrução de forma invasiva. As medidas médicas isoladas só estão indicadas se não houver necrose hepática.

O TIPS tem demonstrado ser uma eficiente técnica derivadora porto-sistémica com menor mortalidade que os shunts cirúrgicos.

Palavras chave: TIPS, *shunt*, necrose hepática, policitemia, trombose.

Abstract

Based on a case report of a young female patient admitted with two uncommon diseases, Budd-Chiari syndrome and polycythaemia vera, the authors intend to make a brief review of these pathologies and particularly TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) therapeutic approach with covered stent.

Budd-Chiari syndrome is a rare disorder characterized by the obstruction of the hepatic venous outflow, in most cases associated with thrombotic events, mainly myeloproliferative disorders.

This obstruction causes venous congestion leading to hepatocellular necrosis and atrophy with subsequent portal hypertension and cirrhosis. Clinically a triad of abdominal pain, ascites and liver enlargement, which is very unspecific, was described.

The therapeutic options are made of medical procedures and invasive relief of such obstruction. Isolated procedures are only recommended if there is no liver necrosis.

TIPS has proven to be an effective portosystemic derivative approach with lower mortality than surgical shunts.

Key words: TIPS, shunt, liver necrosis, polycythaemia, thrombosis.

INTRODUÇÃO – CASO CLÍNICO

Uma doente de 34 anos foi referenciada ao nosso Serviço pelo seu médico de Medicina Geral e Familiar por ascite volumosa.

Apresentava, à data do internamento, aumento do volume abdominal com dois meses de evolução, tendo efectuado ecografia abdominal que demonstrava ser causado por ascite volumosa.

A avaliação analítica realizada antes da admissão hospitalar apresentava, de significativo, eritrocitose, trombocitose e leucocitose ligeira.

A evolução de vários hemogramas seriados efectuados nos 18 meses anteriores ao internamento, pode ser analisada no *Quadro I*.

Da história progressiva da doente havia a destacar enfarte agudo do miocárdio dois anos antes do actual internamento, tendo, à data, efectuado coronariografia que revelou lesões significativas no óstio e porção média da artéria descendente anterior, com sucesso da angioplastia da primeira lesão e insucesso da segunda. Após a alta foi seguida em Consulta de Cardiologia, tendo realizado coronariografia de reavaliação que demonstrou permeabilidade do *stent* da porção proximal da artéria descendente anterior e ausência de estenose da porção terminal da mesma artéria, constatando-se, portanto, resolução espontânea da

Unidade Fonseca Ferreira – Serviço de Medicina Interna
Hospital São Bernardo
Centro Hospitalar de Setúbal E.P.E.
Recebido para publicação a 19.03.08
Aceite para publicação a 15.10.11

QUADRO I

Hemogramas anteriores ao internamento

	Jul-04	Dez-05	Jan-06
Eritrocitos	5.370	6.900	7.000
Hemoglobina	14,0	13,0	13,5
Hematócrito	40,9	41,4	44,0
VGM	76,1	60,0	62,9
HGM	26,0	18,8	19,3
Leucócitos	11.000	10.700	14.500
Neutrófilos	67%	60.6%	62.5%
Plaquetas	662.000	653.000	645.000

lesão anteriormente observada.

Na admissão, apresentava-se ansiosa, orientada tempo-espacialmente, corada e hidratada. Tinha nos flancos lesões cutâneas compatíveis com lesões de coceira. Estava hemodinamicamente estável, sem edemas periféricos. A auscultação cardíaca era normal e a pulmonar evidenciava diminuição do murmúrio vesicular e das vibrações vocais na base esquerda associada a maciez à percussão. O exame abdominal revelou hepatomegalia de bordo rombo e consistência aumentada, moderadamente dolorosa, ascite marcada e hérnia da linha branca.

A avaliação laboratorial efectuada durante o internamento revelou, de significativo, agravamento da função hepática com hipoproteinemia, elevação das enzimas hepáticas e do INR.

