

همراهی هیپرپرولاکتینمی با نورگزایی محیطی شبکیه و علایم عصبی

دکتر علیرضا رضانی^۱ و دکتر حمید احمدیه^۲

چکیده

هدف: گزارش یک مورد همراهی هیپرپرولاکتینمی با پیدایش عروق جدید محیطی در شبکیه و علایم عصبی.

معرفی بیمار: خانمی ۳۵ ساله با شکایت کاهش دید مراجعه کرد. در معاینه، خونریزی زجاجیه در چشم چپ و عروق جدید در محیط شبکیه هر دو چشم دیده شد. بیمار سابقه علایم عصبی، تعادلی و شنوایی را نیز ذکر می کرد. بررسی های سیستمیک، به جز بالا بودن پرولاکتین خون که به علت آن چند سال تحت درمان بوده است، یافته مهم دیگری را نشان ندادند.

نتیجه گیری: یافته های این بیمار علاوه بر این که بر همراهی نورگزایی محیطی شبکیه به شکل بیماری Eales با علایم عصبی، تعادلی و شنوایی تایید می کند؛ برای نخستین بار احتمال ارتباط آن را با هیپرپرولاکتینمی نیز مطرح می نماید.

• پاسخ گو: دکتر علیرضا رضانی

۱- استایار- چشم پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- استاد- چشم پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تهران- پاسداران- بوستان نهم- بیمارستان لبافی نژاد- مرکز تحقیقات چشم

تاریخ دریافت مقاله: ۴ خرداد ۱۳۸۲

تاریخ تایید مقاله: ۶ مرداد ۱۳۸۲

مقدمه

نورگزایی محیطی شبکیه (peripheral retinal neovascularization) می تواند علت های مختلفی داشته باشد (جدول ۱)^۱. در برخورد با چنین بیمارانی، ابتدا باید این عوامل را بررسی کرد و در صورت مشخص نشدن علت خاص، می توان تشخیص بیماری ایلز (Eales) را مطرح نمود.

بیماری ایلز که یک واسکولیت مسدودکننده ایدیوپاتیک است، به طور اولیه محیط شبکیه را درگیر می کند. بیماری در مردها و در دهه سوم زندگی شایع تر است و در بیش از ۹۰ درصد موارد دوطرفه می باشد^۲. بیماران معمولاً با شکایت تاری دید و مگس پران (floater) به دنبال خونریزی زجاجیه مراجعه می کنند و یافته های بالینی عبارتند از التهاب چشم، واسکولیت و Sheating عروقی، مناطق nonperfusion در محیط شبکیه و

بالاخره پیدایش عروق جدید در دیسک و محیط شبکیه که منشا عوارض چشمی از جمله خونریزی زجاجیه و جداسدگی شبکیه نیز هستند. علایم این بیماری محدود به چشم نمی شود و شکایت های تعادلی، شنوایی و درگیری دستگاه های عصبی نیز گزارش شده اند^۳.

در سال های اخیر مطالعات بیوشیمیایی، بیولوژی مولکولی و ایمونولوژی، عواملی همچون نقش HLA (آنتی ژن لوکوسیتی انسانی) به واسطه رادیکال های آزاد را در اتیوپاتوز بیماری دخیل می دانند. ولی به هر حال، اتیولوژی بیماری به نظر چندعاملی می آید^۴. هورمون پرولاکتین به عنوان یکی از مواد موثر در پیدایش عروق جدید شناخته شده است^۵ ولی حسب اطلاع ما، همراهی آدنوم پرولاکتینوما با این بیماری تاکنون گزارش نشده است.

جدول ۱- تشخیص افتراقی های نورگزایی محیطی شبکیه^۱

بیماری های عروقی همراه با ایسکمی

هموگلوبینوپاتی های داسی شکل (مثل SC و SS)
سایر هموگلوبینوپاتی ها (مثل AC و AS)

بیماری ایلز

رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو

انسداد شاخه ای سیاهرگ شبکیه ای

انسداد شاخه ای سرخرگ شبکیه ای

آمبولیزیشن شبکیه ای (مثل talc)

رتینوپاتی نارسی (ROP)

ویترورتینوپاتی اگزوداتیو فامیلیال (FEVR)

سندرم های هیپرویسکوزیتی (مثل لوسمی میلوژن مزمن)

