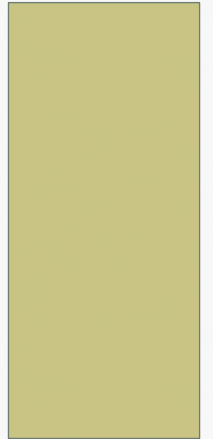


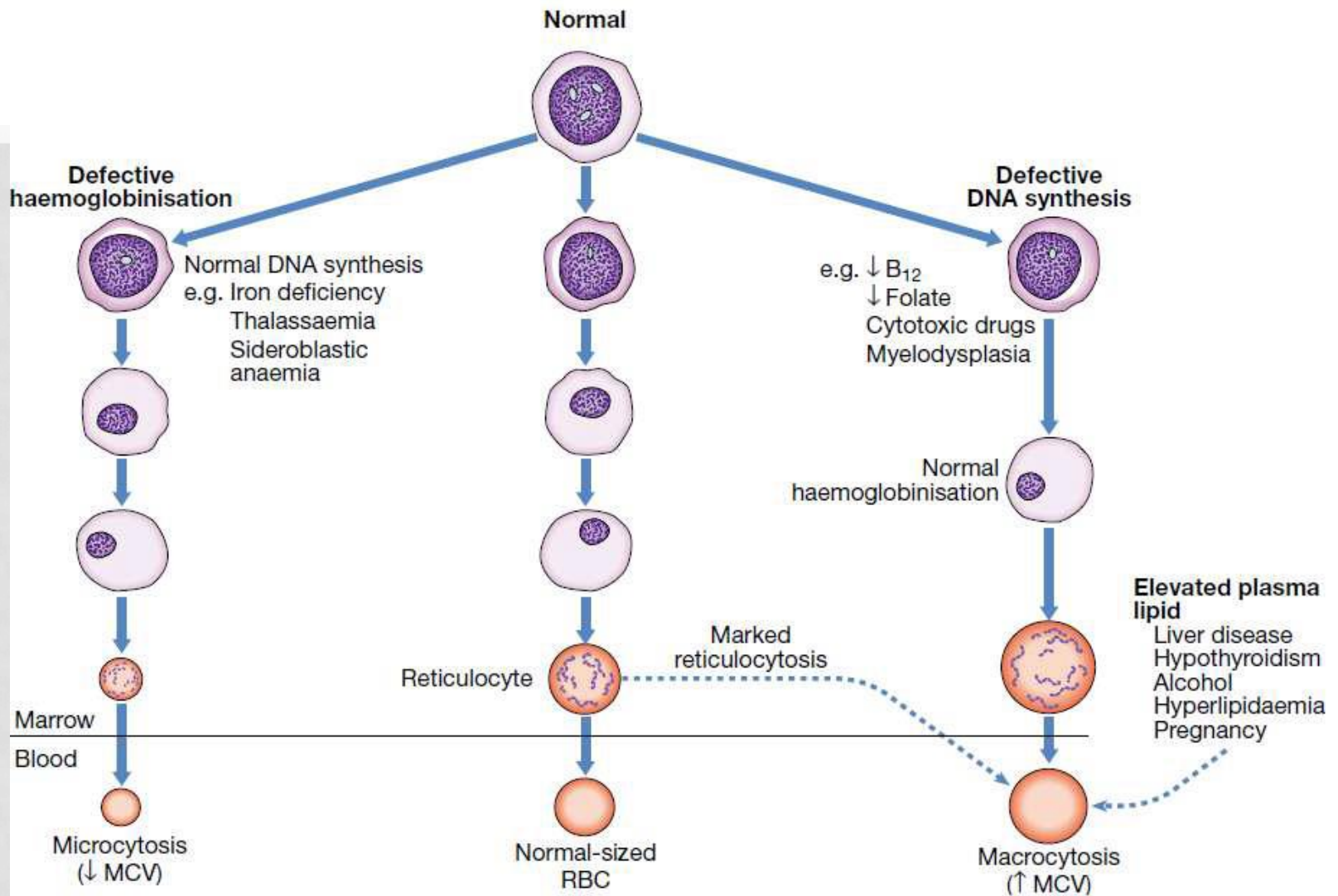
# ANEMIA MEGALOBLASTICA

DR. TAMAS LARISA-MARINA



# DEFINITIE

- Anemia reprezintă, cel mai frecvent, scăderea cantității de hemoglobină sau a numărului de eritrocite din sânge. Aceasta poate apărea fie din cauza afectării procesului de sinteză a eritrocitelor, ca în anemia megaloblastică sau în cea feriprivă, fie datorită distrugerii eritrocitelor ajunse deja în sânge. Anemia megaloblastică este un tip de anemie determinată de un defect de sinteză a ADN-ului, care va determina modificări morfologice ale eritrocitelor, acestea fiind de dimensiuni crescute. Anemia megaloblastică este așadar o anemie **macrocitară** ce este asociată cu **hipercelularitate** a măduvei hematogene. Apare ca urmare a deficitului de vitamina B12(numită și cobalamină) sau a acidului folic, factori importanți pentru sinteza normală a ADN-ului.



