



# AKROMEĞALİDE EKLEM TUTULUMU

**EGE SİNAN TORUN**

10.5281/zenodo.14644984

# **Akromegalide Eklem Tutulumu**

**Ege Sinan Torun**

**İmtiyaz Sahibi**

Platanus Publishing®

**Genel Yayın Yönetmeni**

Arzu Betül ÇUHACIOĞLU

**Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya**

Platanus Yayın Grubu

**Birinci Basım**

Aralık, 2024

**Yayımcı Sertifika No**

45813

**Matbaa Sertifika No**

47381

**ISBN**

978-625-6008-19-2

**©copyright**

Bu kitabın yayım hakkı Platanus Publishing'e aittir.

Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin alınmadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

**Adres:** Natoyolu Cad. Fahri Korutürk Mah. 157/B,

06480, Mamak, Ankara, Türkiye.

Telefon: +90 312 390 1 118

web: [www.platanuskita.com](http://www.platanuskita.com)

e-mail: [platanuskita@gmail.com](mailto:platanuskita@gmail.com)



**PLATANUS PUBLISHING®**

## İÇİNDEKİLER

|                              |    |
|------------------------------|----|
| Giriş.....                   | 5  |
| Patofizyolojik Süreç.....    | 6  |
| Risk Faktörleri .....        | 8  |
| Klinik Bulgular .....        | 10 |
| Aksiyel Tutulumlar .....     | 16 |
| Direkt Grafi Bulguları ..... | 17 |
| Tedavi.....                  | 21 |
| Prognoz .....                | 26 |
| Kaynaklar .....              | 28 |



## Giriş

Akromegali, iskelet matürasyonu sağlanmış bireylerde büyüme hormonu salgılayan hipofiz adenomunun neden olduğu kronik ve progresif bir hastalıktır, artmış büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (İGF-1) konsantrasyonlarına yol açar (1, 2). Akromegali sinsi seyirli bir hastalıktır ve çok çeşitli komorbiditelerle ilişkilidir (3).

Akromegalide artropati gelişebildiği Pierre Marie'nin hastalığın klasik özelliklerini tarif ettiği 1886 yılından beri bilinmektedir (4). Artropati akromegali hastalarının tanı döneminde en sık şikayetçi olduğu semptomlardandır ve bu hastalarda morbidite ve yetersizliğin en sık ve en ağır sebeplerinden birisidir (5). Hastalığı uzun dönem biyokimyasal olarak kontrol altında olan akromegali hastalarında bile artropati riski genel popülasyona göre 4-12 kat daha yüksektir ve yaşam kalitesini anlamlı düzeyde bozmaktadır (1).

## **Patofizyolojik Sürec**

Akromegaliye bağlı aksiyel ve periferik artropati genellikle noninflamatuardır ve hastaların yaklaşık %70'inde görölmektedir (6). Akromegalik artropati ile primer osteoartrit arasında benzerlikler mevcuttur, bu yüzden akromegali hastalarında artropati genellikle dejeneratif bir eklem hastalığı olarak kabul edilmektedir. Akromegali hastalarında eklem yakınmalarının yaygınlığı ve şiddetiyle direkt grafide görölen çok yüksek düzeydeki radyografik osteoartrit prevalansı arasında uyumsuzluk vardır (1).

Ağırlıklı olarak aktif hastalarda yapılan eski çalışmalar akromegalik artropati patogenezinde iki faz olduğu hipotezini ortaya koymuştur. Birinci aşamada artmış GH ve IGF-1 düzeyleri kıkırdak hipertrofisi ve periartiküler ligamentlerde laksiteye neden olarak hareket aralığının kısıtlanmasına neden olur. Artiküler kıkırdağın proliferasyonu, intraartiküler yumuşak dokuların (sinovyum, ligamentler, yağ yastıkları) genişlemesi ve eklem kenarlarındaki periosteal büyümenin

kombinasyonu sonucu direkt grafide eklem aralığı genişler, periartiküler yumuşak doku hipertrofisi görülür. Bu erken aşamanın yeterli tedavi sonucu en azından kısmen geri dönüşlü olduğu düşünülmektedir (1, 2).