سندرم های قوس آئورتی یا سندرم های ایسکمیک چشمی

فستول کاروتید-کاورنوس

اسکلروز مولتی پل

بیماری های التهابی با ایسکمی احتمالی

سارکوئیدوز

واسکولیت شبکیه ای (مثل لوپوس اریتماتوی سیستمیک)

یووئیت، از جمله پارس پلانیت

رتینوکوروئیدوپاتی Birdshot

توکسوپلاسموز

سایر موارد

ناپایداری رنگدانه ای (incontinentia pigment)

جداشدگی طول کشیده شبکیه ای

ملانوما کوروئیدی

رتینیت پیگمنتوزا

Retinoschisis

ROP: retinopathy of prematurity, FEVR: familial exudative vitreoretinopathy

معرفی بیمار

خانمی ۳۵ ساله، با شکایت کاهش دید در چشم چپ مراجعه کرد. حملات کاهش دید به ویژه از چند ماه قبل با شدت بیش تر در چشم چپ اتفاق افتاد که بدین منظور تحت درمان با پردنیزولون خوراکی قرار گرفته بود. در معاینه، دید اصلاح شده چشم راست و چپ به ترتیب ۸/۱۰ و ۹/۱۰ با APD (afferent pupillary defect) منفی ثبت شد. بررسی با اسلیت لمپ، نکته مثبتی غیر از وجود گویچه های قرمز در زجاجیه قدامی چشم چپ نشان نداد. فشار هر دو چشم طبیعی بود. در معاینه سگمان

خلفی، بافت های فیبروواسکولار به شکل seafan در محیط شبکیه، به ویژه در سمت نازل با ارجحیت در چشم چپ، به علاوه خونریزی زجاجیه ای جدید و قدیم در این چشم مشهود بود.

بیمار سابقه حملات گذاری تازی دید و احساس ناراحتی را در گوش ها از ۱۶ سالگی داشت. از ۲۶ سالگی دچار گلاکتوره (ترشح شیر) و نامنظمی و یا قطع عادت ماهانه شد که در بررسی ها به علت پرولاکتین بالای خون بوده که به این علت داروهای مختلفی از جمله بروموکریپتین از سن ۳۲ سالگی به مدت ۲ سال مصرف کرده است. از ۲۸ سالگی، شکایت های مختلف عصبی از جمله درد گردن، سرگیجه، عدم تعادل در راه رفتن، عدم هماهنگی چشم ها و اختلال های حرکتی در دست و پا نیز داشته است. بررسی های نورولوژیک، به جز یک بار افزایش مختصر در تاخیر موج P (۱۲۸ ms) و کاهش دامنه در VEP (visual evoked potential) چشم چپ، نکته مثبت دیگری نداشته اند. از بیمار سه بار MRI به عمل آمد (با و بدون تزریق) که همگی طبیعی گزارش شدند و متخصصان مغز و اعصاب، تشخیص clinically definite multiple sclerosis (بیش از دوبرار سابقه حمله و بیش از دو محل گرفتاری در معاینه یا دو حمله و یک محل گرفتاری در معاینه و یک محل گرفتاری دیگر در MRI یا evoked response) را برای بیمار مطرح کردند ولی طبق گفته بیمار، تشخیص MS بعد از آن در کمیسیون از متخصصان اعصاب رد شد. بیمار در حال حاضر نیز به علت پرولاکتین بالا (چند برابر حد طبیعی) داروی بروموکریپتین مصرف می کند.

علاوه بر آزمایش های متعدد جهت رد سایر علل پیدایش عروق جدید در شبکیه، جهت کنترل این عروق، محیط شبکیه بیمار تحت درمان با لیزر قرار گرفت و به دلیل عدم کنترل کامل و ادامه حملات مکرر خونریزی زجاجیه به ویژه در چشم چپ، این درمان چندین بار تکرار شد و تا این زمان که بیش از یک سال از مراجعه بیمار می گذرد، حدود ۱۶۰۰ اسپات لیزر به دو چشم زده شده که بیماری هنوز هم به طور کامل کنترل نشده است.