Dada a idade da doente, alterações laboratoriais e apresentação clínica, foram colocadas hipóteses diagnósticas de doença hepática crónica/subaguda de etiologia auto-imune, viral ou por doença do metabolismo e, síndrome mieloproliferativa/mielodisplásica traduzindo-se por trombocitose e eritrocitose. Foi iniciada a investigação diagnóstica sendo as serologias para vírus hepatotrópicos negativas e não havendo alterações no estudo de auto-imunidade.

Face à hipótese de síndrome mieloproliferativa, efectuou medição de massa eritrocitária, cujo valor excedeu o normal em 19.6% e mielograma que foi compatível com policitemia vera (PV), iniciando-se terapêutica com hidroxureia, dada a história prévia de evento trombótico importante. Associou-se então, retrospectivamente, o enfarte do miocárdio ao estado



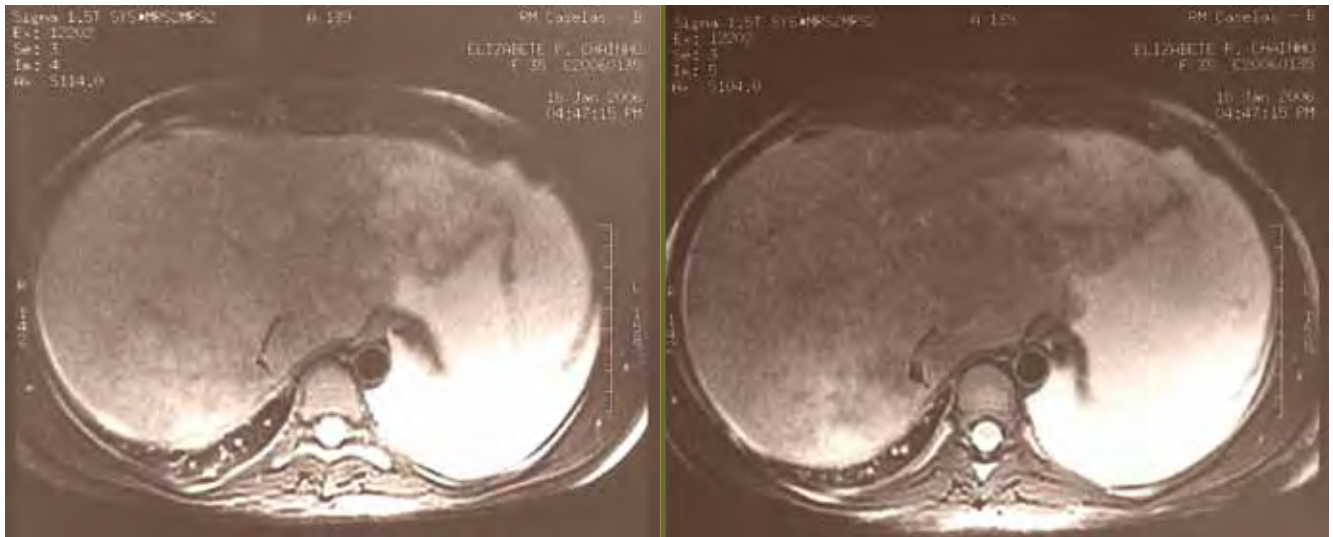
FIG. 1

protrombótico da policitemia vera que provavelmente, já estaria em evolução nessa altura, tendo em conta os valores laboratoriais a que tivemos acesso em relação a esse internamento.

Efectuou paracentese abdominal que revelou 216 células predominantemente mononucleadas e um gradiente sero-ascítico 1,2, compatível com hipertensão portal.

