

# 본태성 혈소판 증다증 환자에서의 혈관합병증 : 심혈관질환 위험인자와의 연관성

대구효성가톨릭대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>, 영남대학교 의과대학 내과학교실<sup>2</sup>  
개명대학교 의과대학 내과학교실<sup>3</sup>, 경북대학교 의과대학 내과학교실<sup>4</sup>

조선주<sup>1</sup> · 신동건<sup>1</sup> · 이경희<sup>2</sup> · 현명수<sup>2</sup> · 권기영<sup>3</sup> · 송홍석<sup>3</sup> · 손상균<sup>4</sup> · 이규보<sup>4</sup>

## Essential Thrombocythemia : Vascular Complications and Cardiovascular Risk Factors

Sun Joo Cho, M.D.<sup>1</sup>, Dong Gun Shin, M.D.<sup>1</sup>, Kyung Hee Lee, M.D.<sup>2</sup>  
Myung Soo Hyun, M.D.<sup>2</sup>, Ki Young Kwon, M.D.<sup>3</sup>, Hong Suk Song, M.D.<sup>3</sup>  
Sang Kyun Sohn, M.D.<sup>4</sup> and Kyu Bo Lee, M.D.<sup>4</sup>

*Department of Internal Medicine, College of Medicine  
Catholic University of Taegu-Hyosung<sup>1</sup>, Yeungnam University<sup>2</sup>  
Keimyung University<sup>3</sup> and Kyungpook University<sup>4</sup>, Taegu, Korea*

**Background :** Essential thrombocythemia (ET) is a myeloproliferative disorder characterized by absolute thrombocytosis and increased incidence of thrombosis and hemorrhage. But the risk of thrombosis or hemorrhage cannot be accurately predicted and the indications for therapy remain unclear. The purpose of this study was to determine the influence of cardiovascular risk factors, e.g. smoking, hypertension, hyperlipidemia and diabetes mellitus, upon complications of ET.

**Methods :** We have retrospectively analyzed the influence of cardiovascular risk factors upon vascular complications for 37 cases of ET diagnosed at Taegu between January 1987 to December 1996. The PVSG criteria was used to diagnose ET.

**Results :** The mean age of all patients was 55 years(male patients, 58 years; female patients, 53 years). The average platelet count at diagnosis was  $1,308 \times 10^9/L$ . Eighteen patients (49%) presented with thrombotic complications, and seven (19%) with hemorrhages. Disturbances of microcirculation (30%) were the most frequent thrombotic symptoms. Age and the degree of thrombocytosis did not influence the rate of vascular complications, but patients with cardiovascular risk factors had higher rate of vascular complications. Arterial complications, such as femoro-popliteal and coronary artery thrombotic disease, were exclusively seen in patients with cardiovascular risk factors, especially cigarette smoking.

**Conclusion :** A group of patients with cardiovascular risk factors, especially smoking have high risk for arterial thrombotic complications of ET, for whom aggressive preventive therapy of cardiovascular disease should be considered.

**Key Words :** Essential thrombocythemia, Cardiovascular risk factors, Thrombosis

가를 보이고 임상경과에서는 혈전증과 출혈성 경향을 보이는 만성 골수증식성 질환이다. 그러나 최근 많은 수의 환자가 일반적인 혈액검사 과정에서 무증상인 상태에서 진단되고 있으며 혈전증과 출혈의 위험도를 예측할 수 없기 때문에<sup>1)</sup> 치료의 적응증에 대해서는 불명확한 상태이다.<sup>2)</sup> 혈소판 증가 정도는 혈관합병증의 발생 빈도와 관련된 위험인자로 간주되어 왔으나<sup>3~5)</sup> 이론이 많고 환자의 연령, 혈소판 증다증의 병력기간, 과거 혈전증의 병력 등도 혈관합병증의 위험이 있는 환자를 구별하는데 도움이 된다고 한다.<sup>6~9)</sup> 또한 본태성 혈소판 증다증은 심혈관질환의 위험도가 높은 고령층에서 주로 발생하는 질환으로 흡연, 고혈압, 당뇨병 및 고지혈증과 같은 기존 심질환 위험인자를 동반하는 경우가 많을 것으로 추정되고 있음에도 혈관합병증 발생과의 연관성에 대해서는 연구가 미미한 상태이다.

