

EL VÍNCULO GENÉTICO Y SINTOMÁTICO

DE LA POLICITEMIA VERA. REVISIÓN NARRATIVA.

THE GENETIC AND SYMPTOMATIC LINK OF POLYCYTHEMIA VERA. NARRATIVE REVIEW.

FLORES HERNÁNDEZ ASHELEY JEZABEL*, PÉREZ TLAPA ALONDRA ELIZABETH,
SANTOS GONZÁLEZ FELIX, COSME HERRERA YESSICA IBELITH

Licenciatura en Médico Cirujano, Universidad de la Salud del Estado de Puebla.
Av. Reforma 722, San Pablo de los Frailes, 72000 Heroica Puebla de Zaragoza, Pue. México.

Autor de correspondencia: Flores Hernandez Asheley Jezabel*
220212322@usalud.edu.mx

RESUMEN

Las neoplasias mieloproliferativas (MPN), como la trombocitemia esencial (ET), la mielofibrosis primaria (MFP) y la policitemia vera (PV), son desórdenes clonales hematológicos. La PV se caracteriza por una eritrocitosis, trombofilia y diátesis hemorrágica, atribuida principalmente a la mutación JAK2V617F en el gen JAK2, presente en el 90.7% de los casos. Esta mutación induce una proliferación hematopoyética, lo que conlleva complicaciones trombóticas y hemorrágicas. La enfermedad se desarrolla lentamente y puede permanecer asintomática durante años, pero los síntomas más comunes incluyen: astenia, prurito acuagénico, enrojecimiento de la piel, cefalea, hipertensión, mareos, disnea, neuropatía periférica, hematomas idiopáticos, esplenomegalia, hepatomegalia y pérdida de peso inexplicada.

Esta revisión narrativa tuvo como objetivo analizar los avances en la comprensión de la PV, desde un enfoque de la biología molecular hasta los aspectos de la atención médica para establecer la relación entre el fenotipo y la variación genética identificada, lo que permitirá realizar una correlación clínica y facilitar el diagnóstico diferencial con otras afecciones hematológicas. Los temas incluidos en la presente revisión fueron: 1) Descripción de las Neoplasias mieloproliferativas, 2) Epidemiología de la PV, 3) Avances en la comprensión genética y molecular de la PV, 4) Manifestaciones clínicas y diagnóstico diferencial, y 5) Opciones terapéuticas y nuevas terapias en investigación. Además, se enfatiza la importancia del diagnóstico genético para optimizar las estrategias terapéuticas y mejorar el pronóstico de los pacientes.

Palabras clave: policitemia vera, JAK2, neoplasia mieloproliferativa.

ABSTRACT

Myeloproliferative neoplasms (MPNs), such as essential thrombocythemia (ET), primary myelofibrosis (PMF), and polycythemia vera (PV), are clonal hematologic disorders. PV is characterized by erythrocytosis, thrombophilia, and hemorrhagic diathesis, primarily attributed to the JAK2V617F mutation in the JAK2 gene, which is present in 90.7% of cases. This mutation induces hematopoietic proliferation, leading to thrombotic and hemorrhagic complications. The disease progresses slowly and may remain asymptomatic for years; however, the most common symptoms include: asthenia, aquagenic pruritus, skin redness, headache, hypertension, dizziness, dyspnea, peripheral neuropathy, idiopathic bruising, splenomegaly, hepatomegaly, and unexplained weight loss.

This narrative review aimed to analyze advances in the understanding of PV from a molecular-biological perspective to aspects of medical care, in order to establish the relationship between phenotype and the identified genetic variations, thus allowing clinical correlations to be made and facilitating differential diagnosis with other hematologic conditions. The topics included in this review were: (1) Description of myeloproliferative neoplasms, (2) Epidemiology of PV, (3) Advances in the genetic and molecular understanding of PV, (4) Clinical manifestations and differential diagnosis, and (5) Therapeutic options and emerging therapies under investigation. Additionally, the importance of genetic diagnosis was emphasized to optimize therapeutic strategies and improve patient prognosis.

Keywords: Polycythemia vera, JAK2, myeloproliferative neoplasm.