Ancak GH fazlalığı devam edince hastalık dejeneratif eklem hastalığının özelliklerini gösterir, eklem mimarisinde daha ileri düzey bir bozulma, tekrarlayan eklem içi travmalara ve abartılı tamir reaksiyonlarına neden olur; bununla beraber skar, kist ve osteofit oluşumu meydana gelir (1, 4). Bu geç aşamada değişiklikler büyüme hormonundan bağımsız ve geri dönüşsüz hale gelir ve akromegali tedavisi eklem semptomları üzerinde yalnızca sınırlı bir etki gösterir. Akromegaliye bağlı eklem hastalığının özgün bir özelliği kıkırdak hipertrofisiyle beraber ciddi osteofit artışıdır, bu yönüyle primer osteoartritte görülen kıkırdak kaybından farklılık gösterir (1).

## **Risk Faktörleri**

Akromegalik artropati kadın cinsiyet, ileri tanı yaşı ve yüksek vücut kitle indeksi gibi primer osteoartritle de ilişkisi iyi bilinen risk faktörleriyle ilişkilidir. Ayrıca aktif hastalık süresi, hastalık şiddeti, tedavi öncesi GH ve İGF-1 düzeyleri gibi akromegaliye özgü risk faktörleriyle de ilişkili olabilir. Bazı çalışmalar öngörücü faktörler olabileceğini göstermiştir. Layton ve arkadaşları akromegalik artropatinin prevalansı ve ciddiyetinin kontrolsüz hastalık süresi arttıkça kötüleştiğini ortaya koymuştur. Dons ve arkadaşları başlangıçta daha yüksek GH düzeyinin artropati üzerinde öngörücü etkisi olduğunu ortaya koymuştur. Diğer bir çalışma İGF-1 düzeyleri tanı anında yüksek olan hastalarda artropati riskinin arttığını göstermiştir. Buna karşın başka çalışmalar tedavi öncesi İGF-1 düzeyleriyle artropati arasında ilişki olduğunu gösterememiştir. Sonuçlardaki uyumsuzluklar çalışma tasarımlarının farklılığı, hasta popülasyonlarının heterojenliği, remisyon süresi ve osteoartrit

skorlama yöntemlerinin farklılığıyla ilişkili olabilir (1).

## **Klinik Bulgular**

Akromegali hastalarındaki eklem yakınmalarının tamamı doğrudan büyüme hormonunun aşırı salgılanmasıyla ilişkili olmayabilir, bu hastalarda dejeneratif değişiklikler veya hormon salgısıyla ilgili olmayan semptomlar da görülebilir. (7):

### **Periferik Eklem Tutulumları**

Akromegalinin tipik klinik tablosu ortaya çıkmadan önce bazı hastalar romatoloji polikliniklerine müphem eklem ağrıları ve eklemlerde sabah katılığı gibi inflamatuvar artrit ile karışabilecek belirtilerle başvururlar. Bu ağrıların nedeni kıkırdak dokudaki orantısız genişlemedir- bu durum eklemlerde sertliğe neden olur. Zaman içinde eklem kapsülü genişler, eklemde hipermobilité ve instabilitéye neden olur (8).

Akromegalide periferik eklem tutulumlarına bağı non spesifik artralji, monoartriküler veya poliartiküler artropati ve akromegalik artropati (semptomatik veya asemptomatik olabilir) görülebilir. Nonspesifik artralji genellikle hipofiz adenomunun tedavi edilmesiyle çözülür.

Hipofiz adenomunun tedavisi sonrası izole seronegatif poliartrit vakaları bildirilmiştir (7, 9).