이에 저자들은 본태성 혈소판 증다증 환자 37례를 대상으로 혈관합병증의 임상상을 조사하고 기존의 심질환 위험인자가 본태성 혈소판 증다증 환자에서의 혈관합병증의 발생에 미치는 영향을 조사하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

1987년부터 1996년까지 경북대학교병원, 동산의료원, 영남대학교병원 및 대구효성 가톨릭대학병원에서 본태성 혈소판 증다증으로 진단된 37례의 환자를 대상으로 후향적 조사를 실시하였다. 37례의 환자 중 남자 15례, 여자 22례였으며 진단시 평균 연령은  $55 \pm 14$ 세(범위, 24~84)였고 평균 추적기간은 52개월 (5~108)이었다. 진단기준<sup>10)</sup>은 (1) 악성종양, 감염, 만성 염증성 질환, 비장적출술 등과 같은 이차적인 혈소판 증가를 일으킬 수 있는 뚜렷한 원인 없이 말초 혈액에서 지속적으로 혈소판 수가  $600 \times 10^9/L$  이상이고, (2) 정상 혈색소치(남자 16.5g/dL 미만, 여자 15.5g/dL 미만) 또는 정상 적혈구지수(MCV, MCH, MCHC), (3) 골수에 정상적인 저장철의 존재 혹은 1개월간 철분 투여 후에도 혈색소치의 증가가 없고, (4) 골수생검 소견에 콜라겐 섬유화가 없으며, (5) Philadelphia 염색체 음성일 때로 하였다.

### 2. 심혈관질환의 위험 인자

고혈압, 흡연, 당뇨병, 고지혈증의 존재여부는 의무기록으로 확인하였으며 고혈압은 이완기혈압 90 mmHg 이상,<sup>11)</sup> 당뇨병은 공복혈당 140mg/dL 이상, 인슐린 의존성 혹은 혈당 200mg/dL 이상으로 정의하였으며, 고지혈증은 혈중 총콜레스테롤이 240mg/dL 이상인 경우로 하고 흡연은 진단시 하루 한갑 이상 흡연하는 경우로 하였다.

### 3. 혈관합병증

(1) 중추신경계의 합병증은 미세혈류장애에 의한 증상으로 ① 일과성 뇌허혈, ② 임상적으로 일과성 뇌허혈로 진단된 경우를 제외한 원인불명의 간헐적인 현기증 및 두통의 두가지 형태로 분류하였으며 (2) 피부홍통증(erythromelalgia)은 명확한 동맥질환이 없는 상태에서 사지말단부위의 발작적인 발적, 작열감이 있는 경우 (3) 동맥합병증은 ①하지의 간헐적인 과행(claudication), ② 대퇴-슬와동맥의 혈전-색전증, ③ 뇌경색, ④ 전형적인 협심증 혹은 심근경색증을 포함하였으며 (4) 출혈합병증은 ① 비출혈, ② 점막출혈, ③ 뇌출혈, ④ 위장관출혈, ⑤ 피부의 자반증 유무를 조사하였으며 경미한 이상성(easy bruising ability) 형태는 분석에서 제외하였다.

(5) 정맥합병증은 ① 말초혈관의 심부 정맥 혈전, ② 복강 내 정맥 혈전 유무에 대하여 분석하였다.

### 4. 통계 분석

혈관합병증이 발생한 군과 발생하지 않은 군간의 비교는 Student's t-test 검정을 사용하였으며, 심혈관 위험인자를 동반한 군과 동반하지 않은 군과의 혈관합병증 발생의 비교와 혈소판 증가 정도에 따른 혈관합병증의 발생을 비교하는데는 카이제곱( $\chi^2$ )검정을 사용하였다. 통계적 유의성은 P값이 0.05 미만일 때 의미가 있는 것으로 하였다.