آزمایش هایی برای بیمار انجام شد که همگی در حد طبیعی بودند (آنتی بادی ضد هسته ای، ESR، CBC، آنتی بادی ضد فسفولیپید، RF، CRP، CH₅₀، C₃، C₄، VDRL، اوره، کراتینین، FBS، LE cell، الکتروفورز، ACE، U/A، Hgb antibody).

MS را برای بیمار مطرح کردند؛ هرچند که این تشخیص پس از آن به گفته بیمار، در کمسیون رد شد. در ضمن درگیری عروق شبکیه در بیماران مبتلا به MS گزارش شده است؛ به طوری که واسکولیت مسدودکننده شدید منجر به پیدایش عروق جدید^۵ و پری‌فلبیت شبکیه‌ای (۸/۵ تا ۴۴ درصد)^۲، در مبتلایان گزارش شده است.

حالت دوم، اطلاق بیماری ایلز و توجه علائم عصبی است که با توجه به گزارش‌های متعدد از وجود این‌گونه علائم در منابع، این کار چندان مشکل نمی‌باشد. البته در اکثر این گزارش‌ها، یافته‌های neuroimaging غیرطبیعی بودند ولی در بیمار ما طبیعی گزارش شدند. درگیری دستگاه عصبی به اشکال آتاکسی مغزی، میلوپاتی و همی‌پلژی^۳ ذکر شده است که بی‌شبهت به علائم بیمار ما نیستند. مقالات موکد این نکته عبارتند از گزارش ۹ بیمار مبتلا به ایلز با درگیری‌های عصبی^۶، انفارکتوس ایسکمیک مغز در بیمار مبتلا به ایلز، گزارش بیماری با خون‌ریزی‌های متعدد زجاجیه و حمله حاد amnestic confusional state و میلوپاتی^۷، گزارش مرد ۳۴ ساله‌ای با ایلز و درگیری تحت بالینی دستگاه عصبی مرکزی^۸، مانیا در یک بیمار مبتلا به ایلز^۹، پری‌واسکولیت دوطرفه شبکیه با علائم هرمی و مخچه‌ای^{۱۰} و ارتباط غیرمعمول ایلز با اختلالات چندکانونی عصبی^{۱۱}.

به خاطر این نزدیکی و اشتراک بین علائم چشمی در ایلز و علائم عصبی در MS، عده‌ای اعتقاد به احتمال همراهی این دو بیماری و حتی وجود یک عامل اتیولوژیک مشترک دارند. به عنوان مثال، در یک مقاله فرانسوی، احتمال این همراهی پس از معرفی دو بیمار با ایلز و درگیری چندکانونی ماده سفید مغز در MRI مطرح شد^{۱۲} و هم‌چنین در یک گزارش دیگر نیز این همراهی تایید گردید^{۱۳}. ولی یک مقاله دیگر با استناد به اختلافات در نمونه‌های آسیب‌شناسی به‌رغم شباهت‌های درگیری ماده سفید در MRI، این دو بیماری را مجزا دانسته و بیماری ایلز با علام عصبی را از تشخیص افتراقی‌های MS معرفی کرده است^{۱۴}.

البته برای توجه علائم عصبی بیمار، می‌توان آن‌ها را به عوارض برون‌کرپیتی مربوط دانست. عوارض عصبی این دارو شامل افسردگی، اضطراب، تحریک‌پذیری، پارستزی و حرکات غیرارادی است^{۱۵} که با توجه به نبود عوارض حرکتی و تعادلی و

چهار بار سونوگرافی از لگن بیمار به عمل آمد که در دوبار آن کیست تخمدان مشاهده شد و اندازه‌گیری پرولاکتین به دفعات متعدد انجام شد که در چندین بار، ۲ تا ۳ برابر حد طبیعی گزارش شد.

آزمون Ishihara در معاینات اخیر طبیعی بود ولی در color saturation test، در رنگ‌های سبز و آبی در چشم راست، اختلال داشت. در میدان بینایی خودکار به عمل آمده در آخرین معاینه، به جز اسکوتوم حلقوی به شکل ناکامل در هر دو چشم (احتمالاً ناشی از لیزردرمانی)، نکته دیگری یافت نشد. در آنژیوگرافی انجام‌شده نیز خون‌رسانی ماکولا و قطب خلفی و عصب بینایی طبیعی گزارش شد.