Introducción

Las neoplasias mieloproliferativas (MPN) como la trombocitemia esencial (ET), la mielofibrosis primaria (MFP) y la policitemia vera (PV), son consecuencias de mutaciones clonales hematológicas originadas por la transformación de células madre hematopoyéticas y la proliferación de una o más de las líneas mieloides.¹

La PV, también llamada eritremia o enfermedad de Vázquez-Osler, documentada por primera vez en 1892 se caracteriza principalmente por eritrocitosis, trombofilia y diátesis hemorrágica, actualmente es clasificada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la categoría de MPN, cuenta con criterios principales y uno se cundario.^{1,2}

La enfermedad tiene una causa de carácter genético, una mutación en el gen JAK2, la cual genera el cambio V617F en la proteína tirosincinasa JAK2 en el exón 14. Algunas bibliografías mencionan una mutación en el exón 12 sin mencionar de manera explícita la afección de la misma.³ El objetivo de esta revisión narrativa es describir los avances en el campo del conocimiento de la PV, centrándose en los diferentes ámbitos de atención para la salud en personas con esta enfermedad logrando una visión general y descriptiva de los recientes avances; se busca comprender la relación fenotípica con la variación genética identificada, favoreciendo el diagnóstico diferencial con otras afecciones hematológicas y generando certeza de las mutaciones confirmatorias de PV, abriendo camino a una mayor correlación clínica entre diagnósticos claros y concisos.

Epidemiología de la PV

Actualmente, los datos de casos de PV en México son limitados o se encuentran desactualizados, por lo que no se puede tener un número exacto, sin embargo, Guglielmelli y Spivak, mencionan que la PV puede manifestarse a cualquier edad, ya que la presencia de la mutación JAK2V617F no está vinculada a un rango etario específico, sin embargo, su aparición tiende a ser más temprana en mujeres, y la incidencia se incrementa en individuos mayores de 60 años, predominando en hombres, coincidiendo con una mayor probabilidad de hematopoyesis clonal.

Avances en la comprensión genética y molecular de la PV

Uno de los avances más significativos en los siete artículos referentes al tema es la identificación de una mutación somática en genes como JAK2, CALR y MPL, pero seis dieron mayor énfasis en la mutación JAK2V617F que funciona como activador de proteínas de transcripción como es el caso de STAT, activador de genes involucrados en la proliferación celular, activación y apoptosis (BclxL, Pim, CiclinaD1/D2, CDC25A, SOCS) y transductor de señales como sucede con EpoR, este efecto es activado por la fosforilación de sus residuos de tirosina lo cual lleva a un cambio conformacional de los 6 receptores activando de esta manera a STAT, lo que impulsa la proliferación incontrolada, presentándose en el 96% de los casos en PV. Ésta es una mutación de guanina por timina en el exón 14 y se presenta en el 90.7% de los casos, lo que provoca un cambio de nucleótido en la posición 1849 y la sustitución de valina por fenilalanina en el codón 617, llevando así a una activación permanente de la vía de activación JAK/STAT^{1,6,7}. También se menciona una mutación en el exón 12 con una mayor afinidad a la producción de hematíes, sin mencionar de manera explícita la afección de la misma la cual ocurre del 2% al 3% de los casos con PV³, teniendo así dos principales alteraciones cromosómicas y delección del exón, donde la omisión de los exones 12 o 14 genera la variante genética que nos da el diagnóstico de PV (no se sabe a qué grado quieren la explicación). (Tabla I).

Tabla I
Principales alteraciones cromosómicas y delección del exón.

Cromosoma afectado	Delección del exón	Características
9	14	Incremento de: Hematocrito Hemoglobina Trombocitos (en algunos casos) Leucocitos (en algunos casos)
	12	Prevalencia en el aumento de hematocrito

Ueda Fumihito⁸ junto a otros investigadores, ha informado la importancia de los receptores de citocinas homodiméricos como los receptores de eritropoyetina (EpoR) en la activación del mutante JAK2V617F y sus actividades transformadoras de células, debido a que estas regulan el desarrollo de las células sanguíneas. La fosforilación de EpoR es fundamental para la proliferación celular independiente de citocinas inducida por JAK2V617F, así como la fosforilación de residuos de tirosina en EpoR (Tyr-343, Tyr-460 y Tyr-464).²