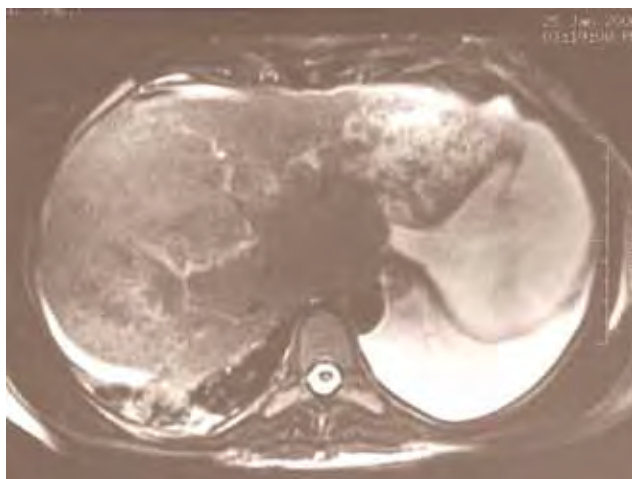
Realizou também tomografia abdominal que evidenciou parênquima hepático heterogêneo com lesões hipercaptantes (Fig. 1). Por suspeita de síndrome de Budd-Chiari, considerando as alterações na tomografia numa doente com a síndrome mieloproliferativa, foi também solicitada angio-ressonância magnética que demonstrou oclusão completa dos territórios venosos suprahepáticos direito e médio e marcada redução do calibre do território porta intrahepático (Fig. 2).

Após discussão do caso clínico com a Coordenadora Nacional para o estudo da síndrome de Budd-Chiari e discussão do caso clínico foi iniciada anticoagulação e agendada Angio-ressonância para a semana seguinte, no sentido de averiguar alguma melhoria da permeabilidade do sistema venoso hepático. Esta mostrou manter-se importante hepatomegalia a condicionar compressão do território da VCI, oclusão dos territórios venosos das veias suprahepáticas direita, média e parcialmente da esquerda, mas com alguma melhoria da permeabilidade do território porta, e



Angio-ressonância magnética evidenciando oclusão completa dos territórios venosos suprahepáticos direito e médio e marcada redução do calibre do território porta intrahepático.

FIG. 2



Angio-ressonância após uma semana de anticoagulação, evidenciando oclusão dos territórios venosos das veias suprahepáticas direita, média e parcialmente da esquerda, com alguma melhoria da permeabilidade do território porta, e extensa necrose do parênquima do lobo esquerdo.

FIG. 3

extensa necrose do parênquima do lobo esquerdo e volumosa ascite (Fig. 3).

Por refractoriedade à terapêutica sintomática houve necessidade de recorrer regularmente à execução de paracentese evacuadora.

Com a colaboração dos colegas do Serviço de Gastroenterologia e da Coordenadora Nacional do Estudo do SBC, foi contactado o Hospital Clinic de Barcelona, sendo solicitada avaliação da doente e realização de derivação porto-sistêmica com colocação de TIPS (Transjugular Intrahepatic Postsystemic Shunt) recoberto.

A doente foi transferida em Fevereiro de 2006.

Após a intervenção no Hospital Clinic, assistiu-se a uma franca melhoria, com redução dos sinais de insuficiência hepática, nomeadamente a ascite, com perda de 12 kg, normalização das enzimas hepáticas e do INR e redução do gradiente porto-cava de 35 mmHg para 12 mmHg (Fig. 4 e 5).

Tem-se mantido o seguimento da doente em Consulta Externa de Gastro-Enterologia e Hemato-Oncologia, com estabilidade clínica até à data e inscrição em lista de Transplante Hepático.

DISCUSSÃO

A síndrome de Budd-Chiari (SBC) é uma doença rara caracterizada pela obstrução ao efluxo venoso hepático, que pode dar-se ao nível da veia cava inferior (VCI) ou veias hepáticas.^{1,2} No caso da nossa doente havia oclusão completa dos territórios venosos suprahepáticos direito e médio e oclusão parcial da veia suprahepática esquerda.



Abdomén ascítico prévio ao TIPS.

FIG. 4



Abdomén após colocação do TIPS.