بحث

اولین برخورد منطقی با بیمار دارای علائم واسکولیت یا نورگ‌زایی شبکیه‌ای، به ویژه در حالاتی که علاوه بر علائم چشمی، نشانه‌های گرفتاری اعضای دیگر را نیز دارد؛ بررسی از نظر علل مختلف می‌باشد که در این بیمار، به جز بالا بودن پرولاکتین خون، تمامی بررسی‌های پیرابالینی در حد طبیعی بوده‌اند. بنابراین تشخیص ایلز برای این بیمار، غیرمنطقی نمی‌باشد. شیوع سنی این بیماری (دهه سوم)، یافته‌های چشمی از جمله نواحی nonperfusion، عروق جدید در محیط شبکیه، خون‌ریزی‌های تکرارشونده به داخل زجاجیه، درگیری دوطرفه، یافته‌های آنژیوگرافیک و کنترل نسبی حملات خون‌ریزی زجاجیه با لیزردرمانی نواحی ایسکمیک، از دلایل تاییدکننده این تشخیص می‌باشند. هرچند که جنس بیمار، نبود علائم واسکولیت و PPD منفی خیلی به نفع آن نیستند.

مساله دیگر در این بیمار، ارتباط بین علائم چشمی و علائم عصبی می‌باشد که آن را می‌توان از دو طریق مورد تجزیه و تحلیل قرار داد. نخست این‌که علائم بیمار را به MS مربوط بدانیم. با توجه به درگیری اندام‌های مختلف عصبی- حرکتی از جمله حرکت دست و پا، تعادلی- شنوایی، بینایی و علائمی همچون سرگیجه، درد و اختلالات شخصیتی و روحی- روانی؛ این تشخیص خیلی دور از ذهن نمی‌باشد و به همین علت، به‌رغم عدم تایید توسط یافته‌های MRI و به استناد یک بار VEP غیرطبیعی، همکاران متخصص مغز و اعصاب، clinically definite

سابقه وجود این گونه علائم حتی قبل از مصرف دارو، این احتمال بسیار ضعیف می‌باشد.

از جمله مشکلات تکرارشونده در این بیمار، اختلالات شنوایی و تعادلی بود که پس از مشاوره با متخصص گوش و حلق و بینی، افت خفیف حسی - عصبی شنوایی در فرکانس‌های پایین تایید شد. همراهی چنین علائمی در بیماری ایلز گزارش شده است به طوری که Renie، کاهش شنوایی حسی - عصبی را در ۲۴ درصد و اختلال vestibuloauditory را در ۵۰ درصد بیماران خود گزارش کرده است.^۳

جالب‌ترین یافته در این بیمار، همراهی میکروآدنوم پرولاکتینوما با علائم چشمی شبیه به بیماری ایلز بود. گزارشی از همراهی آدنوم پرولاکتین هیپوفیز و رتینوپاتی پیگمانته در دو بیمار منتشر شده است^{۱۶} ولی حسب اطلاع ما، تا کنون هیچ گزارشی از همراهی پرولاکتینوما و پیدایش عروق جدید در شبکیه ارایه نشده است.

یک توجیه آسان و نسبتاً قابل قبول این است که همراهی این دو پدیده را در بیمار اتفاقی بدانیم، همان‌طور که پزشک متخصص غدد معالجه وی این دو را به هم مربوط ندانسته است ولی با مروری در پدیده پیدایش عروق (آنژیوژنز) و هم‌چنین عملکرد هورمون پرولاکتین، نتایج جالبی به دست می‌آید. پدیده آنژیوژنز، نتیجه تعادل بین عوامل رشدی آنژیوژنز (سیتوکین‌ها) به عنوان کلیدهای روشن‌کننده و مهارکننده‌های درون‌زاد آنژیوژنز (endogenous angiogenesis inhibitors) به عنوان کلیدهای خاموش‌کننده می‌باشد. بدن سالم و طبیعی، تعادل دقیقی بین این تنظیم‌کننده‌های آنژیوژنز برقرار می‌کند. آنژیوژنز به طور معمول، به علت تولید بیش‌تر مهارکننده‌ها نسبت به محرک‌ها، خاموش است.^{۱۷}