## 결과

### 1. 검사 소견

진단시 혈색소치는 평균  $12.6 \pm 1.8$ g/dL(범위, 9.2~16.3)였고 12례(32%)에서 낮은 혈색소치를 보였다(여자 <11.5g/dL, 남자 <13g/dL). 진단시 평균 백혈구수

는  $13.3 \pm 5.7 \times 10^9/L$ (4.2~50.6)였고  $11.0 \times 10^9/L$  이상의 백혈구 증가는 20례(54%)에서 관찰할 수 있었으며, 평균 혈소판수는  $1,308 \pm 654 \times 10^9/L$ (605~3,810)로 증가되어 있었다. 출혈시간은 1례(3%)에서 연장되어 있었고 LDH 증가 11례(30%), 요산 증가가 6례(16%)에서 관찰할 수 있었다(Table 1).

## 2. 혈관합병증

25례(68%)에서 진단시 혹은 경과관찰 중 하나 이상의 혈관합병증을 관찰할 수 있었으며 미세순환장애는 가장 흔한 증상으로 11례(30%)에서 발생하였는데 중추신경계의 미세순환장애가 7례(19%), 말초 미세순환장애로 피부통증이 4례(11%)였다. 동맥혈전증이 발병한 6례(16%) 중 하지동맥 혈전증이 3례(8%)였으며 그 중 2례에서는 반복되는 대퇴-슬와 동맥

Table 1. Physical and laboratory findings

Platelets ( $\times 10^9/L$ )	1,308 (605~3,810)*
Leukocytes ( $\times 10^9/L$ )	13.3 (4.2~50.6)*
Hemoglobin (g/dL)	12.6 (9.2~16.3)*
Elevated	
LDH (>190 U/L)	11 (30%)
Uric acid (>8.0 mg/dL)	6 (16%)
Potassium (>5.0 mEq/L)	14 (38%)
Prolonged bleeding time (>7 min)	1 ( 3%)
Splenomegaly	13 (35%)
Hepatomegaly	9 (24%)

\*Mean(range)

Table 2. Presenting symptoms

Symptoms	N (%)
Thromboembolic complications	18 ( 49)
Microcirculation	11 ( 30)
Central nervous system complications	7 ( 19)
Transient ischemic attack	4 ( 11)
Dizziness and/or headache	3 ( 8)
Erythromelalgia	4 ( 11)
Large arterial complications	6 ( 16)
Lower extremities	3 ( 8)
Coronary arteries	3 ( 8)
Venous thrombosis (splenic vein)	1 ( 3)
Hemorrhagic complications	7 ( 19)
Epistaxis	3 ( 8)
Gum bleeding	3 ( 8)
Cerebral hemorrhage	1 ( 3)
No symptoms	12 ( 32)
Total	37 (100)

허혈로 하지 절단을 실시하였다. 관상동맥의 혈전증이 3례(8%)로 그 중 1례에서는 초진시 급성심근경색증을 합병하고 있었다. 7례(19%)에서 출혈 증상을 보였는데 주로 비출혈, 치은출혈 등 경한 출혈 소견을 보였다(Table 2). 혈관합병증이 발생한 군(n=25)과 발생하지 않은 군(n=12)과의 진단시 연령, 혈색소, 백혈구, 그리고 혈소판 수치는 양군간에 통계적 유의성은 없었으며(Table 3), 혈소판 증가 정도와 혈전증, 출혈 증상과의 유의한 상관도 관찰되지 않았다(Table 4).

## 3. 심혈관 위험인자

15례(40.5%)에서 하나 이상의 심혈관 위험인자를 동반하였고 이 중 고지혈증을 동반한 예는 없었다. 4례에서는 흡연과 고혈압, 2례에서는 당뇨병과 고혈압을 동반하였으며 3가지 이상 위험인자를 가진 환자는 1례도 없었다(Fig. 1). 전체적인 혈관합병증의 발생은 심혈관 위험인자를 동반한 군에서 유의하게

Table 3. Patients and laboratory characteristics by presence or absence of vascular complications