## Akromegalik Artropati

Akromegalik artropati en sık eller, dizler, omuzlar ve kalça eklemlerinde görülür. Mekanik tipte ağrılar olağandır ancak özellikle ellerde ve omuzlarda inflamatuvar artraljiler seyrek değildir. Erken hastalık döneminde eklem hareket açıklığı normaldir, hatta bazı hastalarda hipermobilité nedeniyle artmış bile olabilir. Bazı hastalarda sinovyal hipertrofi belirgindir, bunun sebebi sinovyal hiperplazi değil sinovyumdaki fibröz dokular ve yağ dokusundaki artıştır. Fizik muayenede krepitasyonlara sık olarak rastlanır. Geç hastalık döneminde sekonder osteoartritin sonucu olarak artmış eklem ağrısı ve eklem hareket kısıtlılığı ortaya çıkar. Eklem effüzyonları hastaların %5'inde görülür, sıvının analizi genellikle düşük lökosit sayısı gösterir ancak bazı durumlarda, özellikle lökosit sayısı yükseğe eklem sıvısı kalsiyum pirofosfat dihidrat (CPPD) kristalleri açısından analiz edilmelidir (7, 8).

Akromegalide kalınlaşan kıkırdak dokusu mekanik olarak işlevsizdir, zamanla çatlaklı ve ülserle bir hal alarak eklemlerde

gevşekliğin de kolaylaştırdığı sekonder osteoartrite neden olur (8). Sonuçta kıkırdak dejenerasyonu oluşur ve bu süreç destrüktif osteoartritle sonuçlanır. Artiküler mobilite de çoğalan osteofitler tarafından bozular. Primer osteoartrit ve akromegalik osteoartritin ayırıcı tanısını yapmak zor olabilir. Akromegalik artriti klasik osteoartritten ayıran önemli bir ipucu akromegalik hastalarda eklem krepitasyonu ve hipermobilitésinin ön planda olmasıdır (7, 8).

Periferik akromegalik artropatinin tedaviyle veya tedavisiz progresyonu açısından morfolojik sonlanımlarla ilgili kesin veriler mevcut değildir. Kıkırdak hipertrofisinden daralma ve destrüksiyona gidişteki olaylar dizisini gösteren anekdotal bildiriler vardır. Bir retrospektif çalışma ciddi kıkırdak büyümesi gerçekleştikten sonra artropatinin progresyonunun büyüme hormonu düzeyinden bağımsız olabileceğini ortaya koymuştur. Aksine başka iki retrospektif klinik çalışma hipofiz adenomunun konvansiyonel tedavisinin (cerrahi veya radyoterapi) akromegalik

artropati semptomlarını iyileştirdiğini göstermiştir. Sonucun özellikle omuzlar ve dizler gibi daha büyük eklemler için daha iyi anlaşılması gerekmektedir (7).

Yalnızca bir prospektif çalışma subkutan oktreotid (büyüme hormonunu süprese eden bir ilaç) enjeksiyonunun kıkırdak üzerindeki yapısal etkisini 30 akromegali hastasında omuz, el bileği ve diz kıkırdağında ölçüp 18 sağlıklı kontrolle karşılaştırmıştır. Ultrason kullanılan bu çalışma üç çarpıcı sonuç ortaya koymuştur. Birincisi aktif hastalığı olan hastalarda inaktif hastalığı olanlara göre el bileği ve diz kıkırdağı kalınlığında anlamlı bir artış bulunmuştur. İkincisi omuz, el bileği ve sol diz kıkırdağı kalınlığında 6 aylık oktreotid tedavisi sonrasında anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Üçüncüsü sağlıklı kontrollerle hastalığı 2 yıldır inaktif olan akromegalik hastalar arasında topuk tendon boyutu açısından fark bulunmamıştır, bu durum büyüme hormonu düzeylerinin sürdürülebilir kontrolüyle spesifik artiküler ve periartiküler bölgelerde kısmi-tam düzelmenin mümkün olabileceğini göstermektedir. Bu çalışma cesaret vericidir

ancak bu gözlemleri, ultrasonla kıkırdak kalınlığı ölçümünün doğruluğunu, gözlemcinin kendisindeki ve gözlemciler arasındaki değişkenlikleri teyit edecek ileri değerlendirme çalışmaları gerekmektedir (7).

