



Análise das características da Acromegalia

An analysis of the characteristics of Acromegaly

Análisis de las características de la Acromegalia

Victor de Oliveira Rodrigues¹, Vinícius Escobar David¹, Emílio Conceição de Siqueira¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar as características da Acromegalia. **Revisão Bibliográfica:** A acromegalia é uma doença endócrina rara associada a níveis elevados de hormônio do crescimento e fator semelhante à insulina I. A acromegalia é uma doença rara com incidência anual de quatro por milhão. A idade média ao diagnóstico varia de 40 a 50 anos e a doença é tipicamente diagnosticada com um atraso de 5 a 10 anos e, se não tratada, está associada a morbidade significativa e aumento da mortalidade. **Considerações finais:** A acromegalia é uma doença endócrina cujos principais sintomas são aumento das mãos e pés, alterações na aparência facial e dores de cabeça, além de ser acompanhada comorbidades como diabetes, doenças cardiovasculares, distúrbios respiratórios e incremento da incidência de neoplasias. Seu tratamento objetiva o controle dos marcadores bioquímicos da atividade da doença, GH e IGF-I, além da redução dos sintomas e das comorbidades e é feito principalmente através de cirurgia além da administração de ligantes dos receptores da somatostatina, agonistas da dopamina e antagonistas dos receptores de GH.

Palavras-chave: Acromegalia, Endocrinologia, Adenoma Hipofisário Secretor de Hormônio do Crescimento.

ABSTRACT

Objective: To analyze the characteristics of acromegaly. **Bibliographic Review:** Acromegaly is a rare endocrine disease associated with high levels of growth hormone and insulin-like factor I. Acromegaly is a rare disease with an annual incidence of four per million. The average age at diagnosis ranges from 40 to 50 years and the disease is typically diagnosed with a delay of 5 to 10 years and, if left untreated, is associated with significant morbidity and increased mortality. **Final considerations:** Acromegaly is an endocrine disease whose main symptoms are enlarged hands and feet, changes in facial appearance and headaches, in addition to being accompanied by comorbidities such as diabetes, cardiovascular diseases, respiratory disorders and increased incidence of neoplasms. Its treatment aims at controlling the biochemical markers of disease activity, GH and IGF-I, in addition to reducing symptoms and comorbidities and is mainly done through surgery in addition to the administration of somatostatin receptor ligands, dopamine agonists and GH receptors.

Keywords: Acromegaly, Endocrinology, Growth Hormone Secreting Pituitary Adenoma.

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras - RJ.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características de la Acromegalia. **Revisión bibliográfica:** La acromegalia es una enfermedad endocrina rara asociada a niveles elevados de hormona de crecimiento y factor I similar a la insulina. La acromegalia es una enfermedad rara con una incidencia anual de cuatro por millón. La edad promedio en el momento del diagnóstico oscila entre los 40 y los 50 años y la enfermedad suele diagnosticarse con un retraso de 5 a 10 años y, si no se trata, se asocia con una morbilidad significativa y un aumento de la mortalidad. **Consideraciones finales:** La acromegalia es una enfermedad endocrina cuyos síntomas principales son agrandamiento de manos y pies, cambios en la apariencia facial y dolores de cabeza, además de acompañarse de comorbilidades como diabetes, enfermedades cardiovasculares, trastornos respiratorios y aumento de la incidencia de neoplasias. Su tratamiento tiene como objetivo el control de los marcadores bioquímicos de actividad de la enfermedad, GH e IGF-I, además de reducir los síntomas y comorbilidades y se realiza principalmente mediante cirugía además de la administración de ligandos del receptor de somatostatina, agonistas dopaminérgicos y receptores de GH.

Palabras clave: Acromegalia, Endocrinología, Adenoma hipofisario secretor de hormona de crecimiento.

INTRODUÇÃO

A acromegalia é uma doença crônica causada principalmente por um adenoma hipofisário secretor de hormônio do crescimento (GH). A secreção excessiva de GH e IGF-I antes do fechamento da linha epifisária resulta em gigantismo com aumentos acentuados na altura, enquanto o aumento da secreção desses hormônios pós-fechamento resulta em acromegalia (BOLANOWSKI M, et al., 2020; YAMAMOTO M e TAKAHASHI Y, 2022).