	Complications (n=25) Mean $\pm$ SD	No complications (n=12) Mean $\pm$ SD	P
Age (years)	58.2 $\pm$ 11.4	50.0 $\pm$ 16.7	>0.05
Gender			
Male	11	4	
Female	12	10	
Platelet ( $\times 10^9/L$ )	1,427 $\pm$ 695	1,061 $\pm$ 331	>0.05
Hemoglobin (g/dL)	12.9 $\pm$ 1.9	12.1 $\pm$ 2.0	>0.05
Leukocytes ( $\times 10^9/L$ )	14.0 $\pm$ 10.3	11.9 $\pm$ 5.0	>0.05

Abbreviations : SD, standard deviation

Table 4. Vascular complications and platelet counts

	No. of patients					
	Thrombosis		Hemorrhage			
	+	-	P	+	-	P
Platelet ( $\times 10^9/L$ )						
<1,000	4	6	>0.05	1	9	>0.05
1,000~2,000	11	11	>0.05	4	18	>0.05
>2,000	3	2	>0.05	2	3	>0.05

높았으며(Fig. 2), 피부홍통증을 병리조직소견과 임상 양상으로 보아 미세동맥허혈증상으로 간주하였을 때 가장 혼한 혈관합병증은 동맥허혈증상으로 17례(46%)에서 발생하였으며 심혈관 위험인자를 동반한 군과 동반하지 않은 군 사이에 전체적인 동맥허혈증상

의 발생 빈도는 양 군간에 차이는 없었으나(60% v 36%,  $P>0.05$ ), 그중 동맥혈전증은 6례(16%)로 심혈관 위험인자를 동반한 군에서만 관찰할 수 있었고(40% v 0%,  $P<0.05$ )(Table 5), 6례 모두 흡연이 위험 인자였고 그 중 3례는 흡연과 고혈압을 동반하였다.

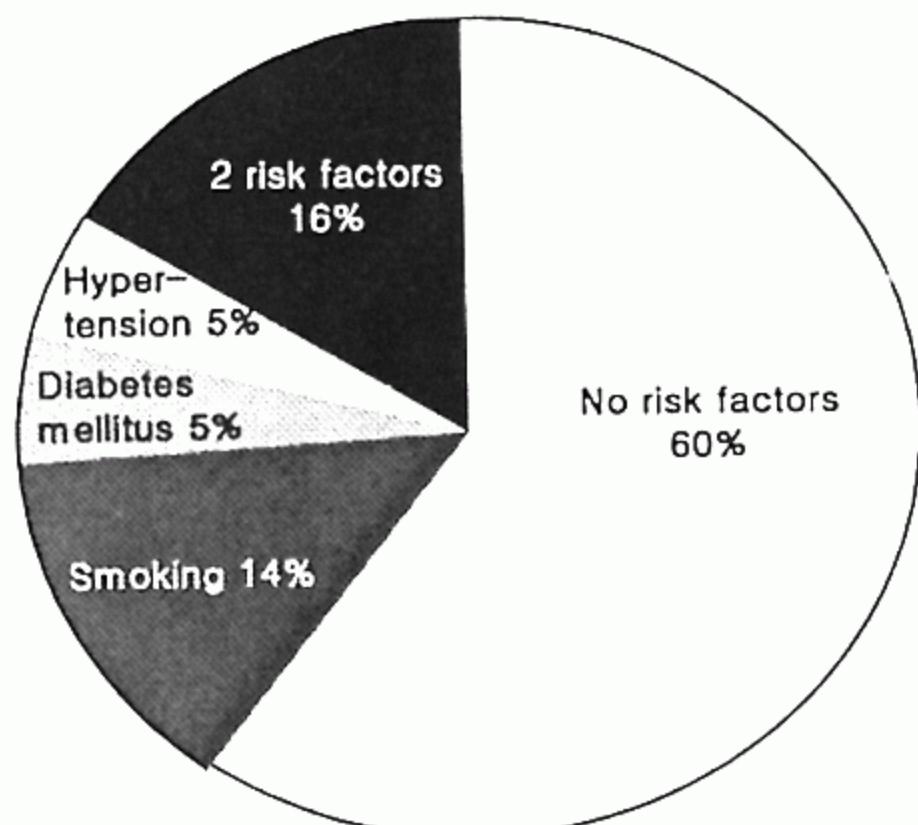


Fig. 1. Vascular risk factors of 37 patients.