FIG. 5

Esta obstrução é, na maioria dos casos, provocada por fenómenos trombóticos^{1,3} resultantes de uma combinação de vários factores trombogénicos⁴ como os seguintes:

- Doença mieloproliferativa (principal causa e causa do SBC no caso apresentado);
- Síndrome anti-fosfolípido;
- Hemoglobinúria paroxística nocturna;
- Deficiência de proteína S e/ou C;
- Factor V de Leiden;
- Mutações do gene da protrombina;
- Ingestão de anticoncepcionais orais;

Pode, também, surgir em associação a trauma, invasão tumoral ou alterações obstrutivas congénitas.⁵

No caso presente, a causa identificada foi uma síndrome mieloproliferativa, PV, cujo diagnóstico foi simultâneo, ou seja, o SBC foi a primeira manifestação da PV, embora fosse discutível se o enfarte agudo do miocárdio de que a doente padeceu dois anos antes do diagnóstico, não deveria ter despoletado uma investigação mais minuciosa.

A oclusão de uma veia hepática ocorre de forma silenciosa, mas a oclusão de duas ou três veias hepáticas resulta em alterações hemodinâmicas que se traduzem clinicamente como hepatomegalia dolorosa e ascite. Estas alterações são as seguintes: aumento da pressão nos sinusóides hepáticos e diminuição do fluxo nos mesmos, de que resulta necrose hepatocelular, fibrose e atrofia.⁴ Estes mecanismos têm como consequência a cirrose^{2,3} e hipertensão portal traduzindo-se por varizes esofágicas e ascite.² Uma vez que a oclusão das veias hepáticas se faz de forma assíncrona pode verificar-se atrofia das áreas inicialmente afectadas em simultâneo

com hiperplasia das posteriormente afectadas. Em metade dos casos há hipertrofia do lobo caudado que, por ter veias que drenam directamente para a VCI, é preservado até mais tarde. A sua hipertrofia causa, por sua vez, estreitamento do lúmen da VCI.⁴

A tríade clássica de dor abdominal, ascite e hepatomegalia é muito inespecífica. A evolução clínica depende da extensão e rapidez de instalação da oclusão da veia hepática e grau de desenvolvimento de colaterais venosos.⁵ O SBC pode ser classificado, do ponto de vista da apresentação clínica em fulminante, agudo, subagudo, ou crónico.⁶ A apresentação fulminante é pouco comum, caracterizada por encefalopatia,^{6,7} hepatomegalia dolorosa, ascite e insuficiência renal. Na forma aguda, não havendo desenvolvimento de colaterais, o doente apresenta-se com ascite, hepatomegalia e necrose hepática de curta evolução.⁴ A forma subaguda, mais comum, tem um início mais insidioso com ascite e necrose hepática mínima devido ao desenvolvimento de colaterais. Na forma crónica as manifestações clínicas são as das complicações da cirrose.⁶

Laboratorialmente pode haver elevação das enzimas hepáticas em valores superiores ao quíntuplo do limite superior do normal, nas formas aguda e fulminante. A elevação é habitualmente inferior na forma subaguda. É habitual haver um decréscimo da albumina sérica e elevação da fosfatase alcalina e das bilirrubinas. Pode haver aumento do tempo de protrombina.⁴ O exame citoquímico do líquido peritoneal revela um gradiente de albumina sero-ascítico elevado (> 1,1 g/dL), com doseamentos de albumina no líquido ascítico habitualmente superiores a 2,5 g/dL.⁶

O ecodoppler hepático tem uma sensibilidade e especificidade de cerca de 85%, sendo as áreas necróticas do fígado melhor visualizadas por este método que pela tomografia computadorizada. Habitualmente, há uma incapacidade total ou parcial de visualização do fluxo das veias hepáticas.⁵

A ressonância magnética abdominal revela trombose da veia hepática e é o melhor exame para visualizar a VCI em toda a sua extensão e, permitindo ainda diferenciar a forma aguda da subaguda. O diagnóstico é confirmado pelo aspecto em “teia de aranha” da venografia hepática.⁶

No caso apresentado, as veias suprahepáticas não tinham sido visualizadas na tomografia, o que nos levou a confirmar o diagnóstico por ressonância magnética.

O tratamento inclui medidas médicas e resolução invasiva da obstrução.⁶

As medidas médicas estão indicadas isoladamente se houver apenas congestão sem necrose hepatocelular. Uma vez estabelecida a necrose há indicação para medidas invasivas de descompressão.