- Vitamina B12 și folații sunt esențiali pentru biosinteza nucleotidelor purinice și pirimidinice.
- Sinteza defectuoasă a ADN-ului în celule rapid proliferative, hematopoietice/epiteliale/gastro-intestinale/gonadale/fetale determină formarea celulelor megaloblastice cu valori crescute ale ADN-ului, care nu se divid, cu consecințe clinice asupra celulelor afectate.
- Celulele megaloblastice au “disociere nucleo-citoplasmatică” (nucleu mare, “imatur”, cu citoplasma relativ matură).
- Deficitul de vit B12 sau folati determină Anemia megaloblastica, iar deficitul de vit B12 poate avea fenomene neuropsihiatrice.

Deficiency of vit. B<sub>12</sub> and folic acid

↓  
Diminished DNA synthesis

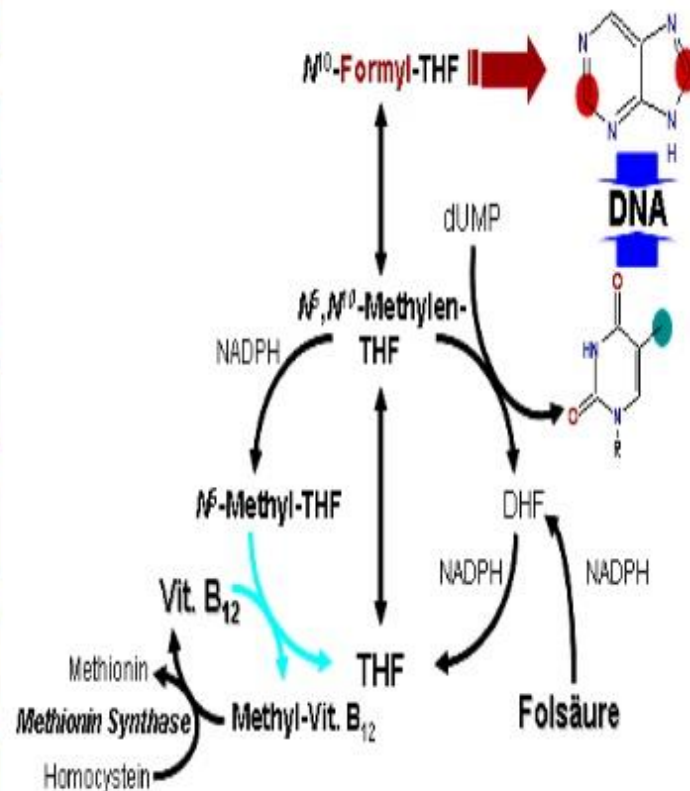
↓  
Failure of nuclear maturation

↓  
Proliferation of erythroblast fail

↓  
Macrocytes

↓  
Rapidly destroyed

↓  
Anaemia



# VITAMINA B12

Doza zilnică recomandată de vit.B12: barbati / femei = 2,4  $\mu\text{g}$ ; femeile gravide = 2,6  $\mu\text{g}$ ; femeile care alăptează = 2,8  $\mu\text{g}$ .

**Cobalamina** este prezentă în:

- alimente de origine animală (carnea > 10  $\mu\text{g}/100\text{g}$ ; pește, produse lactate, galbenuș de ou, 1-10  $\mu\text{g}/100\text{g}$ ;
- dieta non-vegetarienilor (5-7  $\mu\text{g}/\text{zi}$ );
- lacto-ovo-vegetarienii consumă <0,5  $\mu\text{g}/\text{zi}$
- vegetarienii <0,1  $\mu\text{g}/\text{zi}$ ).

Vit B12 este depozitată (2000 - 5000  $\mu\text{g}$ ), 50% în ficat.

Pierderi zilnice = 1  $\mu\text{g}$ , modificări în aportul de vitB12 se manifesta clinic după 5-10 ani.

Ciclul zilnic al vit B 12 (5-10  $\mu\text{g}/\text{zi}$ ), se desfășoară prin circulația entero-hepatică, cu 75% reabsorbție, întreruperea acestui ciclu (resectia ileala) determină pierderi prin fecale; simptomele clinice apar la ~3-4 ani.



# ACIDUL FOLIC (AF)

- Doza zilnică: barbati adulti / femei = 400  $\mu\text{g}$ ; femeile gravide = 600  $\mu\text{g}$  pentru făt și țesuturile materne, femeile care alăptează = 500  $\mu\text{g}$ .
- Dieta echilibrata previne deficitul de AF.

# Clasificarea deficitului de vit B12 si deficit de Acid folic

## 1. Deficitul de vit B12

**A. Deficit nutrițional de vit B12.** Vegetarieni, sărăcia. Copii alăptați de mame cu anemia pernicioasă

**B. Evenimente intragastrice anormale (proteoliza inadecvată a alimentelor).** Gastrită atrofică, cu hipoclorhidrie. Inhibitori de pompă de protoni, blocante H<sub>2</sub>

**C. Pierderea / atrofia mucoasei gastrice (deficit FI).** Gastrectomie totală sau parțială, distrugerea caustică. Anemie pernicioasă a adultului și juvenilă.