De acordo com estudos recentes, a acromegalia é relativamente rara, existem entre 14 e 85 casos de acromegalia por milhão de pessoas em todo o mundo, e a incidência é de aproximadamente 1 a 11 casos por milhão por ano em todo o mundo. A secreção excessiva de GH e fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-I) na acromegalia promove o supercrescimento dos tecidos, alterações na aparência, distúrbios musculoesqueléticos e complicações metabólicas, que resultam em má qualidade de vida, aumento da mortalidade e diminuição da longevidade quando a doença não é adequadamente tratada e controlada (BOLANOWSKI M, et al., 2020; YAMAMOTO M e TAKAHASHI Y, 2022; LEONART LP, et al., 2018).

A acromegalia é mais comumente causada por um adenoma somatotrófico secretor de GH da hipófise anterior. A mutação mais comumente associada envolve a ativação da subunidade alfa do gene da proteína estimuladora do nucleotídeo guanina. Outras causas de excesso primário de GH incluem adenomas hipofisários que secretam múltiplos hormônios e carcinomas de células GH. As síndromes familiares importantes a serem conhecidas associadas à acromegalia incluem neoplasia endócrina múltipla tipo 1, acromegalia familiar, síndrome de McCune-Albright e complexo de Carney. O excesso de GH também pode ser ectópico e produzido por outros tumores, como linfoma e tumores de células das ilhotas pancreáticas. O excesso de GH também pode ser iatrogênico, resultante da administração excessiva de GH (ROLLA M, et al., 2021).

A acromegalia geralmente é um distúrbio de progressão lenta, com início geralmente na terceira ou quarta década de vida. Os sintomas de acromegalia relatados com mais frequência incluem aumento das mãos e pés, alterações na aparência facial, dores de cabeça, letargia, hiperidrose, parestesia, disfunção sexual, distúrbios visuais, problemas neurológicos e reumatológicos. Além das características somáticas clássicas, a acromegalia é complicada por um risco aumentado de diabetes mellitus, hipertensão, artropatia, osteoporose, fraturas vertebrais, apneia obstrutiva do sono, cardiomiopatia e pólipos colônicos. É importante ressaltar que a acromegalia está associada a um aumento da taxa de mortalidade relacionada predominantemente a um excesso de doenças respiratórias e cardiovasculares, além de neoplasias (KYRIAKAKIS N, et al., 2020).

Infelizmente, a maioria dos pacientes já apresenta características de doença avançada na apresentação devido a um atraso no diagnóstico desde o início dos primeiros sintomas em até 8 a 10 anos, pois a doença tem início sem sintomas que vão aparecendo a piorando progressivamente (GIUSTINA A, et al., 2020). Apesar de ser uma doença rara, é essencial o conhecimento acerca da acromegalia a fim de diminuir o tempo para o diagnóstico e propiciar um tratamento e acompanhamentos adequados o que diminui as comorbidades cardiovasculares, pulmonares e neoplásicas. O objetivo do estudo foi analisar as características da Acromegalia.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Definição e epidemiologia

A acromegalia é uma doença endócrina rara associada a níveis elevados de hormônio do crescimento e fator semelhante à insulina I. A hipersecreção de GH e IGF-I leva ao aumento da proliferação e diferenciação celular, seguida de remodelação de tecidos, aumento de órgãos (organomegalia) e distúrbios do metabolismo (ARLIEN-SOBORG MC, et al., 2018; BOLANOWSKI M, et al., 2020). A acromegalia é uma doença rara com incidência anual de quatro por milhão. A idade média ao diagnóstico varia de 40 a 50 anos e a doença é tipicamente diagnosticada com um atraso de 5 a 10 anos e, se não tratada, está associada a morbidade significativa e aumento da mortalidade (ARLIEN-SOBORG MC, et al., 2018; ZAHRR e FLESERIU M, 2018; ROLLA M, et al., 2021).

Mais de 95% dos casos acromegálicos são secundários a um adenoma hipofisário: somatotróficos ou células produtoras de GH. Os adenomas somatotróficos densamente granulados monohormonais são o tipo mais comum de tumores hipofisários secretores de GH. Eles representam de 30 a 40% dos tumores e, embora tendam a levar a níveis mais altos de GH, geralmente são tumores de crescimento lento, em pacientes mais velhos com doença leve. Em <5% dos casos, a acromegalia está relacionada a tumores hipotalâmicos ou neuroendócrinos, que secretam o hormônio liberador de GH, levando ao excesso de GH. Tumores periféricos secretores de GH são extremamente raros (ZAHRR e FLESERIU M, 2018).