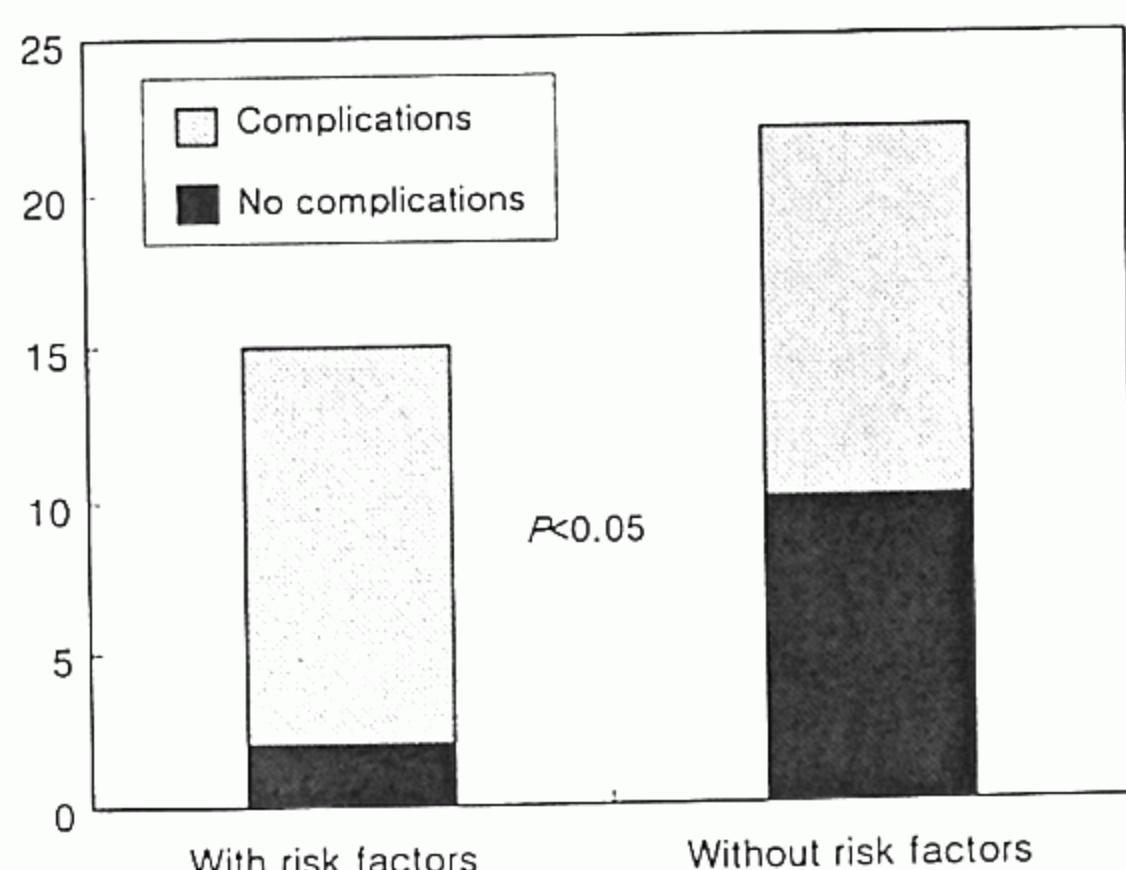


Fig. 2. Cardiovascular risk factors and vascular complications.