### **D. Evenimente anormale în lumenul intestinului subțire**

• Protează pancreatică inadecvată, (insuficiență pancreatică), inactivarea proteazei pancreatice (sindromul Zollinger-Ellison). Modificarea mediului luminal al vit B12 în caz de bacteriemie în sindroame de stază (anse oarbe, pungi de diverticuloză, stricturi, fistule, anastomoza), tulburări de motilitate intestinală (sclerodermie), hipogamaglobulinemie și *Diphyllobothrium latum*.

### **E. Anomalii ale mucoasei ileale/receptorii FI vit B12 (receptori Cubam)**

- Receptori cubam absenți sau diminuați- bypass ileal/rezectie/fistula
- Funcție anormală a mucoasei / sprue tropical/ nontropical, boala Crohn, ileita tuberculoasă, amiloidoză
- Defecte ale receptorilor Cubam- sindromul Imerslund Grasbeck ereditar
- Efecte ale medicamentelor- metformină, colestiramină, colchicină, neomicină

**F. Anomalii în transportul vit B12 plasmatică** – deficiență congenitală TC II, legătură defectuasă a RTC II- vit B12 (rară)

**G. Anomalii metabolice – Erori enzimatice înnăscute (rare)**

**H. Tulburări dobândite:** inhalarea oxidului de nitrat.



## 2. DEFICITUL DE FOLAȚI

### A. Cauze nutriționale

- Dietă incompletă – sărăcie și foamete, boli psihiatrice / boli cronice, hrănire a sugarilor cu lapte de capră, diete de slăbire
- Dieta incompletă și cerințele sporite:
- Fiziologice - sarcină și alăptare, prematuritate, hiperemeza gravidică, copilarie
- Patologice - Boli hematologice intrinseci (hemoliza cu eritropoieza compensatoare), hematopoieza anormală, infiltrarea MO cu boli maligne;  
- Boli dermatologice - psoriazis

### B. Malabsorbția folaților

- Cu mucoasă intestinală normală
- Droguri: sulfasalazine, pirimetamină, inhibitorii pompei de protoni
- Malabsorbție deficitară ereditară de AF (rar)
- Cu anomalii ale mucoasei – sprue tropical/nontropical, enterita regională

### C. Utilizare celulară inadecvată

- Transport defectiv de AF în lichidul cerebrospinal - deficit cerebral de AF
- Deficit ereditar enzimatic

**D. Medicamentele.** Antagonistii AF (metotrexat), alcool, sulfasalazină, triamteren, pirimetamină, trimetoprim-sulfametoxazol, difenilhidantoina, barbiturice