Diagnóstico e acompanhamento

A triagem de acromegalia é apropriada em pacientes que apresentam características fenotípicas típicas, mas também pode ser considerada naqueles pacientes com múltiplos distúrbios comumente associados à acromegalia, como apneia do sono, hipertensão, diabetes tipo 2 não controlada, artropatia debilitante e síndrome do túnel do carpo. No entanto, a triagem não é recomendada em pacientes com apneia do sono isolada, diabetes tipo 2 ou hipertensão devido à relativa raridade da síndrome (AKIROV A, et al., 2021).

A triagem é bioquímica. O IGF-1 é usado porque não varia com os padrões de sono, exercícios ou ao longo do dia, como o GH. O aumento do nível de IGF-1 confirma o excesso de GH, e a imagem deve ser feita a seguir para localizar a fonte. Se o IGF-1 estiver normal, a acromegalia pode ser essencialmente descartada neste ponto. Se o teste for duvidoso, um teste de supressão de GH deve ser realizado. 75g de glicose são administrados ao paciente por via oral, e os níveis de GH são medidos antes e 2 horas após a carga de glicose. O diagnóstico de acromegalia é confirmado se a concentração de GH for >1ng/mL após a sobrecarga de glucose (ARLIEN-SOBORG MC, et al., 2018).

A avaliação da atividade da doença é realizada pela medição dos níveis aleatórios matinais de GH e IGF-I; nadir de GH durante um teste oral de tolerância à glicose (OGTT); ou nível médio de GH durante uma curva diária. Este último é geralmente realizado medindo os níveis de GH a cada 30 minutos durante um período de duas ou três horas. O OGTT é usado principalmente para o diagnóstico de acromegalia e não para o monitoramento da doença. A medição dos níveis matinais aleatórios de IGF-I e GH e a média da curva diurna de GH são usadas para monitorar a atividade da doença a longo prazo (KYRIAKAKIS N, et al., 2020; ELBAUM M, et al., 2019).

Quadro clínico

O aspecto mais característico e que costuma precipitar o diagnóstico é uma alteração na aparência como consequência de alterações nos tecidos moles e nos ossos. As alterações comuns incluem

engrossamento das características faciais, alargamento do nariz, espessamento dos lábios, macroglossia e proeminência das cristas supraorbitárias. Há alargamento das mãos, resultando em sua aparência característica de "pá" além de que os pacientes descrevem alianças de casamento que não cabem mais em seus dedos. Mudanças semelhantes ocorrem nos pés, que se tornam mais largos com o aumento do tamanho do sapato (AKIROV A, et al., 2021).

O alongamento da mandíbula resulta em prognatismo que contribui para má oclusão dentária, separação interdental e dor na articulação temporomandibular. A voz do paciente pode engrossar. Suas articulações frequentemente doem. A apneia obstrutiva do sono afeta até 70% dos pacientes acromegálicos. A acromegalia também tem efeitos fisiológicos sistêmicos de longo alcance. A artropatia articular periférica é comum. Em até 50% dos pacientes, a cifose torácica pode ocorrer secundária à remodelação óssea acromegálica. A síndrome do túnel do carpo é um sintoma comum, e os pacientes podem descrever história prévia de cirurgia de liberação do túnel do carpo anos antes de uma investigação endocrinológica (BRAY DP, et al., 2022; AKIROV A, et al., 2021).

As manifestações cardiovasculares da acromegalia incluem hipertensão, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca congestiva e doença valvular. A doença cardiovascular é a primeira causa de mortalidade em pacientes com acromegalia. Níveis elevados de GH podem precipitar uma síndrome metabólica que inclui resistência à insulina, trigliceridemia, obesidade e diabetes (AL DAHMANI K, et al., 2020).