## **Aksiyel Tutulumlar**

Akromegalide spinal tutulum da sık olarak görülür, klasik olarak kifoz, kronik dorsal ve lomber ağrı, servikal ve lomber bölgelerde sinir kökü kompresyonu ve spinal stenozla ilişkilidir. En çok boyun ve sırt ağrısına neden olur. Akromegalik hastalarda diffüz idiyopatik skeletal hiperostosis (DISH) %20 oranında görülür. Tüm semptomlar spesifik olarak akromegalik değişikliklerle ilişkili değildir. DISH ve akromegali hastaları birçok radyolojik özellik paylaşsa bile büyüme hormonu ve somatomedin gibi baskılanamayan insülin benzeri aktivitenin DISH hastalarında ve kontrollerde benzer düzeyde bulunduğu hatırlanmalıdır. Sık olmasa da spesifik radyolojik değişikliklerin ya da kemik sintigrafisi bozukluklarının eşlik etmediği inflamatuvar tipte spinal ağrı akromegalik hastalarda bildirilmiştir. Yapılacak MR çalışmaları bu klinik patternlerin anlaşılmasını sağlayabilir (7, 8).

## **Direkt Grafi Bulguları**

Akromegalinin doğal seyrinde yumuşak dokulardaki değişiklikler kemiklerdeki değişikliklerden daha önce ortaya çıkar. Periferik sinirlerdeki diffüz genişleme, bilateral karpal tünel sendromu, kübital tünel sendromu ve tetik parmak akromegalinin erken kas-iskelet komplikasyonları arasındadır ve dikkatli radyologlar tarafından fark edilebilirler (10)

Akromegalik artropatide erken dönemlerde periartiküler yumuşak dokularda genişleme ve eklem aralığında genişleme görülebilir (3). İlerleyen dönemler ciddi osteofit artışıyla karakterizedir. Hastaların çoğunda eklem aralığı genişlemiştir, bu özelliğiyle eklem aralığında daralmanın baskın özellik olduğu primer osteoartritten ayrılır. Bu bulgular artmış büyüme hormonunun kemik oluşumunda spesifik olarak görev yaptığını, ayrıca kıkırdak yıkımına karşı koruyucu olabildiğini göstermektedir. Hastaların %10-15'i kadarında radyografik olarak eklem aralığı daralması görülür, bu hasta grubu

eklem semptomları en ağır olan gruptur (1, 3).

Radyolojik olarak karakteristik hatta patognomonik değişiklikler tarif edilmiştir: yumuşak doku ve kıkırdak hipertrofisi, periosteal yeni kemik oluşumu, marjinal ve subligamental yeni kemik üretimi. Entezal bölgelerde kemik proliferasyonu da sık bir bulgudur. Epifizyal (kare şekilli) deformasyon ve büyük osteofitler akromegalinin radyolojik tanısı için iki ipucudur (7, 11).

Hastalık ilerledikçe radyolojik bulgular primer osteoartrite benzeyebilir ama primer osteoartrit gibi dejeneratif hastalıkların genelde etkilemediği metakarpofalangeal eklemler, omuzlar ve dirsekler gibi bölgelerin tutulması yönüyle primer osteoartritten ayırım yapılabilir (11).

Diğer tipik radyolojik bulgular arasında distal ungual tüberositelerde (“tuft”) küreğimsi şekillenme ve sesamoid kemiklerde genişlemedir (12).

Akromegalide vertebraların anterior yüzeylerinde yeni kemik oluşumu

(Erdheim'in spondilozu) ve daha sonraki anteroposterior genişleme, ligamentöz kalsifikasyon, artmış intervertebral disk mesafeleri, özellikle lomber vertebrada posterior sınırlarda “deniz tarağı kabuğu” gibi şekillerin oluşumu (bir veya daha çok vertebral korpustaki posterior yüzeyin, spinal kanaldaki yumuşak doku hipertrofisi ve artmış kemik rezorpsiyonuna bağlı olarak, normal konkavitesinin abartılı hale gelmesi), spondilolistezis ve Bastrup hastalığı (lomber vertebraların spinöz proseslerinin birbirine yakın hale gelmesi sonucu yan yana gelen spinöz proseslerin genişlemesi, düzleşmesi ve reaktif sklerozu), faset eklemlerin hipertrofisi ve paraspinal kasların yağlı infiltrasyonu gibi radyografik bozukluklar ayrıntılı olarak tarif edilmiştir. Bu özellikler sıklıkla dejeneratif spinal süreçlerle ve DISH ile de ilişkilendirilmiştir. İskelet deformiteleri şiddetli olabilir, sonunda göğüs kafesi yapısını ve omurga hizalanmasını etkileyerek dorsal kifoz ve skolyoza neden olabilir (8, 9, 10).