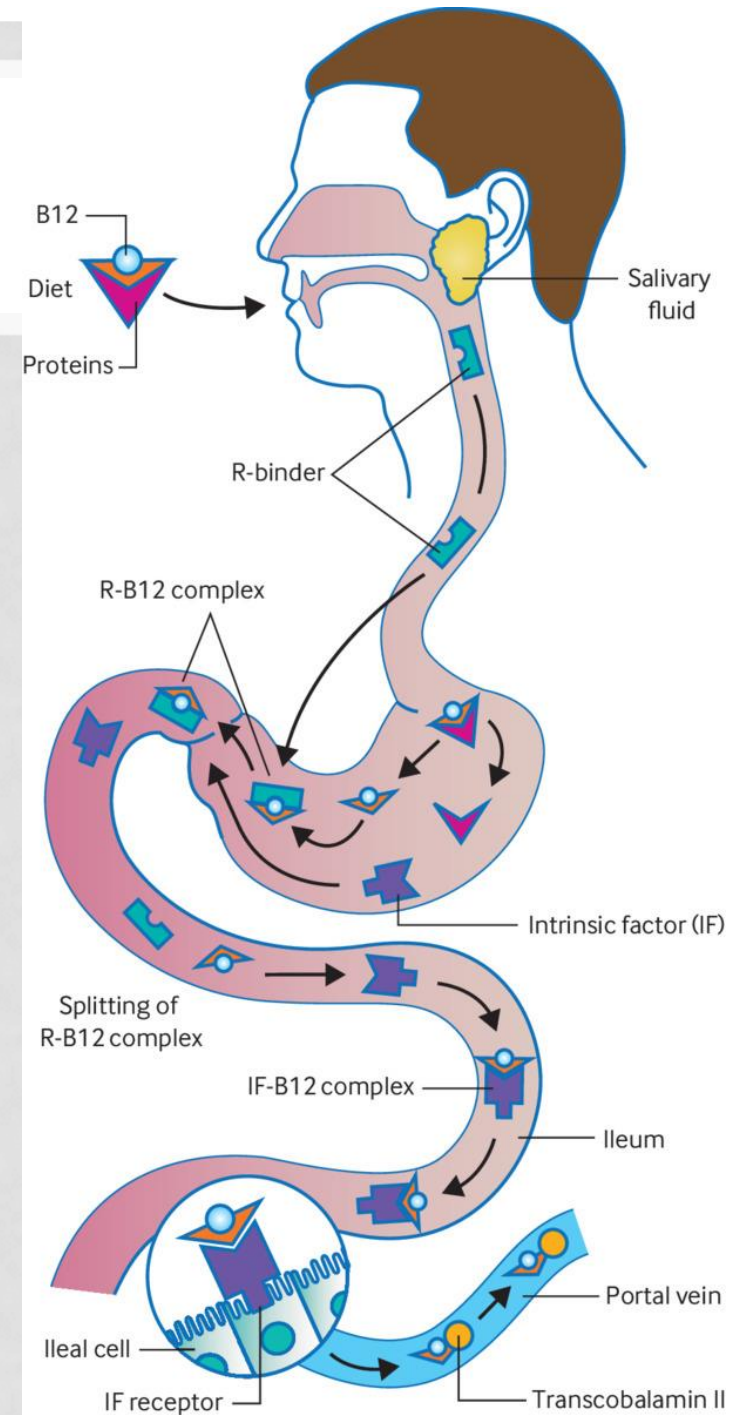
### 3. ANEMII MEGALOBLASTICE NEPROVOCATE DE DEFICITUL DE VIT B12 SAU DE AF

**A. Tulburări congenitale ale sintezei ADN-ului, aciduria orotică, sindromul Lesch-Nyhan, anemia diseritropoietica congenitală**

**B. Tulburări dobândite ale sintezei ADN-ului:** deficit de tiamină, tumori maligne-eritroleucemie, medicamentele antineoplazice care inhiba sinteza ADN-ului.

# FIZIOLOGIA VIT B12

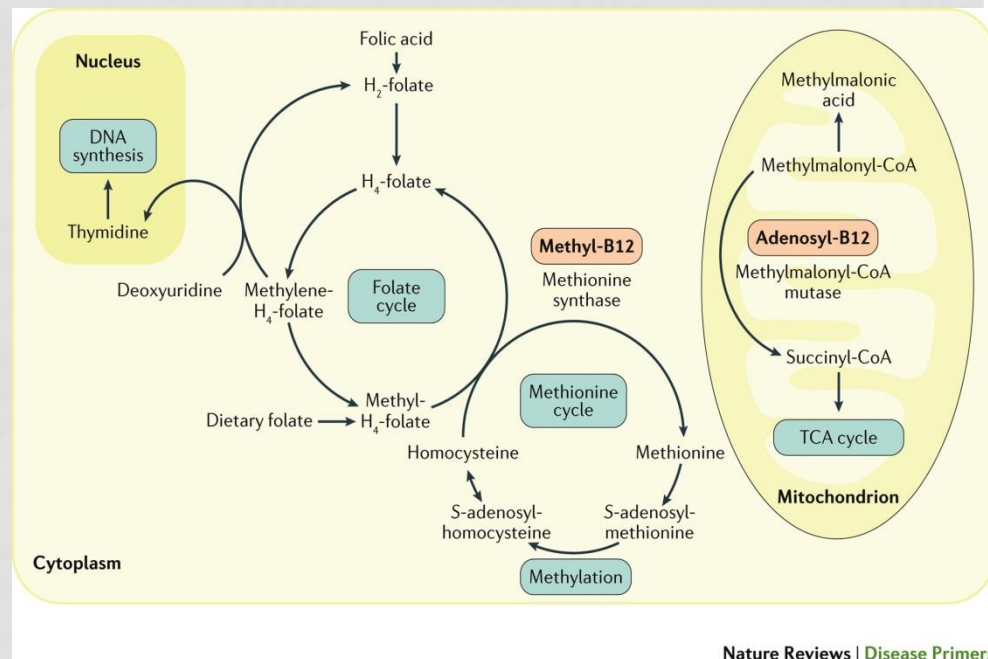
- **1. Transportul și absorbția normală**
- Cele două coenzime (deoxiadenosilcobalamin și metilcobalamin) din produsele alimentare sunt eliberate de proteina transportoare, prin digestia peptică la pH gastric scazut înainte de absorbție.
- Vit B12 eliberată, se leagă de proteina salivară / gastrică R (haptocorrin) digerată de proteazele pancreatice, vit B12 este transferată factorului intrinsec (FI) gastric.
- Complexul FI-vit B12 se leaga de receptorii FI-vit B12 (receptori Cubam) la nivelul mucoasei ileale.
- În interiorul enterocitelor, vit B12 este transferată Transcobalaminei (TC)-II și eliberată în sânge.
- Complexul TC-II-vit B12- se leaga de receptorii TC-II, internalizati prin endocitoza mediata de receptori.