Quadro clínico de acordo com o sexo

Devido ao início insidioso da doença, é comum um atraso diagnóstico de 5 a 10 anos, embora esse período esteja diminuindo. Um estudo demonstrou nenhuma associação entre sexo e atraso no diagnóstico foi relatada, no entanto, de acordo com uma meta-análise recente, pacientes do sexo feminino com acromegalia são mais velhas no momento do diagnóstico e também apresentam um atraso maior no diagnóstico. Isso pode estar relacionado a diferenças específicas de sexo na apresentação clínica, onde os sintomas mais comuns que levam ao diagnóstico inicial de acromegalia são alterações de crescimento e dores de cabeça (DAL J, et al., 2022; FLESERIU M, et al., 2021). Os homens parecem propensos a alterações físicas clássicas, como prognatismo e crescimento de mãos e pés, enquanto as mulheres são mais propensas a apresentar sintomas como cefaléia e dores musculoesqueléticas. Além disso, sintomas como sudorese e amenorréia poderiam ser interpretados como menopausa em pacientes do sexo feminino, o que poderia atrasar o diagnóstico (DAL J, et al., 2022).

Uma diferença específica do sexo na relação entre GH e IGF-1 em pacientes com acromegalia ativa, ou seja, uma menor concentração de IGF-1 em pacientes do sexo feminino é bem conhecida. O tamanho do adenoma foi maior nas mulheres, além de terem mais invasão do seio cavernoso. Os baixos níveis de IGF-1 em pacientes do sexo feminino foram atribuídos a um efeito supressor do estrogênio circulante na produção hepática de IGF-1, embora possam existir mecanismos subjacentes adicionais. As mulheres em idade reprodutiva também podem apresentar distúrbios do ciclo menstrual que coincidem com o início inicial dos sintomas de acromegalia (BOLANOWSKI M, et al., 2022; DAL J, et al., 2022; FLESERIU M, et al., 2021).

Distúrbios da glicose em pacientes com acromegalia

A acromegalia é uma doença lentamente progressiva causada por um excesso crônico do GH e, conseqüentemente, pelo aumento do IGF-1 circulante. O excesso de GH afeta a sensibilidade à insulina e a gliconeogênese e pode alterar a função das células β pancreáticas, levando a um desarranjo do metabolismo da glicose em uma porcentagem considerável de pacientes com acromegalia (FERRAÙ F, et al., 2018; OTANI D, et al., 2021).

De fato, tolerância diminuída à glicose (IGT) ou diabetes mellitus (DM) são considerados uma manifestação frequente e, em muitos casos, precoce da acromegalia. A prevalência de IGT varia de 6 a 45%, enquanto o DM tem sido relatado em 16 a 56% dos pacientes com acromegalia. O excesso crônico de GH induz a hiperglicemia por aumentar a produção endógena de glicose e diminuir a disposição periférica de glicose no músculo (FERRAÙ F, et al., 2018). Anormalidades lipídicas, em particular elevação dos triglicérides séricos, níveis reduzidos de HDL, aumento de pequenas partículas densas de LDL e aumento

da lipoproteína-a (Lp(a)) podem ser uma característica concomitante da resistência à insulina e são observadas em um terço dos casos (WANI AA, 2020).

Distúrbios cardiovasculares e respiratórios na acromegalia

A acromegalia é uma doença crônica associada a complicações graves e comorbidades que podem persistir apesar do controle bioquímico da doença. A gravidade dessas complicações está correlacionada com atraso diagnóstico e presença de acromegalia ativa. Entre todas as complicações, os distúrbios cardiovasculares respondem por mais de dois terços das morbidades e por mais de 60% da mortalidade (BOLANOWSKI M, et al., 2022; KHAN SA, et al., 2021; RUCHALA M e WOLINSKI K, 2019; YANG H, et al., 2021). A duração da hipersecreção de GH, idade e índice de massa corporal (IMC) são fatores determinantes para anormalidades cardiovasculares. Além disso, a hipertensão arterial está presente na maioria dos pacientes, principalmente em mulheres, sendo caracterizada por elevação da pressão arterial diastólica (BOLANOWSKI M, et al., 2020; YANG H, et al., 2021).

Dentre os distúrbios cardiovasculares, estudos relatam cardiomiopatias, cardiopatias isquêmicas, hipertensão arterial sistêmica, distúrbios do ritmo e lesões valvulares em diversas frequências. As principais características da cardiomiopatia acromegálica são hipertrofia concêntrica ventricular e função diastólica prejudicada. Distúrbios respiratórios na forma de apneia obstrutiva do sono e insuficiência respiratória podem levar a morbidades nesses pacientes (KHAN SA, et al., 2021; YANG H, et al., 2021). Os distúrbios do trato respiratório respondem por cerca de 25% das mortes em pacientes acromegálicos (RUCHALA M e WOLINSKI K, 2019).