Akromegalide kemiklerin aşırı büyümesi olmasına rağmen kemiklerde yaygın bir osteoporoz görülebilir (11).

## Tedavi

Her ne kadar akromegali hastalarında prevalansları anlamlı olarak daha düşük olsa da inflamatuvar romatizmal hastalıklar da dikkate alınarak öncelikle akromegalik artropati tanısı doğru şekilde konmalıdır. Dejeneratif ve inflamatuvar romatizmal hastalık ayrımı oldukça önemlidir çünkü inflamatuvar hastalıklar medikal tedaviye çarpıcı biçimde daha iyi yanıt verir. İkinci olarak artropatinin yaygınlığı ve radyolojik şiddeti değerlendirilmelidir çünkü bunlar hastalığın prognozunu tahmin etmeyi sağlayabilir. Günümüzde hastalığın aktivitesini takip etmeyi sağlayan GH ve IGF-1 testleri dışında akromegalik artropatinin takibi için duyarlı biyobelirteçler olmadığından eklem sorunlarının klinik seyrine odaklanılması önerilmektedir. Ciddi eklem sorunları varlığında (ciddi radyolojik bozukluklar eşlik etse de etmese de) bir romatolog veya ortopediste konsültasyon yapılarak hastaya özgü tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi sağlanmalıdır. Fizyoterapinin rolü araştırılmamıştır (1).

Özetle tedavi edilmiş ve edilmemiş hastaların büyük bir çoğunluğunun eklem sorunları olduğundan yıllık takiplerde bu açıdan klinik değerlendirme yapılmalıdır. Ciddi eklem sorunları olanlarda daha sonra radyolojik değerlendirme yapılarak tanıya ve tutulumların radyolojik şiddetine odaklanılmalıdır (1).

Akromegalik artropatinin optimal yönetimi bilinmemektedir. Osteoartrit başlamasını engelleyecek veya kür sağlayacak ya da hastalığın sebep olduğu yapısal progresyonu geciktirecek bir tedavi yoktur. Ama akromegalinin eklem komplikasyonlarının yönetiminin temel taşlarından birisi GH'nin aşırı sekresyonunun sıkıca kontrol altına alınmasıdır (1).

Hipofiz adenomunun cerrahi olarak alınmasından sonra artralji ve miyaljiye bağlı ağrılar dahil olmak üzere yaygın ağrıların sıklıkla haftalar içinde düzeldiği hem endokrinologlar hem de hastalar tarafından bildirilmiştir. Cerrahi tedavi, büyüme hormonu düzeylerinin normalleşmesi için yeterli olmazsa, ikinci ya

da üçüncü sırada kullanılan hipofizin ışınlanması tedavisi sonrası semptomlardaki düzelme daha yavaştır. Güncel olarak iki somatostatin analogu ilaç sık kullanılmaktadır: oktreotid ve lanreotid. Oktreotid günlük subkutan enjeksiyonla veya uzun etkili yavaş salınımlı formülasyonla 28 günde bir verilir. Lanreotid 10 günde bir uygulanır. Bu moleküller büyüme hormonu süpresyonunu baskılayarak hipofiz adenomu üzerinde doğrudan etki gösterir. Kullanılacak ajanın seçimi ilacın etkinliği ve tolerabilitesine göre değişir, uzun etkili bileşiklerle hastalara daha iyi bir konfor sağlanabilir. Ancak lanreotid enjeksiyonu sonrası karında rahatsızlık hissi ve steatore gibi yan etkilerin nüks ettiği bildirilmiştir. Büyüme hormonuna modifikasyonlar uygulayan büyüme hormonu antagonisti pegvisomant ise büyüme hormonunun hedefi düzeyinde etki göstererek hormonun etkisini antagonize etmektedir. (1, 7).