پرولاکتین، هورمون رشد و لاکتوژن جفتی، اعضای گروهی از هورمون‌های پلی‌پپتیدی هستند که شباهت‌هایی در ساختمان و فعالیت‌های بیولوژیک از جمله اثر در آنژیوژنز دارند. این هورمون‌ها به عنوان هورمون‌های درگرددش و یا هورمون‌های موضعی، هم در تحریک و هم در مهار مراحل مختلف تشکیل عروق جدید دخالت دارند. بدین ترتیب که پروتئین اصلی، محرک آنژیوژنز ولی قطعات آن (قطعات ۱۶kD تولیدشده از واکنش‌های پروتئولیتیک) مهارکننده آنژیوژنز می‌باشند.^{۱۸،۱۹} وسکولاریزیشن غیرطبیعی سرخرگی در آدنوم‌های هیپوفیز

تولیدکننده پرولاکتین نشان داده شده است. هم‌چنین وجود mRNA مربوط به پرولاکتین در یاخته‌های آندوتلیال، نظریه تنظیم موضعی تکثیر یاخته‌ای توسط این ماده را تایید می‌کند.^{۲۰،۲۱}

این آثار پرولاکتین و قطعه ۱۶kD آن در تحریک و مهار وسکولاریزیشن در قریه و شبکیه نیز تایید شده است.^{۲۲-۲۵} در مطالعه‌ای، غلظت پرولاکتین در سیتوپلاسم یاخته‌های آندوتلیال عروق شبکیه rat، ۳۰۰ برابر عروق دیگر گزارش شده است.^{۲۴} اثرات مهاری قطعه ۱۶kD نیز در مطالعات مختلف نشان داده شده است.^{۲۶،۲۷}

یکی از عوامل محرک رشد آندوتلیوم عروقی، VEGF (vascular endothelial growth factor) می‌باشد که مقادیر زیادی (حتی بیش از دیگر حالات نورگزایی شبکیه) در بیماری ایلز یافت شده است.^{۲۸} این ماده از تومورهای هیپوفیز با منشا یاخته‌های ترشح‌کننده پرولاکتین و هورمون رشد نیز تولید می‌شود. شاید ترشح این هورمون از آدنوم هیپوفیز بدون ارتباط با پرولاکتین، عامل نورگزایی باشد. در ضمن مشخص شده است که قطعه ۱۶kD پرولاکتین، اثر مهاری بر روی VEGF دارد.^{۲۹}

فرضیه دیگر این است که درمان دارویی برای پرولاکتین بالا یعنی بروموکریپتین را که به مدت طولانی توسط بیمار مصرف شده است و مصرف نیز می‌شود، در پیدایش عروق جدید موثر بدانیم. با توجه به این‌که بروموکریپتین باعث آزاد شدن هورمون رشد می‌شود و هورمون رشد در تشدید رتینوپاتی دیابتی نقش شناخته‌شده‌ای دارد و این‌که از عوارض بروموکریپتین، تنگی برگشت‌پذیر عروق ائتهاها در اثر سرما نیز می‌باشد؛^{۱۵} نسبت دادن پیدایش عروق جدید در شبکیه به این دارو، خیلی بعید نیست و شاید در آینده به عنوان یکی از عوارض نادر آن شناخته شود.

به هر حال، با فرض هرکدام از حالات فوق، یعنی ثانویه دانستن پیدایش عروق شبکیه به تومور هیپوفیز (در اثر هورمون پرولاکتین و یا VEGF) و یا مصرف بروموکریپتین، مشکل توجیه علائم عصبی و شنوایی بیمار بیش‌تر جلب توجه می‌کند!

نتیجه‌گیری

هدف، معرفی بیماری با پیدایش عروق جدید در شبکیه (شبیه به بیماری ایلز) و یافته‌های عصبی همراه (شبیه به MS) به علاوه شکایت‌های شنوایی و تعادلی بود. از نکات متمایزکننده

در شبکیه است و خود می‌تواند سرآغازی برای تحقیقات بعدی در این زمینه باشد.