# PROCESAREA CELULARA NORMALĂ

## 2. Procesarea celulara normală

- Peste 95% din vitB12 intracelulară se leaga de deoxiadenosilcobalamin sau metilcobalamin.
- Deoxiadenosilcobalamina mitocondrială este coenzima pentru mutaza metilmalonil-CoA (convertește metilmalonil-CoA la succinil-CoA, astfel produsele metabolismului propionat - metilmalonil-CoA - sunt metabolizate).
- Metilcobalamina citoplasmatică este coenzima pentru metionin-sintetază (catalizează transferul grupărilor metil de la metilcobalamină la homocisteină formând metionina; grupul metil- al 5-metiltetrahidrofolat (metil-THF) contribuie la regenerarea metilcobalaminei formând astfel THF, care susține metabolismul carbonului în interiorul celulelor).
- Când metionina este adenilată la adenosilmetionina-S, poate dona grupul metil pentru reacția de metilare care implică > 80 proteine, fosfolipide, neurotransmitatori, ARN și ADN-ul.



# PATOGENEZA DEFICITULUI DE VIT B12

**Deficiențele nutriționale de vit B12:** (vegetarieni și sărăcia).

**Eliberare inadecvată a vit B12 din proteinele alimentare.**

**Secreția absentă sau inadecvată a FI:** (Gastrectomia totală sau parțială).

În anemia pernicioasă, distrugerea autoimuna a celulelor fundusului gastric determină atrofie gastrică, absența FI și aclorhidrie, urmate de malabsorbție și deficit de vit B12 .

Vârsta medie pentru anemie pernicioasă este de 60 ani.

Sunt prezenți Atc anti-FI ~60% ser; și ~75% suc gastric, iar 30% au istoric familial pozitiv.

Se asociază cu boli autoimune (Graves, Hashimoto, vitiligo, boala Addison, hipoparatiroidism, miastenia gravis, diabet zaharat-tipI, hipogamaglobulinemie).



## **Evenimente anormale care împiedică absorbția vit B12.**

Gastrinom/ sindromul Zollinger-Ellison.

## **Tulburări ale receptorilor FI sau ale mucoasei.**

Ileonul terminal în porțiunea finală are o mare densitate de receptori Cubam, îndepărtarea / bypass / disfuncția duce la malabsorbție a vit-B12.

## **Deficit dobândit de vit B12.**

Oxidul de azot neutralizează ireversibil vit B12.



# FIZIOLOGIA FOLATILOR

## •Absorbția normală de AF.

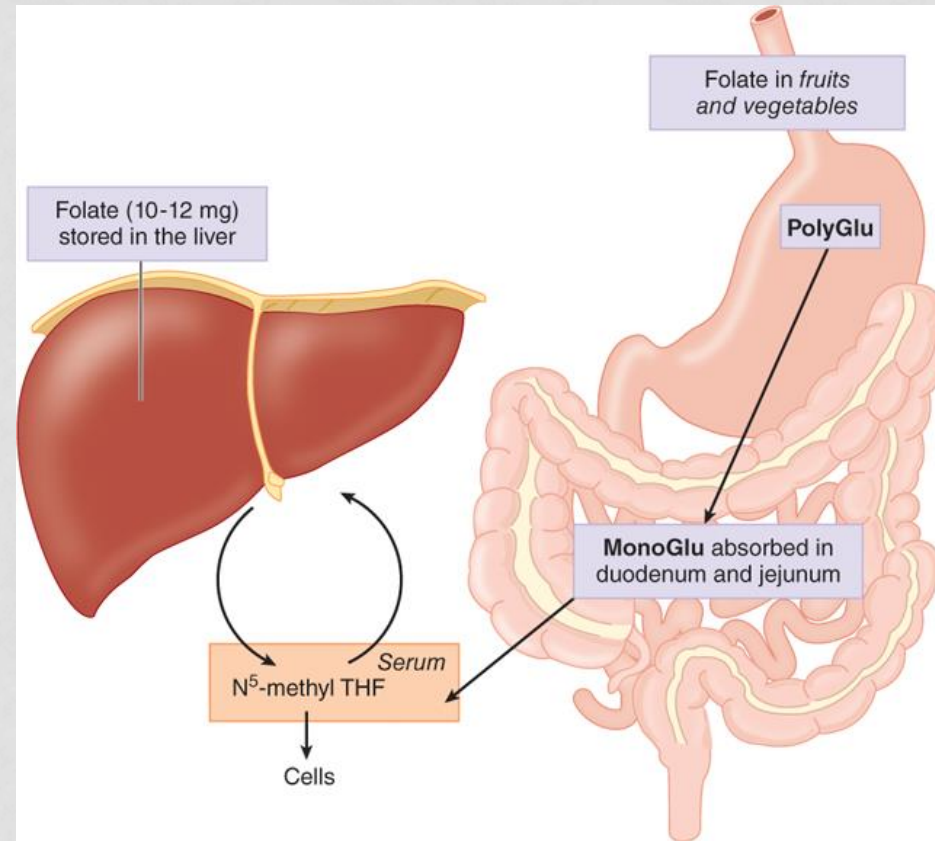
Aproximativ ~50% din folatul alimentar (poliglutamați) este bio disponibil după hidroliză la monoglutamat.