Outra opção é o transplante hepático.³

Medidas médicas⁶

- Controlo da ascite:
 - Restrição salina a <90 mmol/dia de Na;
 - Espironolactona;
 - Furosemida;
 - Paracentese e infusão de albumina, pode ser necessária na ascite refractária.
- Anticoagulação:
 - Inicialmente com heparina e posteriormente com varfarina para INR entre 2 e 2,5.
- Tratamento de causas identificáveis, como no caso presente, com recurso à hidroxiureia.

Resolução da obstrução⁶

Terapêutica trombolítica e angioplastia

São técnicas que têm por objectivo a re-permeabilização dos trajectos ocluídos.⁴ A terapêutica trombolítica pode ser considerada na forma aguda quando o exame angiográfico evidencia um trombo recente.⁶

A angioplastia percutânea ou transhepática pode aliviar sintomas numa grande percentagem de doentes mas o risco de reestenose é elevado e requer controlo ecográfico regular.^{4,6} A utilização de *stents* cobertos pode vir a obviar esta desvantagem.⁴

TIPS

Até ao final da década de 90 a terapêutica indicada para o SBC era a terapêutica médica, os *shunts* cirúrgicos e o transplante hepático. A terapêutica médica não tem efeito na sobrevida e os *shunts* cirúrgicos só resultavam para gradientes porto-cava superiores a 10 mmHg.²

O TIPS tem demonstrado ser uma eficiente técnica derivadora porto-sistémica em doentes com SBC não resolvido pela terapêutica médica. Obvia a congestão sinusoidal e compressão da VCI, e tem menor mortalidade que o *shunt* porto-sistémico cirúrgico.^{2,5}

Consiste num procedimento minimamente invasivo, no qual se cria um *shunt* porto-cava lado-a-lado, descomprimindo as veias hepáticas.³

Caso a cirrose não esteja estabelecida no SBC, a criação de um *shunt* descompressivo pode constituir um tratamento definitivo nestes doentes.⁵ Além disso, após a descompressão, mesmo havendo disfunção do *stent*, não há necessariamente agravamento clínico dado o desenvolvimento de colaterais intra-hepáticos.^{2,6} Ainda assim, a grande desvantagem do TIPS é a alta taxa de disfunção do *stent* com regressão clínica e necessidade de recolocação de *stent* ou manobras de angioplastia para recuperar a patência do TIPS. No caso do Síndrome de Budd-Chiari esta disfunção é ainda mais comum que nos casos de colocação de TIPS por cirrose. Isto deve-se provavelmente aos fenómenos trombóticos desencadeantes do SBC,^{6,7} que no caso apresentado seria a PV.

Actualmente com os “*stents* recobertos” com politetrafluoroetileno, a taxa de disfunção tem diminuído,^{2,6,7} uma vez que se reduz a hiperplasia da íntima no lúmen do *stent*.^{6,7}

Num estudo de Manuel Hernández-Guerra e colegas,⁸ verificou-se que a patência ao fim de um ano dos “*stents* descobertos” era de 19% contra os 67% de patência dos “*stents* recobertos”, uma significativa diferença, do ponto de vista estatístico e clínico.

No caso da nossa doente, uma vez discutida a situação com os colegas de Gastroenterologia e com a Coordenadora de Estudo de Budd-Chiari, Dra. Helena Pessegueiro, decidiu-se pelo *stent* recoberto, pelo que a doente foi transferida para um centro clínico de referência para realização desta técnica invasiva, nomeadamente o Hospital Clinic em Barcelona, após contacto prévio com o Dr. García Págan.