Başarılı hipofiz cerrahisi sonrası büyüme hormonunun aşırı salgılanmasının baskılanması sonucu akromegaliye bağlı

ekstremit  artropatisi semptomlarında düzelmeler olduğu, çalışmalar arasında tutarsızlıklar olmakla beraber, bildirilmiştir. Büyüme hormonu analoglarının büyüme hormonu düzeylerinin kontrol edilmesinden bağımsız olarak spesfik bir analjezik etkisi de vardır (7).

Akromegaliye bağlı eklem tutulumunda analjezikler, non steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve/veya eklem içi enjeksiyonlar refrakter belirtileri olan hastalarda kullanılsa da tüm bu tedaviler prospektif çalışmalarla değerlendirilmemiştir. Analjezik ilaçlar ve genel yaşam tarzı  onerilerinin uygulanması  onerilebilir. Osteoartrit tedavisi semptomatik olup amaç ağrıyı kontrol etmek, eklem fonksiyonlarını korumak ya da iyileştirmektir. Tedavi seçenekleri primer osteoartritte kullanılanlardan farklı değildir, parasetamol, NSAİİ'ler lokal steroid enjeksiyonları kullanılabilir, devam eden ciddi eklem sorunlarında eklem replasman cerrahisi uygulanabilir. İleri  alışmalar fizyoterapi gibi spesifik girişimsel tedavilerin bu spesifik sekonder osteoartrit formunda etkili olup olmadığını

değerlendirmelidir. Ayrıca gelecekte yapılan araştırmalarla daha agresif akromegali tedavisinin akromegalik artropatinin nihai sonucunun iyileştirilmesinde etkili olup olmadığı ortaya konmalıdır (1, 7).

Kalça, diz ve omuzların destrüktif artropatileri vaka sunumları ve vaka serilerinde bildirildiği şekilde total artroplastiden fayda görebilir. Sunulan az sayıdaki olguda sonuçlar olumlu olarak görülmektedir. Özellikle omuz eklemi için daha büyük çalışmalar gerekmektedir. Sekonder oosteroartritli hastalara osteotomi yapılması teklif edilmiştir ama bu prosedürün uzun dönem sonuçları şu an için bilinmemektedir (7).

## Prognoz

Yakın zamanda yapılan çalışmalara göre hastalığı uzun dönem biyokimyasal olarak kontrol altında olmasına rağmen hastaların %70'inden fazlasında progresif osteofit artışı ve/veya eklem aralığında daralma mevcuttur. En yüksek radyografik progresyon oranı ileri yaş hastalarda ve daha yüksek GH/İGF-1 aktivitesi olan hastalarda görülmüştür. İlginç bir şekilde eklem hastalığında progresyon oranı somatostatin ile medikal tedavi alan hastalarda cerrahiyle tedavi edilen hastalara göre daha yüksektir. Somatostatin tedavisi sırasında GH salgısı normalleşmediği için, İGF-1 düzeyindeki normalleşmeye rağmen, subklinik düzeyde artmış GH retimi bu hastalardaki artmış progresyon hızını açıklayabilir. Hastaların somatostatin analogu doz artışından veya pegvisomant eklenmesinden fayda görebileceği düşünülebilir. Ancak günümüzde doku düzeyinde GH/İGF-1 aktivitesini ölçmenin zorluğu göz önüne alınmalıdır. İleride yapılacak çalışmalar periferik hastalık kontrolünün duyarlı

biyobelirteçlerinin geliştirilmesine odaklanmalıdır (1).

Osteoartritin klinik seyri açısından ortalamada el ve alt ekstremitte fonksiyonlarının kötüleştiği bildirilse de bireyler arası değişkenlikler yüksek orandadır. Eklem ağrısı zaman içinde stabil kalmıştır. Klinik semptomlardaki değişiklikler takipteki radyografik progresyonla ilişkili değildir, bu uyumsuzluğun primer osteoartrit seyrinde de görüldüğü iyi bilinmektedir (1).