Suprafața luminală (duoden/jejun) prin proteina transportoare a AF facilitează transportul de AF în enterocite, eliberat apoi în plasmă ca metil-THF.

Nivelul de AF seric este determinat de aportul de AF din dietă și circulația enterohepatică.

•**Transportul normal de folati:** Asimilarea celulară rapidă de metil-THF/AF este prin receptorii de suprafață de mare afinitate ai AF.

Receptorii AF-mediază endocitoza, prin transportorii de AF sunt exportăți folatii din endozomi acidificați în citoplasma celulară, din placenta la fetoș, din plexurile coroide în lichidul cerebrospinal.



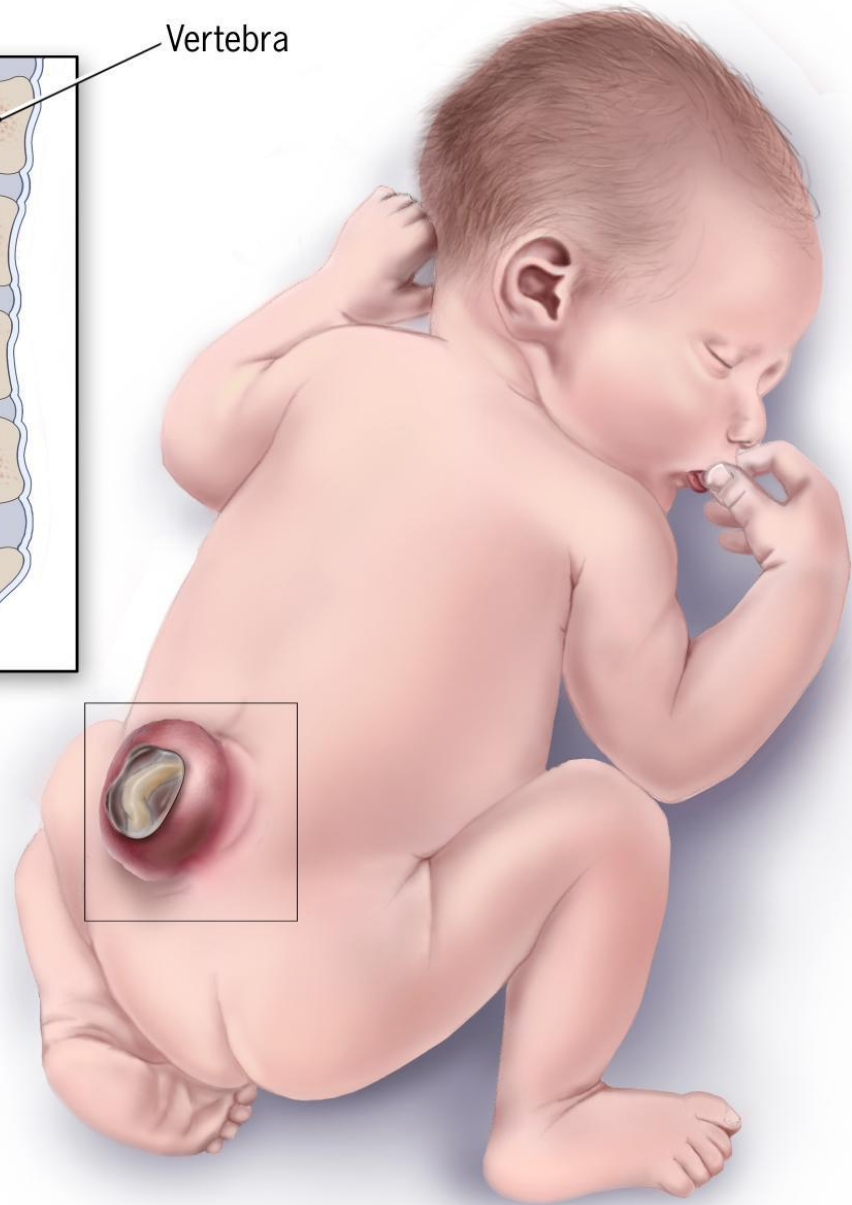
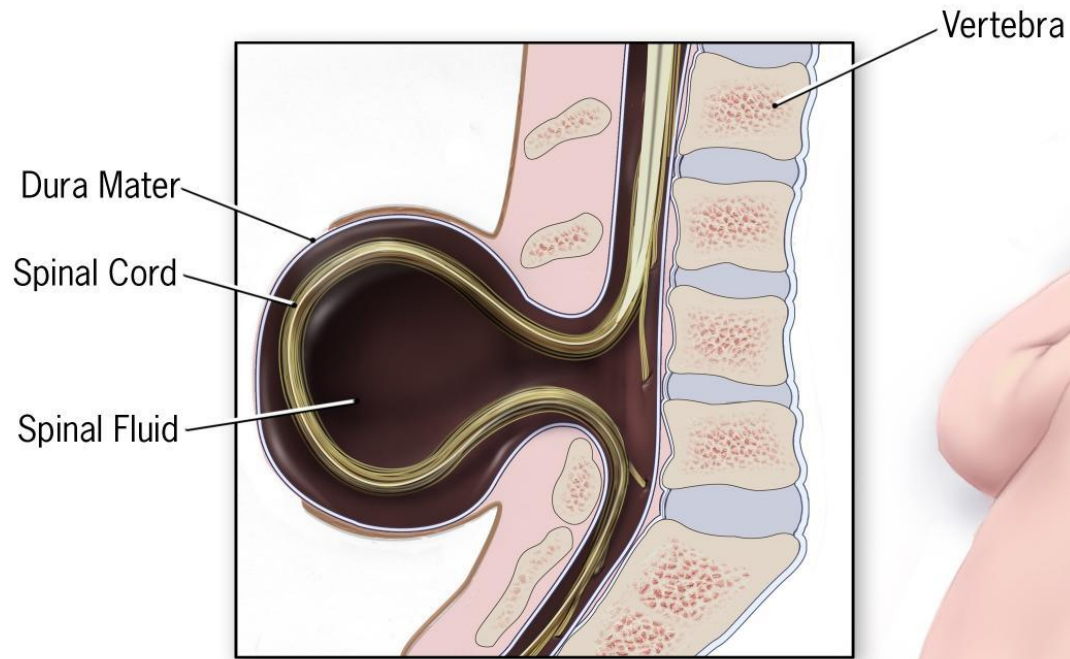
Source: Jon C. Aster, H. Franklin Bunn:  
Pathophysiology of Blood Disorders, Second Edition  
[www.hemonc.mhmedical.com](http://www.hemonc.mhmedical.com)  
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