Table 5. Comparison of clinical characteristics by presence or absence of cardiovascular risk factors

	Cardiovascular risk factors (n=15) N (%)	No cardiovascular risk factors (n=22) N (%)	P
Arterial thrombotic complications	9 (60)	8 (36)	>0.05
Microcirculation	3 (20)	8 (36)	>0.05
Large arteries	6 (40)	0 (0)	<0.05
Venous thrombosis	1 (7)	0 (0)	
Hemorrhagic complications	3 (20)	4 (18)	>0.05
No symptoms	2 (13)	10 (46)	

## 고 칠

본태성 혈소판 증다증 환자에서의 출혈과 혈전의 빈도는 다양하게 보고되고 있다. 출혈은 18~35%의 빈도를 보이며<sup>1~5)</sup> 대부분 생명을 위협할 정도는 아닌 경한 출혈 증상으로 보고되고 있으며 저명한 혈소판 증가가 있는 환자에서 출혈의 위험도가 증가되고 혈소판 증가의 조절로 출혈 증상을 현저히 감소시켰다고 보고하였다.<sup>3, 4, 12)</sup> 진단시 혹은 경과관찰시 발생하는 혈전의 빈도는 vasomotor symptoms을 포함하느냐에 따라 20~80%의 다양한 빈도를 보인다.<sup>1~5)</sup> 실제로 vasomotor 혹은 다른 기능성 증상은 체내의 세동맥내에서 혈소판의 활성 및 응집에 의하여<sup>13)</sup> 본태성 혈소판 증다증 환자의 30~40%에서 발생한다고 한다.<sup>1~5)</sup> 대혈관(주로 동맥)의 혈전증은 본태성 혈소판 증다증 환자에서 가장 심각한 부작용으로 16~51%의 빈도로 보고되고 있다.<sup>1, 3, 4)</sup> 저자들의 연구에서는 19%의 환자에서 출혈성 경향을 보였으나 대부분 비출혈, 치은출혈의 경한 출혈이었으며, 혈전증상은 피부홍통증을 포함하여 49%의 환자에서 관찰되어 가장 혼한 증상이었고 그 중 19%의 환자에서 대혈관 혈전 소견을 보였다.

본태성 혈소판 증다증 환자에서 출혈이나 혈전의 합병증의 증세가 나타난 경우에는 즉시 혈소판 수치를 감소시키는 치료를 시작하는 것이 일반적 견해이나<sup>2, 4, 14)</sup> 증상이 없이 발견된 환자에서의 혈관합병증

의 예방을 위한 cytoreductive therapy에 대한 역할에 대해서는 이론이 많다. 각 환자에서 혈관합병증을 예견하는데 환자의 연령,<sup>6~9)</sup> 혈소판수,<sup>3~5)</sup> 순환 혈소판의 양(mass),<sup>15)</sup> 혈소판응집검출법(platelet aggregometry)과 유세포분석기를 이용한 활성화된 혈소판의 증명<sup>16)</sup> 등에 초점이 맞추어져 왔으나 임상적 유용성은 증명되지 않았고 모든 환자에서 혈소판수를 감소시킴으로서 생존을 연장시키고 혈관합병증의 위험도를 감소시킨다는 무작위의 전향적 연구는 없는 실정이다. 초기 연구에서는 혈소판수와 관계없이 증상이 있거나 혹은 혈소판수  $1,000 \times 10^9/L$  이상의 무증상 환자를 치료대상으로 하였으나 최근 보고에 의하면 혈소판수가  $650 \times 10^9/L$  이상인 경우도 morbidity가 증가하므로 반드시 치료해야 한다고 하였다.<sup>5)</sup> 또한 40세 이하의 비교적 젊은 환자에서는 혈전증의 빈도도 적고 중증 합병증이 적으로 보존적 치료만을 요한다는 주장이 많으나,<sup>7)</sup> Millard 등<sup>8)</sup>은 35세 이하의 본태성 혈소판 증다증 환자에서도 진단 혹은 경과 관찰시 증상이 있는 경우가 흔하고 중증 합병증의 발생이 드물지 않다고 주장하였다. Nurden 등<sup>16)</sup>은 증례 보고를 통해 혈소판응집검출법과 유세포분석기를 이용한 활성화된 혈소판 표면 표지자의 증명이 골수증식질환에서의 혈전증 위험도를 예측하고 치료 방향의 설정에 도움이 된다고 하였으나 더 많은 환자를 대상으로 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