Cirurgia

Técnicas cirúrgicas como *shunts* porto-sistémicos

e transplante hepático constituem as formas mais invasivas de terapêutica do SBC.⁶ Os *shunts* porto-sistêmicos cirúrgicos, concretamente os *shunt* porto-cava “lado-a-lado”, o *shunt* espleno-renal e o *shunt* meso-cava, têm sido realizados com boa taxa de repermeabilização e redução da reestenose. A sua maior desvantagem é o risco cirúrgico destes doentes.⁶

O transplante hepático está indicado nos casos em que, havendo bom prognóstico da doença de base, o doente se encontre em falência hepática fulminante, cirrose ou haja falência de um *shunt* porto-sistémico.^{1,6}

A história natural do SBC é a de progressão da necrose hepática e morte por falência hepática, a não ser que se ultrapasse a obstrução venosa.¹ A mortalidade é superior nos primeiros 2 anos e estão descritos como factores de mau prognóstico a encefalopatia, ascite refractária e elevação do INR ou TP.²

O SBC é uma complicação bem estabelecida da policitemia vera.⁹ A PV é uma doença mieloproliferativa caracterizada pela expansão monoclonal de células hematopoiética multipotentes, resultando na sobreprodução de eritrócitos, leucócitos e plaquetas, sem que haja qualquer estímulo fisiológico.¹⁰

A eritrocitose resultante tem como consequência o aumento da viscosidade sanguínea e o risco trombótico.¹¹ Para este risco trombótico contribui também a disfunção plaquetária associada à PV.⁹

As manifestações clínicas da PV devem-se essencialmente à hiperviscosidade, nomeadamente cefaleia, vertigem, acufenos, angina e fenómenos trombóticos.¹¹ Estes últimos podem ser, quer arteriais (enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral), quer venosos e a sua incidência parece ser maior nos dois anos que precedem o diagnóstico.¹⁰ A trombose dos vasos abdominais ocorre em 10% dos doentes com PV ao longo da evolução da sua doença e o SBC, apesar de raro, é uma apresentação típica desta doença.⁹

Outras manifestações são o prurido, devido aos níveis elevados de histamina libertada pelos basófilos e que se exarceba com a água quente; a dor abdominal por úlcera péptica dada a maior concentração de gastrina ou a esplenomegalia.¹²

Deve-se suspeitar deste diagnóstico quando a hemoglobina é superior a 18 g/dL nos homens ou 16 g/dL nas mulheres; ou o hematócrito superior a 52 nos homens e 50% nas mulheres. Para estabelecer o diagnóstico há que primeiro excluir causas secundárias de eritrocitose. São elas: tabagismo, residência a grandes altitudes, deficit de 2,3 – difosfoglicerato, hemo-

globinopatia de grande afinidade para a hemoglobina, patologia cardíaca, tumor produtor de eritropoietina, hipersecreção da supra-renal ou depleção de volume.¹¹

Classicamente, o diagnóstico é definitivo caso estejam presentes os 3 critérios *major* ou os dois primeiros critérios *major* e dois dos critérios *minor*.¹²

Critérios *major*

- Massa eritrocitária elevada: nos homens > a 36 mL/kg, nas mulheres > 32 mL/kg;
- Saturação arterial de oxigénio > 92%;
- Esplenomegalia.

Critérios *minor*

- Trombocitose > 400.000 células/microlitro;
- Leucocitose > 12.000 células/microlitro;
- Fosfatase alcalina leucocitária > 100 U/L;
- Vitamina B12 > 900 pg/mL.

Por vezes os critérios não são cumpridos, havendo de qualquer forma doença. Isto pode acontecer nos doentes que desenvolvem trombose hepática por 3 factores: o aumento do volume plasmático mascara a elevação da massa eritrocitária; ferropenia e hiperesplenismo.⁴ Este facto põe em causa os critérios clássicos e levou à proposta de outras formas de diagnóstico, como por exemplo a demonstração da expansão eritróide sem estimulação pela eritropoietina em células progenitoras obtidas do sangue periférico ou medular,^{4,11,12} biópsia óssea, doseamento de eritropoietina, e cariótipo.^{11,12}

No caso da nossa doente, uma vez não cumpridos os critérios clássicos, houve necessidade de recorrer à biópsia óssea e medulograma para confirmação do diagnóstico de PV.