Desde hace 19 años se ha descrito la presencia de la mutación V617F del gen JAK2, la proteína JAK2, derivada del gen del mismo nombre, pertenece a la familia JAK de tirosina quinasas no receptora, la cual consta de cuatro miembros, JAK1-3 y TYK2, y con aproximadamente 60 tipos de señalización de citocinas, su función biológica se encuentra determinada por su interacción con receptores de citocinas específicas.⁸

En un estudio realizado por Nangalia y otros investigadores¹⁰, se menciona la realización de una secuenciación completa del genoma de colonias hematopoyéticas de células individuales y la resecuenciación de muestras de sangre de 10 pacientes con MPN, dando seguimiento y cronometración de la adquisición de las mutaciones, concluyendo que JAK2V617F se adquiere en el útero entre las primeras semanas después de la concepción o entre los 4,1 y 11,4 años de edad, sugiriendo que la detección temprana de la mutación podría brindar nuevas oportunidades para intervenciones tempranas de la misma.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico diferencial

La PV se desarrolla lentamente, puede o no manifestar signos y síntomas durante años, en caso de presentarse estos pueden ser: astenia, prurito acuagénico especialmente al contacto con agua caliente, eritemas, cefalea, problemas en la concentración, hiperhidrosis nocturna, insomnio, síntomas que aluden a hipertensión como fosfenos y acúfenos; mareos o sensación de vértigo, disnea que puede secundar a taquipnea, neuropatía

periférica, aparición de hematomas sin causa aparente, inflamación y dolor de estómago con saciedad luego del consumo de pequeñas cantidades de comida relacionados con esplenomegalia y hepatomegalia, por último pérdida de peso por razones desconocidas.^{10,18}

Una de las complicaciones más comunes son los eventos trombóticos. De acuerdo con Guglielmelli, la JAK2V617F es un fuerte predictor independiente de trombosis venosa y el impacto de la frecuencia del alelo de la variante es significativo. Otra complicación es la diátesis trombótica, la cual se puede mantener debido a los niveles elevados del factor de Von Willbrand y del factor VIII, predichos por la carga de JAK2V617F, la cual, junto con el recuento alto de leucocitos se vuelven factores de riesgo de trombosis.^{15,16}

Con respecto a las manifestaciones más severas, da Silveira hace referencia al infarto agudo de miocardio como primera manifestación, con la propuesta de hipótesis del porqué se provocan estos eventos vasculares, las cuales son: sobreproducción de tromboxano A₂, disfunción endotelial, activación de plaquetas y leucocitos, generando un estado protrombótico ocasionando afecciones microcirculatorias, a pesar de que son pocos los casos, se deja un antecedente sobre la existencia de estas manifestaciones, reportándose al momento al menos diez casos parecidos.

En México no se cuenta con una guía de práctica clínica orientada a la PV, sin embargo, la OMS en 2017 dio a conocer de manera actualizada unos criterios de diagnóstico (Tabla 2) centrándose en los valores específicos de hemoglobina, hematocrito y masa de glóbulos rojos (RCM), criterios histológicos de la médula y una eritropoyetina sérica baja.²

Tabla 2
Criterios de diagnóstico para Policitemia Vera

POLICITEMIA VERA	
Criterios principales	
1. Conteo muy elevado de glóbulos rojos, normalmente confirmado por A, B o C, a continuación:	
A. Nivel elevado de hemoglobina	
-Nivel de hemoglobina mayor que 16.5 g/dL en hombres	
-Nivel de hemoglobina mayor que 16.0 g/dL en mujeres	
O BIEN	
B. Nivel elevado de hematocrito	
-Hematocrito mayor que el 49% en hombres	
-Hematocrito mayor que el 48% en mujeres	
O BIEN	
C. Aumento de la masa eritrocitaria	
2. Biopsia de médula ósea que muestre cantidades anormalmente altas de células sanguíneas en la médula ósea (lo que se denomina "hipercelularidad" según la edad de las personas). Esto incluye cantidades elevadas de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas (una afección denominada "panmielosis") y proliferación de megacariocitos (células formadoras de plaquetas) maduros que varían en cuanto a su tamaño y forma.	
3. Presencia de la mutación JAK2 V617F o de la mutación en el exón 12 del gen JAK2	
Criterios secundarios	
Nivel muy bajo de eritropoyetina	