# **METABOLISM INTRACELULAR ȘI INTERACȚIUNEA VIT B12-FOLATI.**

- Metil-THF trebuie convertit în THF (prin metionin sintetazei), THF poate fi poliglutamat și păstrat pentru metabolismul grupării carbonului.
- Vit B12 este un-cofactor pentru reacție. THF este convertit la 10-formil-THF prin biosinteza de novo a purinelor, și la metilen-THF.
- Odata cu inactivarea metionin-sintetazei în deficitului de vit-B12, metil-THF nu este poliglutamat, se pierde extracelular, rezultand deficit de THF intracelular.
- Metilen-THF este folosit de timidilatsintetază pentru a sintetiza timidina și ADN-ul, sau după conversia la metil-THF pentru sinteza metioninei.

- Deficitul de vit B12-poate răspunde la înlocuirea cu AF, acesta poate fi convertit la THF (prin dihidrofolat reductazei); alternativ, 5-formil-THF (acid folinic) evita metionin-sintetaza și poate fi convertit la metilen-THF pentru sinteza ADN.
- Când metionin sintetaza este inhibată (deficit de vit-B12 sau de AF), există o acumulare de aminoacizi din grupul tiol, homocisteina, nocive asupra organismului.
- Receptorii AF din celulele tubulare renale proximale leaga și întorc folatii luminali în sânge.

## Spina Bifida (Open Defect)



# PREZENTARE NEONATALĂ (~6 LUNI):

- agitație / insomnie
- reducerea dezvoltării capului
- retard psihomotor
- hipotonie / ataxie
- spasticitate, dischinezie
- epilepsie
- simptome de autism.

Copiii afectați răspund la doze mari de acid folinic și dieta fără lapte de vacă.

Malabsorbția ereditară de AF se datorează mutației la nivelul transportorului AF (intestinul / plexului coroid).

Prezintă anemie megaloblastica, diaree cronică, anomalii neurologice (convulsii / retard mintal).

- Răspunde la doze mari de acid folinic parenteral.



### •Sprue (celiac) tropical și nontropical.

Răspunde la administrare orală (5 mg /zi) de AF timp de ~4-6 luni și 250 mg de tetraciclină de 2 ori/zi la ~60% dintre pacienți.

Sprue tropical cronic (> 3 ani) asociat cu malabsorbția de vit B12 și deficiență de fier/piridoxina/tiamina.

### •Medicamente

- a.**Trimetoprim, pirimetamina, sau metotrexat inhibă dihidrofolat reductaza.
- b.**Sulfasalazina inhibă transportorii de AF (AH cu corpi Heinz).
- c.**Pirimetamina / inhibitorii pompei de protoni inhibă transportorii de AF
- d.**Contraceptivele orale cresc catabolismul AF.
- e.**Anticonvulsivantele reduc absorbția și induc enzimele microzomale hepatice.
- f.**Antineoplazicele și antiretrovirale antinucleoside perturbă sinteza ADN-ului independent de folati/vit-B12.