Bu sonuçlardan akromegalik artropatinin yalnızca hastalığın biyokimyasal kontrolüyle durmayan ya da geri dönmeyen ilerleyici bir eklem hastalığı olduğu sonucuna varılmaktadır. GH/İGF-1 aktivitesinin sadece akromegalik artropatinin erken seyrinde değil, ayrıca osteoartritin geç progresyonunda da rol oynayabildiği görülmektedir (1).

## Kaynaklar

- Claessen KM, Mazziotti G, Biermasz NR, Giustina A. Bone and Joint Disorders in Acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2016;103(1):86-95. doi: 10.1159/000375450. Epub 2015 Jan 29. PMID: 25633971.
- Goldman AB. Some miscellaneous joint diseases. *Semin Roentgenol*. 1982 Jan;17(1):60-80. doi: 10.1016/0037-198x(82)90068-2. PMID: 6280323.
- Abreu A, Tovar AP, Castellanos R, Valenzuela A, Giraldo CM, Pinedo AC, Guerrero DP, Barrera CA, Franco HI, Ribeiro-Oliveira A Jr, Vilar L, Jallad RS, Duarte FG, Gadelha M, Boguszewski CL, Abucham J, Naves LA, Musolino NR, de Faria ME, Rossato C, Bronstein MD. Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. *Pituitary*.

2016 Aug;19(4):448-57. doi:  
10.1007/s11102-016-0725-2.  
PMID: 27279011; PMCID:  
PMC4935749.

Killinger Z, Payer J, Lazúrová I, Imrich  
R, Homérová Z, Kužma M,  
Rovenský J. Arthropathy in  
acromegaly. *Rheum Dis Clin  
North Am.* 2010 Nov;36(4):713-  
20. doi:  
10.1016/j.rdc.2010.09.004.  
PMID: 21092848.

Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi  
G. Systemic complications of  
acromegaly: epidemiology,  
pathogenesis, and management.  
*Endocr Rev.* 2004 Feb;25(1):102-  
52. doi: 10.1210/er.2002-0022.  
PMID: 14769829.

Tolis G, Angelopoulos NG, Katounda E,  
Rombopoulos G, Kaltzidou V,  
Kaltsas D, Protonotariou A,  
Lytras A. Medical treatment of  
acromegaly: comorbidities and  
their reversibility by somatostatin

analogs. Neuroendocrinology. 2006;83(3-4):249-57. doi: 10.1159/000095535. Epub 2006 Oct 13. PMID: 17047390.

Lioté F, Orcel P. Osteoarticular disorders of endocrine origin. Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol. 2000 Jun;14(2):251-76. doi: 10.1053/berh.2000.0064. PMID: 10925744.

Bennett R. Growth hormone in musculoskeletal pain states. Curr Pain Headache Rep. 2005 Oct;9(5):331-8. doi: 10.1007/s11916-005-0009-4. PMID: 16157062.

Lopes-Pinto M, Marques PL, Lacerda-Nobre E, Miceli D, Leal RO, Marques P. Acromegaly in humans and cats: Pathophysiological, clinical and management resemblances and differences. Growth Horm IGF Res. 2024 Jun;76:101595. doi: 10.1016/j.ghir.2024.101595.

Epub 2024 May 24. PMID: 38810595.

Tagliafico A, Resmini E, Ferone D, Martinoli C. Musculoskeletal complications of acromegaly: what radiologists should know about early manifestations. *Radiol Med*. 2011 Aug;116(5):781-92. English, Polish. doi: 10.1007/s11547-011-0671-z. Epub 2011 Mar 19. PMID: 21424559.

Braunstein EM, Burnstein MI. The arthritis of metabolic disease. *Curr Probl Diagn Radiol*. 1987 Jul-Aug;16(4):207-25. doi: 10.1016/s0363-0188(87)80002-6. PMID: 2832125.

Gupta KB, Duryea J, Weissman BN. Radiographic evaluation of osteoarthritis. *Radiol Clin North Am*. 2004 Jan;42(1):11-41, v. doi: 10.1016/S0033-8389(03)00169-6. PMID: 15049521.