Acromegalia e neoplasias

Dado que níveis elevados de IGF1 inibem a apoptose e promovem a proliferação celular em muitos tecidos, é biologicamente plausível considerar os pacientes acromegálicos com maior risco de câncer. O papel do GH e, em particular, do IGF1 na promoção e desenvolvimento do câncer está bem estabelecido em modelos pré-clínicos, e estudos populacionais detectaram uma associação entre os níveis de IGF1 e o risco de câncer, como colorretal, tireóide, mama e próstata (RUCHALA M e WOLINSKI K, 2019; TERZOLO M, et al., 2020; DANILOWICZ K, et al., 2020).

Tratamento

O tratamento visa (a) reduzir ou estabilizar minimamente o volume do tumor, preservando a função do hormônio hipofisário; (b) controlar o excesso de secreção de GH e IGF-I para obter um nível de GH < 1,0 µg/L e um nível normal de IGF-I relacionado à idade, que demonstrou restaurar a mortalidade para o esperado da população em geral; (c) melhora dos sinais e sintomas dos pacientes; e (d) prevenção da ocorrência e/ou progressão de complicações sistêmicas relacionadas ao excesso de GH em longo prazo. A maioria das modalidades de tratamento empregadas aborda vários desses objetivos individuais. O controle dos marcadores bioquímicos da atividade da doença, GH e IGF-I, leva à redução da mortalidade, sintomas e muitas das complicações reconhecidas (KYRIAKAKIS N, et al., 2020). Uma abordagem terapêutica multimodal compreendendo neurocirurgia, terapia médica e radioterapia é muitas vezes necessária para atingir esses objetivos. Portanto, uma abordagem de equipe multidisciplinar é recomendada para o manejo eficaz da acromegalia e suas comorbidades para personalizar o tratamento e acompanhamento e otimizar os resultados (GIUSTINA A, et al., 2020).

Várias opções modernas de tratamento estão disponíveis para pacientes com adenomas hipofisários secretores de GH; no entanto, a primeira linha de terapia continua sendo a remoção cirúrgica do tumor. Isso ocorre porque o tratamento médico da acromegalia é proibitivamente demorado e caro, exigindo terapia ao longo da vida com análogos da somatostatina, agonistas da dopamina ou antagonistas dos receptores de GH. A cirurgia oferece a possibilidade de remissão em grande parte dos pacientes, porém o tamanho do tumor e a capacidade de invasão são importantes determinantes dos resultados cirúrgicos, que geralmente são melhores em tumores menores e não invasivos. Mesmo em tumores invasivos onde a ressecção total bruta (GTR) não é possível, a redução primária pode melhorar a resposta da doença residual à terapia adjuvante pós-operatória (SARKAR S e CHACKO AG, 2021). O tratamento medicamentoso desempenha

um papel importante na acromegalia como terapia adjuvante, já que a cura cirúrgica é alcançada em uma fração dos pacientes, ou como terapia primária, já que poucos pacientes apresentam contraindicações clínicas ou se recusam a se submeter à cirurgia. Atualmente, existem três classes disponíveis para o tratamento da acromegalia: ligantes dos receptores da somatostatina (SRLs), agonistas da dopamina e antagonistas dos receptores de GH (MAIA B, et al., 2020; HEIDARPOUR M, et al., 2019).

Os ligantes dos receptores da somatostatina são a terapia mais prescrita e existem três diferentes drogas disponíveis nesta classe, divididas em duas gerações: SRLs de primeira geração (fg-SRLs), representados pela liberação de longa duração de octreotida (OCT-LAR) e autogel de lanreotida, que são considerados terapia de primeira linha; e o SRL de segunda geração, representado pelo pasireotida (PAS). Ambos os fg-SRLs, na vida real, parecem ser igualmente eficazes no controle dos níveis de GH e IGF-I em aproximadamente 30-40% dos pacientes. A pasireotida demonstrou fornecer eficácia clínica superior aos fg-SRLs em pacientes virgens de tratamento e naqueles inadequadamente controlados com fg-SRLs (HEIDARPOUR M, et al., 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A acromegalia é uma doença endócrina cujos principais sintomas são aumento das mãos e pés, alterações na aparência facial e dores de cabeça, além de ser acompanhada comorbidades como diabetes, doenças cardiovasculares, distúrbios respiratórios e incremento da incidência de neoplasias. Seu tratamento objetiva o controle dos marcadores bioquímicos da atividade da doença, GH e IGF-I, além da redução dos sintomas e das comorbidades e é feito principalmente através de cirurgia além da administração de ligantes dos receptores da somatostatina, agonistas da dopamina e antagonistas dos receptores de GH.