De acuerdo con Leukemia y Lymphoma Society, para el diagnóstico de la mutación es común utilizar PCR como primera prueba diagnóstica, puesto que otras técnicas como la biopsia de médula ósea suelen ser más costosas e invasivas, como segunda alternativa diagnóstica está la prueba de hematocrito la cual usa el valor de la concentración del mismo, en donde un conteo elevado de plaquetas y un resultado bajo en la prueba de eritropoyetina (EPO) confirman la presencia de la PV. Algunos estudios como los de Maslah¹⁶ refuerzan la importancia del papel de la EPO debido a que existe una correlación entre la masa de glóbulos rojos, la eritropoyetina y la frecuencia alélica de la variante de JAK2.

Tefferi recomienda el análisis por curva de disociación de alta resolución (HRM, por sus siglas en inglés) como herramienta diagnóstica eficaz debido a su alta sensibilidad, bajo costo y tiempo procesado, siendo una buena opción para su detección temprana.¹⁷

Autores, sugieren que la cuantificación de JAK2 debería incorporarse en el diagnóstico como una herramienta útil para la toma de decisiones sobre el tratamiento debido a la asociación entre la carga alélica JAK2V617F y los distintos fenotipos de MPN. Lee refuerza esta idea ya que menciona que la evaluación de la carga del alelo puede ser de utilidad para predecir el riesgo trombótico y la evolución de la enfermedad.^{3,18,19}

En un estudio se encontró que el 78% de los pacientes tenían al menos una mutación adicional a JAK2V617F. Las mutaciones más comunes fueron en genes que codifican modificadores epigenéticos como TET2, enzima que cataliza la reacción del nucleótido 5-metilcitosina a 5-metilhidroximetilcitosina, DNMT3A metiltransferasa de novo y ASXL1 complejo que induce metilación de histonas. Se observó que las mutaciones en ASXL1 estaban asociadas con una menor supervivencia general.^{21,22}

Opciones terapéuticas y nuevas terapias en investigación

El enfoque del tratamiento ha evolucionado significativamente debido a la comprensión de los factores genéticos, anteriormente la terapéutica de la PV se centraba en aliviar los síntomas, prolongando así la supervivencia; y con esta finalidad, medicamentos como el interferón alfa, y el ácido acetilsalicílico, han mostrado su efectividad en el control de la enfermedad²⁰. Así también la flebotomía, la cual es el tratamiento de elección en pacientes que presentan síntomas y requieren de una citorreducción inmediata, en ellas se realiza una extracción de 400 a 500 ml en pacientes sin comorbilidades, por otro lado, en pacientes de edad avanzada o con enfermedades cardíacas son 250 ml de sangre venosa dos veces por semana.³

El interferón alfa tiene la ventaja de disminuir el prurito y la dosis habitual de inicio es de 3 millones de unidades por vía subcutánea tres veces por semana, la cual puede ir disminuyendo si se presenta una respuesta adecuada. Por otro lado, el Interferón alfa-2a pegilado es una versión con mayor tolerancia y con una dosis de mantenimiento habitual de 45 a 180 mcg/semana.³

Para la prevención de trombosis se recomienda ácido acetilsalicílico a dosis de 40-100 mg/día, siendo este un anticoagulante plaquetario asociado con la flebotomía y utilizado siempre y cuando no exista alguna contraindicación como sangrado o intolerancia. Con respecto a la opción terapéutica de Interferón alfa-2a pegilado que tiene un proceso de pegilación donde se modifica una molécula biológica para mejorar su solubilidad y disminuir su capacidad de causar reacciones alérgicas.²³