در این بیمار، افزایش پرولاکتین خون در اثر میکروآدنوم هیپوفیز بود که اگر این یافته را تصادفی تلقی نکنیم، به عنوان اولین مورد گزارش شده از همراهی پرولاکتینوما و پیدایش عروق جدید

منابع

- Jampol LM, Ebroon DA, Goldbaum MH. Peripheral proliferative retinopathies: an update on angiogenesis, etiologies, and management. *Surv Ophthalmol* 1994;38:519-540.
- Gutierrez JH, Murphy RP. Eales' disease. In: Tasman W, eds. Duane's ophthalmology. Hagerstown: Lippincott Williams and Wilkins; 2001: Vol. 3, Chap. 16.
- Gieser SC, Murphy RP. Eales' disease. In: Tasman W, eds. Principles and practice of ophthalmology. 1st ed. Pennsylvania: WB Saunders; 1994:791-795.
- Biswas J. Eales' disease: an update. *Surv Ophthalmol* 2002;47:197-214
- Sherman J. Retinal periphlebitis in multiple sclerosis. *J Am Optom Assoc* 1993;64:475-478.
- Singhal BS. Eales' disease with neurological involvement: part 1. clinical features in 9 patients. *J Neurol Sci* 1976;27:313-321.
- Misra UK. Stroke- a rare presentation of Eales' disease: a case report. *Angiology* 1996;47:73-76.
- Antiguedad A. Eales' disease involving central nervous system white matter. *Neurologia* 1994;9:307-310.
- Pandey RS. Mania in a case of Eales' disease. *Br J Psychiatry* 1988;153:129-130.
- Kamaravelu S. Eales' disease with neurological manifestations. *J Assoc Physicians India* 2002;50:596-598.
- Alfieri G. Unusual association of Eales' disease with neurologic deficit. *Ital J Neurol Sci* 1984;5:461-462.
- Masson C. Eales' disease with neurologic disorders. *Rev Neurol (Paris)* 1988;144:817-819.
- Opala J. Eales' disease with multiple sclerosis: case report. *Neurol Neurochir Pol* 1988;22:340-342.
- Rodier G. Eales' disease with neurologic manifestation. *Press Med* 1999;28:1692-1694.
- Medsafe, Health Professionals data sheet. www.medsafe.govt.nz/Profs/Datasheet/a/Apobromocriptinetab.html. Visited on: 25 May 2003.
- Soyeux A. Pituitary prolactin adenoma and pigmentary retinopathy. *Bull Soc Ophthalmol* 1983;83:1165-1167.
- Understanding angiogenesis in the eye. www.angio.org/providers/ophthalmology/understanding_ophthalmology.html. Visited on: 25 May 2003.
- Corbacho AM. Roles of prolactin and related members of the prolactin / growth hormone/ placenta lactogen family in angiogenesis. *J Endocrinol* 2002;173:219-238.
- Struman I. Opposing actions of intact and N-terminal fragments of the human prolactin/ growth hormone family members on angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:1246-1251.
- Mucha S. Effects of pentosan polysulfate sodium on the estrogen-induced pituitary prolactinoma in Fischer 344 rats. *Oncol Rep* 2002;9:1385-1389.
- Stepien H. Inhibitory effects of fumagillin and its analogue TNP-470 on the function, morphology and angiogenesis of an oestrogen-induced prolactinoma in Fischer 344 rats. *J Endocrinol* 1996;150:99-106.
- Martini JF. The antiangiogenic factor 16K PRL induces programmed cell death in endothelial cells by caspase activation. *Mol Endocrinol* 2000;14:1536-1549.
- Duenas Z. Inhibition of rat corneal angiogenesis by 16-kDa prolactin and by endogenous prolactin-like molecules. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2498-2505.
- Ochoa A. Expression of prolactin gene and secretion of prolactin by rat retinal capillary endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:1639-1645.
- Duenas Z. Inhibition of rat corneal angiogenesis by 16-kDa prolactin and by endogenous prolactin-like molecules. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2498-2505.
- Clapp C. The prolactin gene is expressed in the hypothalamic-neurohypophyseal system and the protein is processed into a 14-kDa fragment with activity like 16-kDa prolactin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:10384-10388.
- Clapp C. The 16-kilodalton N-terminal fragment of human prolactin is a potent inhibitor of angiogenesis. *Endocrinology* 1993;133:1292-1299.
- Perentes Y. Massive vascular endothelium growth factor (VEGF) expression in Eales' disease. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2002;219:311-314.
- D'Angelo G. 16K human prolactin inhibits vascular endothelial growth factor-induced activation of Ras in capillary endothelial cells. *Mol Endocrinol* 1999;13:692-704.