REFERÊNCIAS

1. AKIROV A, et al. The Biochemical Diagnosis of Acromegaly. *J Clin Med*, 2021; 10(5): 1147.
2. AL DAHMANI K, et al. Clinical Presentation, Treatment, and Outcome of Acromegaly in the United Arab Emirates. *Oman Med J*, 2020; 35(5): e172.
3. ARLIEN-SOBORG MC, et al. Acromegaly. *Ugeskr Laeger*, 2018; 180(49): V09170637.
4. BOLANOWSKI M, et al. Editorial: Health-Related Complications of Acromegaly. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020; 11: 496.
5. BOLANOWSKI M, et al. Acromegaly: Clinical Care in Central and Eastern Europe, Israel, and Kazakhstan. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022; 13: 816426.
6. BRAY DP, et al. Surgery for acromegaly: Indications and goals. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022; 13: 924589.
7. DAL J, et al. Sex differences in acromegaly. *Pol Arch Intern Med*, 2022; 132(6): 16270.
8. DANILOWICZ K, et al. Acromegaly and thyroid cancer: analysis of evolution in a series of patients. *Clin Diabetes Endocrinol*, 2020; 6(1): 24.
9. ELBAUM M, et al. The real costs of acromegaly: analysis of different therapies. *Endokrynol Pol*, 2019; 70(1): 74-85.
10. FERRAÙ F, et al. Diabetes Secondary to Acromegaly: Physiopathology, Clinical Features and Effects of Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018; 9: 358.
11. FLESERIU M, et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary*, 2021; 24(1): 1-13.
12. GANOKROJ P, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes in acromegaly, a retrospective single-center case series from Thailand. *Pan Afr Med J*, 2021; 40: 31.
13. HEIDARPOUR M, et al. Effects of somatostatin analog treatment on cardiovascular parameters in patients with acromegaly: A systematic review. *J Res Med Sci*, 2019; 24: 29.
14. GIUSTINA A, et al. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Rev Endocr Metab Disord*, 2020; 21(4): 667-678.

15. KHAN SA, et al. Prevalence of Comorbidities among Patients with Acromegaly. *Pak J Med Sci*, 2021; 37(7): 1758-1761.
16. KYRIAKAKIS N, et al. Management of persistent acromegaly following primary therapy: The current landscape in the UK. *Endocrinol Diabetes Metab*, 2020; 3(3): e00158.
17. LEONART LP, et al. Medical Treatments for Acromegaly: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Value Health*, 2018; 21(7): 874-880.
18. MAIA B, et al. Novel therapies for acromegaly. *Endocr Connect*, 2020; 9(12): 274-285.
19. OTANI D, et al. Acromegaly accompanied by diabetes mellitus and polycystic kidney disease. *Endocr J*, 2021; 68(1): 103-110.
20. ROLLA M, et al. Complications and Comorbidities of Acromegaly-Retrospective Study in Polish Center. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021;12: 642131.
21. RUCHALA M e WOLINSKI K. Health-Related Complications of Acromegaly-Risk of Malignant Neoplasms. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019; 10: 268.
22. SARKAR S e CHACKO AG. Surgery for Acromegaly. *Neurol India*, 2020; 68: 44-51.
23. TERZOLO M, et al. Thyroid and colorectal cancer screening in acromegaly patients: should it be different from that in the general population? *Eur J Endocrinol*, 2020; 183(4): 1-13.
24. WANI AA. Acromegaly and Diabetes - A Hand in Glove Combination. *Neurol India*, 2020; 68(5): 1259-1260.
25. YAMAMOTO M e TAKAHASHI Y. Genetic and Epigenetic Pathogenesis of Acromegaly. *Cancers (Basel)*, 2022; 14(16): 3861.
26. YANG H, et al. Advances in Research on the Cardiovascular Complications of Acromegaly. *Front Oncol*, 2021; 11: 640999.
27. ZAHR R e FLESERIU M. Updates in Diagnosis and Treatment of Acromegaly. *Eur Endocrinol*, 2018; 14(2): 57-61.