Los inhibidores de JAK2 como ruxolitinib y fedratinib han demostrado eficacia para aliviar los síntomas, tratar la esplenomegalia, prurito y mejorar las tasas de supervivencia, sin embargo, la variabilidad de respuestas y aparición de resistencia conllevan a utilizarlos en un plan personalizado para cada paciente, considerados así como terapia de segunda línea.^{6,20,21} En la actualidad, se opta por un tratamiento conservador en la PV de bajo riesgo, que incluye flebotomía y terapia con ácido acetilsalicílico. Para pacientes de alto riesgo, se recomienda la terapia citorreductora con hidroxiurea, interferón-pegilado y busulfán como opciones de tratamiento de primera, segunda y tercera línea.²¹

Consideraciones

La mutación en JAK2 es un efecto de señalización intracelular, actúa como activador de proteínas de transcripción como es el caso de STAT, actuando como un mediador en la proliferación celular, sucede lo mismo con el receptor de trombopoyetina (RTPO) y el receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), estos receptores son activados por citocinas (eritropoyetina, trombopoyetina y el factor estimulante de colonias de granulocitos) en condiciones normales; los receptores al entrar en contacto con las citocinas correspondientes

promueven mayor producción de células, la mutación JAK2V617F mantiene la activación de los receptores a pesar de la ausencia de las citocinas, lo cual genera una producción anormal de células.

El aumento de células en la PV como: eritrocitos, plaquetas y neutrófilos, que genera la aparición de hematomas sin causa aparente, uno de los signos genera la aparición de hematomas sin causa aparente, uno de los signos frecuentes de esta enfermedad; aumento de la viscosidad sanguínea, lo cual puede afectar al flujo laminar disminuyéndolo dentro de los vasos sanguíneos y provocando la reducción del intercambio gaseoso; síntomas hipertensivos, derivado del incremento de la presión oncótica junto a la resistencia vascular, síntomas como la astenia y la pérdida de peso pueden relacionarse a la demanda metabólica de la enfermedad.

De la misma forma la hepatomegalia y esplenomegalia se pueden explicar a causa de que estos órganos son irrigados por el sistema porta, incrementando la congestión del hígado y el bazo. Actualmente, se cuenta con un panorama más amplio de la PV que hace 132 años, es clara la relación entre la carga mutante alélica de JAK2 con las manifestaciones clínicas presentes en pacientes con pronósticos más severos, la influencia de otras citocinas como G-CSF, llegan a tener manifestaciones clínicas que sugieren otras complicaciones relacionadas a modificadores epigenéticos como ASXL1 que controla la expresión o inhibición de genes responsables de la hematopoyesis de hematíes y trombocitos, algunas otras mutaciones para la codificación de los genes MPL y CALR no son codificantes para PV, pero la presencia de CALR indica mayor riesgo de trombosis asociada a TE. Otros controladores clonales como TET2, SH2B3(LNK) y DNMT3A están relacionados mayormente con PV y TE por lo que clínicamente en combinación, tienen afección a más de una línea celular como lo es la mutación común en JAK2V617F.²

Es necesario seguir investigando para lograr una mayor correlación clínica entre lo molecular y los modificadores epigenéticos así como los signos y síntomas de los pacientes puesto que la expresión de estos está ligada entre sí, confiriéndole una gran versatilidad clínica a la PV requiriendo un tratamiento personalizado para cada uno de los pacientes.

En etapas tempranas la profilaxis es llevada con ácido acetilsalicílico para evitar eventos trombóticos relacionados con la afectación del flujo laminar en conjunto con la flebotomía, según las necesidades inmediatas del paciente pueden mantener la estabilidad sintomatológica según la progresión de la misma, aunque la terapia citorreductora con inhibidores de la JAK2 como el interferón alfa o el interferón alfa-2a pegilado suele usarse para pacientes con signos y síntomas severos o con transformación mielofibrótica a leucémica.

Comentarios finales

La tirosina quinasa JAK2 se encuentra unida al receptor de eritropoyetina (EpoR), al receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF-R) y al receptor de trombopoyetina. Cuando estos receptores interactúan con sus ligandos, activan a JAK2, que a su vez fosforila a STAT, éste se trasloca al núcleo y activa la transcripción de genes responsables de la diferenciación de la célula madre hematopoyética en eritrocitos, plaquetas y granulocitos mieloides. Si bien la policitemia vera es una afección hematológica de origen genético adquirida de novo durante la vida intrauterina, su desarrollo y progresión son estocásticos.