O principal objectivo terapêutico é a prevenção dos fenómenos trombóticos. As medidas terapêuticas dependem do grau de risco do doente. Assim, dividem-se os doentes em 3 categorias de risco:¹¹

Baixo risco – idade inferior a 60 anos e ausência de história de trombozes e plaquetas < 150.000/microlitro

Médio risco – idade inferior a 60 anos e ausência de história de trombozes e/ou plaquetas > 150.000/microlitro ou presença de factores de risco cardiovasculares

Alto risco – idade superior a 60 anos ou história de trombozes

A principal arma terapêutica na PV é a flebotomia. Esta tem como objectivo manter o hematócrito em níveis inferiores a 45% nos homens e 42% nas mulheres.

Além da flebotomia, também está disponível

para esta patologia a hidroxiureia, que é um agente mielossupressor não alquilante e, como tal, menos leucemogénico que os alquilantes (ex: clorambucil, busulfan, pipobroman).^{9,11}

Nos doentes de alto risco está preconizado o tratamento com mielossupressão associada a flebotomia; nos de baixo risco, a flebotomia isoladamente e nos de médio risco a terapêutica deve ser adaptada.¹¹

Neste caso, dado o elevado risco trombótico e de acordo com a colega de Hemato-Oncologia, optou-se pela terapêutica mielossupressora com hidroxiureia.

Outras opções terapêuticas podem ser utilizadas, nomeadamente a antiagregação plaquetária, com ácido acetilsalicílico em baixa dose,^{10,11} e o anagrelide, com intuito de reduzir o número de plaquetas,¹¹ através da supressão da maturação dos megacariócitos.¹²

A sobrevida média nos doentes com PV é de 9 a 13.5 anos, sendo as principais causas de morbidade os fenómenos trombóticos,¹⁰ as complicações hemorrágicas, a mielofibrose e pancitopenia e a leucemia aguda, cujo risco é de cerca de 1.5% nos doentes tratados com flebotomia.

A sobrevida média aumenta para 5.9% nos doentes tratados com hidroxiureia, ao fim de 15 anos.¹² ■

Agradecimentos

Não poderíamos deixar de agradecer a disponibilidade e amabilidade da Dra. Helena Pessegueiro, Coordenadora Nacional do Estudo de Budd-Chiari e do Dr. García Págan, do Hospital Clinic em Barcelona, que tão solícitamente nos ajudaram na orientação e terapêutica desta doente.

Bibliografia

1. Ganguli SC et al. Budd-Chiari Syndrome in patients with hematological disease: a therapeutic challenge. *Hepatology* 1998; 27 (4): 1157-1161.
2. López-Méndez E et al. Early experience of Budd-Chiari syndrome treatment with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Annals of Hepatology* 2006; 5 (3): 157-160.
3. Abujudeh H et al. Rescue TIPS in acute Budd-Chiari syndrome. *AJR* 2005; 185: 89-91.
4. Dominique-Charles Vall. Hepatic Vein Thrombosis (Budd-Chiari Syndrome). *Semin Liver Dis* 2002; 22 (1): 5-14.
5. Bettio JA et al. Tratamento da síndrome de Budd-Chiari por meio da colocação de TIPS e de stent venoso supra-hepático. *Radiol Brás* 2002; 35 (6): 323-327.
6. Narayanan Menon KV, MD e tal. The Budd-Chiari Syndrom. *N Eng J Med* 2004; 350: 578-585.
7. Gandini P et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt patency and clinical outcome in patients with Budd-Chiari syndrome: covered versus uncovered stents. *Radiology* 2006; 241 (1): 298-305.
8. Hernández-Guerra M et al. PTFE-covered stents improve TIPS patency in

Budd-Chiari syndrome. *Hepatology* 2004; 40 (5): 1197-1202.

9. Morano BM et al. Budd-Chiari syndrome as the first manifestation of polycythemia vera in young women with inherited thrombophilic state: an aggressive form of myeloproliferative disorder requiring multidisciplinary management. *European Journal of Haematology* 2005; 75: 396-400.

10. Gruppo Italiano Studio Policitemia. Polycythemia Vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. *Annals of internal Medicine*; 123 (9): 656-664.

11. Stuart BJ et al. PolycythemiaVera. *American Family Phisician* 2001; 69 (9): 2139-2144.

12. Besa EC et al. Polycythemia Vera. www.emedicine.com/MED/topic1864.htm.