**동맥내피세포 혹은 동맥경화판(atherosclerotic plaque)**과 혈소판과의 상호작용이 혈전 형성에 중요한 역할을 한다는 점으로 미루어 볼 때 동맥경화성 혈관질환의 위험성이 높은 본태성 혈소판 증다증 환자에서 동맥혈전증의 빈도가 높을 것이라는 가정하에 본 연구를 실시하였으며, 저자들은 37례의 본태성 혈소판 증다증 환자의 후향적 조사에서 전체적인 혈관합병증의 발생빈도는 심혈관 위험인자를 동반한 군에서 동반하지 않은 군에 비해 유의하게 높았고, 특히 하지동맥, 관상동맥의 혈전증 발생과는 유의한 연관성을 관찰할 수 있었다. Watson 등<sup>17)</sup>은 46례의 본태성 혈소판 증다증 환자를 대상으로 경과관찰시 심혈관 위험인자를 동반한 환자군에서 동맥혈전증의 빈도가 동반하지 않은 군에 비해 약 3배의 빈도를 보였으며 심혈관 위험인자 중 흡연이 동맥혈전증의 발생에 가장 중요한 요인으로 보고하였다. 반면

Cortelazzo 등<sup>6)</sup>은 연령, 과거 혈전증의 병력, 혈소판 증가의 기간이 혈전증 발생의 주된 위험인자인 반면 흡연, 고혈압, 고지혈증, 그리고 당뇨병의 존재는 혈전증의 발생에 영향을 미치지 못하였다고 보고하였다. 흡연자에 있어서 비흡연자에 비해 심근경색증, 급사, 뇌졸증, 그리고 불안전형 협심증의 발생이 흔하다고 하며 이는 흡연으로 인한 혈소판 활성, 혈관 내막세포에서 prostacyclin의 감소, 지질대사의 변화, 교감신경-부신수질 활성화 등으로 설명되고 있다.<sup>18)</sup>

저자들의 경우 하지동맥 혹은 관상동맥의 혈전증을 보인 6례 모두 흡연이 심혈관질환의 위험인자로 존재하여 본태성 혈소판 증다증 환자에서 흡연은 중증 합병증인 대혈관(주로 동맥)의 혈전증의 발생에 기여를 했을 것으로 생각된다. 그러나 환자의 연령, 혈소판 증가의 정도와 전체적인 혈관합병증 발생과의 연관성은 관찰할 수 없었다.

저자들의 연구는 대상례가 적고 대조군이 없는 후향적 연구인 관계로 본태성 혈소판 증다증 환자에서의 적절한 치료에 대하여 명확한 결론은 내리기 어렵지만 본태성 혈소판 증다증 환자에서의 흡연은 중증 합병증인 동맥혈전증의 위험을 증가시키는 요인으로 생각되며, 이러한 경우 금연과 함께 심혈관질환의 예방을 위한 적극적인 치료가 필요할 것이라 생각된다.

## 요 악

**배경 :** 본태성 혈소판 증다증 환자에서 혈관합병증의 임상양상을 고찰하고 흡연, 고혈압, 당뇨병 등의 심혈관 위험인자가 혈관합병증의 발생에 미치는 영향을 조사하고자 하였다.

**방법 :** 1987년 1월부터 1996년 12월까지 대구지역에서 본태성 혈소판 증다증으로 진단된 37례를 대상으로 후향적 분석을 실시하였다. 혈관합병증을 중추 신경계 합병증, 피부홍통증, 말초동맥 혈전증, 정맥 혈전증 및 출혈증상으로 분류하고 환자 기록을 통해 흡연, 고혈압, 고지혈증, 당뇨병 유무를 확인하였다.

**결과 :** 진단시 25례(68%)에서 혈관합병증이 동반되었으며 동맥허혈증상이 17례(46%), 출혈증상이 7례(19%), 정맥혈전증이 1례(3%)였다. 12례의 무증상 군과 비교시 연령, 혈소판수치에서 유의한 차이는 없었다. 전체적인 혈관합병증의 발생빈도는 심혈관

위험인자를 동반한 군에서 동반하지 않은 군에 비해 유의하게 높았으며, 특히 말초동맥혈전증은 6례(16%)에서 발생하였으며 6례 모두 심혈관 위험인자로 흡연을 동반한 경우였다.