En condiciones fisiológicas, la hematopoyesis depende de los niveles de hormonas o factores estimulantes; sin embargo, en este cuadro fisiopatológico, éstos no presentan un aumento en sus concentraciones séricas. Como mecanismo compensatorio, incluso pueden encontrarse disminuidos. El tratamiento de la PV ha evolucionado con el tiempo, combinando estrategias tradicionales, como la flebotomía, con terapias más recientes, como el uso de ruxolitinib. A pesar de los avances en la prevención de la trombosis, persisten desafíos en el diagnóstico, especialmente debido a la falta de actualización de los criterios de la OMS y la ausencia de guías clínicas en México.

En conclusión, un enfoque integral y personalizado que considere tanto los aspectos hematológicos como los factores de riesgo cardiovasculares es fundamental para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes. Asimismo, es necesario continuar con la investigación para desarrollar estrategias terapéuticas más precisas y accesibles.

Financiamiento

Los autores no recibieron apoyo financiero para la investigación, autoría y/o publicación de este artículo.

Conflictos de interés

Ninguno de los autores tiene conflicto de interés.

Responsabilidades éticas

La investigación está libre de riesgos, ya que el estudio utiliza únicamente métodos de investigación documental retrospectiva, mediante datos obtenidos de diferentes bases de datos. Sin la intervención de ningún participante.

Referencias

1. Barranco-Lampón G, Martínez-Castro R, Arana-Luna L, Álvarez-Vera JL, Rojas-Castillejos F, Peñaloza-Ramírez R, et al. Polycythemia vera. Gaceta Médica De México [Internet]. 2022;158(Supl 1):11–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37734046/>
2. Tashkandi H, Younes IE. Advances in Molecular Understanding of Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia, and Primary Myelofibrosis: Towards Precision Medicine. Cancers [Internet]. 2024 Jan 1;16(9):1679. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/16/9/1679>
3. Chen CC, Chen JL, Lin AJH, Yu LHL, Hou HA. Association of JAK2V617F allele burden and clinical correlates in polycythemia vera: a systematic review and meta-analysis. Annals of Hematology [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2024 Jun 17];103(6):1947–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38652240/>
4. Fernández Martínez L, Garrote Santana H, Díaz Alonso CA. Biomarcadores en las neoplasias mieloproliferativas clásicas BCR-ABL₁ negativas. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2024 Jun 17];35(4). Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-02892019000400003&lng=es&nrm=iso&tlang=es
5. Guglielmelli P, Loscocco GG, Mannarelli C, Rossi E, Mannelli F, Ramundo F, et al. JAK2V617F variant allele frequency >50% identifies patients with polycythemia vera at high risk for venous thrombosis. Blood Cancer Journal [Internet]. 2021 Dec 11;11(12):199. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34897288/>
6. Spivak JL. How I treat polycythemia vera. Blood [Internet]. 2019 Jul 25;134(4):341–52. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/134/4/341/260695/How-I-treat-polycythemia-vera>

7. Videla YP, Quintana S, Pérez Maturo J, Di Gerónimo V, Martín N, Pagani F. Mutaciones en JAK2, MPL y CALR en neoplasias mieloproliferativas: análisis de disociación de alta resolución. *Acta bioquímica clínica latinoamericana* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2024 May 29];51(4):629–36. Available from: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572017000400009&lang=es
8. Ueda F, Tago K, Tamura H, Funakoshi-Tago M. Three Tyrosine Residues in the Erythropoietin Receptor Are Essential for Janus Kinase 2 V617F Mutant-induced Tumorigenesis. *The Journal of Biological Chemistry* [Internet]. 2017 Feb 3 [cited 2024 Jun 17];292(5):1826–46. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5290956/>
9. Babon JJ, Lucet IS, Murphy JM, Nicola NA, Varghese LN. The molecular regulation of Janus kinase (JAK) activation. *The Biochemical Journal* [Internet]. 2014 Aug 15 [cited 2024 Jun 15];462(1):1–13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4112375/>
10. Nangalia J, Williams N, Lee J, Moore L, Baxter JE, Hewinson J, Dawson KJ, et al. Driver Mutation Acquisition in Utero and Childhood Followed By Lifelong Clonal Evolution Underlie Myeloproliferative Neoplasms [Internet]. ash.confex.com. ASH; 2020 Nov 19 [cited 2024 Jun 17];136. Available from: <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper143813.html>
11. Jeanne Palmer M. Neoplasias mieloproliferativas Policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis. Phoenix, Arizona: Incyte; 2021.
12. Silva-Vera M, Jiménez-González M de J, Moreno-Pérez NE, Moreno-Pizarro E, Máximo-Galicia P. Policitemia vera y neutropenia severa. *Revista de Hematología* [Internet]. 2020 Sep 18 [cited 2024 Jul 15];21(3):153–7. Available from: <https://www.medicgraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=95516>
13. Radhika Gangaraju, Song J, Soo Jin Kim, Tsewang Tashi, Reeves B, Sundar KM, et al. Thrombotic, inflammatory, and HIF-regulated genes and thrombosis risk in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood Advances*. 2020 Mar 23;4(6):1115–30.
14. Sacco M, Ranalli P, Lancellotti S, Petrucci G, Dragani A, Rocca B, et al. Increased von Willebrand factor levels in polycythemia vera and phenotypic differences with essential thrombocythemia. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2020 Mar 1;4(3):413–21.
15. da Silveira CF da SMP, Vitali LBSL, Faustino FG, Maurício ADCV, Teixeira R, Bazan SGZ. Infarto Agudo do Miocárdio como Primeira Manifestação da Policitemia Vera. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [Internet]. 2020 May 11;114(4 Suppl 1):27–30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8149117/>
16. Maslah N, Ravdan O, Drevon L, Verger E, Belkhodja C, Chomienne C, et al. Revisiting Diagnostic performances of serum erythropoietin level and JAK2 mutation for polycythemias: analysis of a cohort of 1090 patients with red cell mass measurement. *British Journal of Haematology*. 2021 Sep 25;196(3):676–80.
17. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera treatment algorithm 2018. *Blood Cancer Journal* [Internet]. 2018 Jan;8(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5802495/>
18. Popova-Labachevska M, Panovska-Stavridis I, Eftimov A, Kapedanovska NA, Cevreska L, Ivanovski M, et al. Evaluation of the JAK2 V617F Mutational Burden in Patients with Philadelphia Chromosome Negative Myeloproliferative Neoplasms: A Single-center Experience. *Balkan Journal of Medical Genetics: BJMG* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2024 Jun 17];22(2):31–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31942414/>
19. Sazawal S, Singh K, Chhikara S, Chaubey R, Mahapatra M, Saxena R. Influence of JAK2 V617F allele burden on clinical phenotype of polycythemia vera patients: A study from India. *South Asian Journal of Cancer*. 2019 Apr;08(02):127–9.
20. Lee A-Jin, Kim SG, Nam JY, Yun J, Ryoo HM, Bae SH. Clinical features and outcomes of JAK2 V617F-positive polycythemia vera and essential thrombocythemia according to the JAK2 V617F allele burden. *BLOOD RESEARCH*. 2021 Dec 31;56(4):259–65.
21. Andréasson B, Pettersson H, Wasslavik C, Johansson P, Palmqvist L, Asp J. ASXL1 mutations, previous vascular complications and age at diagnosis predict survival in 85 WHO-defined polycythaemia vera patients. *British Journal of Haematology*. 2020 Feb 17;189(5):913–9.
22. Zorroza P. Biología molecular de las neoplasias mieloproliferativas [Internet]. Unican.es. 2021 [cited 2024 Jul 18]. Available from: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/23502/LOPEZ%20ZORROZA%2C%20ITZIAR.pdf>
23. Benton CB, Boddu PC, DiNardo CD, Bose P, Wang F, Assi R, et al. Janus kinase 2 variants associated with the transformation of myeloproliferative neoplasms into acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2019 Feb 27;125(11):1855–66.
24. Coltoff A, Mesa R, Gotlib J, Shulman J, Rampal RK, Siwoski O, et al. Real-World Outcomes of Ruxolitinib Treatment for Polycythemia Vera. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2024 Jun 17];20(10):697–703.e1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32624445/>