**결 론 :** 본태성 혈소판 증다증 환자에서 흡연은 종증 합병증인 동맥혈전증의 위험을 증가시키는 요인으로 생각되며, 이러한 경우 금연과 함께 혈관합병증의 예방을 위한 적극적인 치료 및 전향적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

### 참 고 문 헌

- 1) Hechlmann R, Jahn M, Ballmann B, Kopcke W : *Essential thrombocythemia: Clinical characteristics and course of 61 cases.* Cancer 61: 2487-2496, 1988
- 2) Murphy S, Hand H, Rosenthal D, Lasxlo J : *Essential thrombocythemia: An interim report for the Polycythemia vera study group.* Semin Hematol 23:177-182, 1986
- 3) Bellucci S, Janvier M, Tobelem G, Flandrin G, Charpak Y, Berger R, Boiron M : *Essential thrombocythemia: Clinical evolutionary and biological data.* Cancer 60:2440-2447, 1986
- 4) Fenaux P, Simon M, Caulier T, Lai JL, Goudemand J, Bauters F : *Clinical course of essential thrombocythemia in 147 cases.* Cancer 66: 549-556, 1990
- 5) Lahuerta-Palacios JJ, Bornstein R, Fernandez-Debora FJ, Butierrez Rivas E, Ortiz MC, Larregie S, Calandre L, Montera-Castillo J : *Controlled and uncontrolled thrombocytosis: Its clinical role in essential thrombocythemia.* Cancer 61:1207-1212, 1988
- 6) Cortelazzo S, Viero P, D'Emillo A, Rodeghiero F, Barbui T : *Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia.* J Clin Oncol 8:556-562, 1990
- 7) McIntyre KJ, Hoagland HC, Silverstein MN, Petitt RM : *Essential thrombocythemia in young adults.* Mayo Clin Proc 66:149-154, 1991
- 8) Millard FE, Hunter CS, Anderson M, Edelman MJ, Kosty MP, Luiken GA, Marino GG : *Clinical manifestations of essential thrombocythemia in young adults.* Am J Hematol 33:27-31, 1990
- 9) Randi ML, Fabris F, Girolami A : *Thrombocytosis in young people: Evaluation of 57 cases diagnosed before the age 40.* Blut 60:233-237, 1990
- 10) Paul DB : *Myeloproliferative disorders.* In Wynngaarden JB, Smith LH, Bennet JC, ed. *Cecil textbook of medicine.* 19th ed. WB Saunders Co, 1992, pp929-933
- 11) Joint National Committee : *The 1984 report on detection, evaluation and treatment of high blood pressure.* Arch Intern Med 144:1045-1057, 1984
- 12) Gunz F : *Hemorrhagic thrombocythemia: A critical review.* Blood 15:706-723, 1980
- 13) Van Den Berghe H, Vermaelen K, Mecucci C : *The 5q-anomaly.* Cancer Genet Cytogenet 17: 189-255, 1985
- 14) Mitus AJ, Schafer AI : *Thrombocytosis and thrombocythemia.* Hematol Oncol Clin North Am 4: 157-178, 1990
- 15) Wehmeier A, Fricke S, Scharf RE, Schneider W : *A prospective study of hemostatic parameters in relation to the clinical course of myeloproliferative disorders.* Eur J Hematol 45:191-196, 1990
- 16) Nurden P, Bihour C, Smith M, Raymond JM, Nurden AT : *Platelet activation and thrombosis: Studies in a patient with essential thrombocythemia.* Am J Hematol 51:79-84, 1996
- 17) Watson KV, Key N : *Vascular complications of essential thrombocythemia: A link to cardiovascular risk factors.* Br J Haematol 83:198-203, 1993
- 18) Woff PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ : *Cigarette smoking as a risk factor for stroke: The Framingham study.* J Am Med Asso 259:1025-1029, 1988