# MANIFESTARE CLINICĂ A DEFICITULUI DE AF/VIT B12

- a. Deficitul de Vit B12 se dezvoltă insidios, iar pacienții cu deficit de AF, hrăniți necorespunzător au deficiențe multiple de vitamine.
- b. Condiția de bază care predispune la deficitul de AF se va manifesta cu ~6 luni înainte, și domină tabloul clinic.
- c. Deficiența nutrițională de vit B12 se manifestă cu pancitopenie, hepatosplenomegalie ușoară, febră și trombocitopenie, cu manifestări neuropsihiatrice dezvoltate în evoluție.
- d. Megaloblastoza cu hemoliză intramedulară determină paloare și icter.

# MANIFESTĂRILE CLINICE.

Pot fi dominate de condiția de bază care a cauzat **deficitul de vit B12 sau de AF.**

**Sunt următoarele modificări sistemice:**

- Pancitopenie hematologica cu MO megaloblastică.
- Insuficiență cardiacă congestivă secundara anemiei.
- Modificări GI, glosită cu limbă roșie cu suprafață netedă,depapilată.
- Hiperpigmentare dermatologica a pielii și încărunțire prematura.
- Infertilitate, sterilitate, epiteliu cervical megaloblastic imitând displazia de col uterin
- Deficiente psihiatrice
- Manifestarea neurologică sugerează asocierea deficitului de vit B12 sau boala sistemica adițională (alcoholism).

## DEFICITUL DE VIT-B12 PREZINTĂ:

- Manifestări hematologice dominante.
- Boala neurologica: demielinizare neuniforma, clinic cu anomalii cerebrale si degenerescenta combinată subacută a maduvei spinarii.
- Coloana dorsală (segemente toracice) cu implicarea contiguă a tractului corticospinal, spinotalamic și spinocerebelar și neuropatie periferică.
- Paresteziile cu pierderea funcției senzitive in degetul aratator; diminuarea sensibilității vibratorii; S Romberg; incontinență urinară și intestinală, pareza nervilor cranieni, demență / psihoză/ tulburari de dispozitie.

Pacienții cu **hiperhomocisteinemie cronică** (deficit prelungit de vitB12/AF), prezintă:

- Boala ocluziva vasculară (accidente vasculare cerebrale, IR in stadiu uremic, tromboangeita obliterantă, ateroscleroza aortica, tromboembolism arterial și venos).
- Boala vasculară ocluzivă a placentei:
  - cu complicatii ale sarcinii (preeclampsie, dezlipire de placentă, infarct placentar, avort recurent)
  - dezvoltare anormala a sarcinii (nastere prematura, defecte ale tubului neural, cardiace congenitale, retard de crestere intrauterina).
- Osteopenia cu fracturi osoase.

**Manifestările clinice** ale pacienților cu deficiențe de lungă durată netratate pot fi:

- fracturi de șold și degenerescenta maculară legată de vârstă
- atac cerebral
- funcție cognitivă scăzută la adulți
- tulburări ale auzului pentru sunetele de frecvență joasă la adultul vârstnic.

**Copii născuți de mame cu deficit de vit B12/AF** în timpul sarcinii pot prezenta performanță neurocognitivă redusă și anomalii comportamentale.

# DIAGNOSTIC.

Există trei etape consecutive:

- **Recunoasterea** A megaloblastice sau prezentarea neurologica potențial legată de vitB12.
- **Constatarea deficitului** de AF/vit-B12 cu relevanță în tabloul clinic.
- **Identificarea bolii de bază** și mecanismul care ar putea provoca deficitul .



## Examene paraclinice

### 1. Megaloblastoza.

Hemograma completa (pancitopenie):

Anemie macrocitară, cu creșterea MCV-ului; reticulocitopenie.

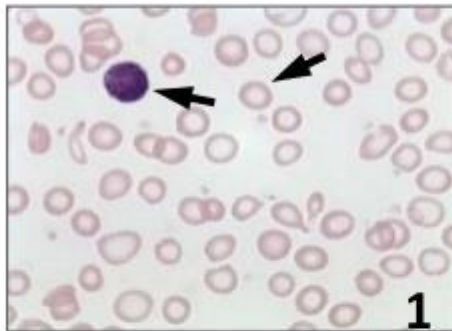
Neutropenie și trombocitopenie (rar neutrofile  $<1000 / \mu\text{L}$  sau trombocite  $<50000/\mu\text{L}$ ).

Hemoliza intramedulară (LDH și Bi crescute).

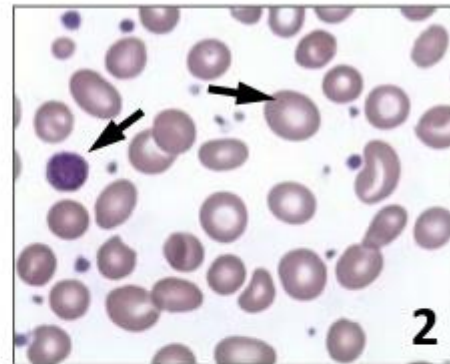
## 2. Frotiu periferic.

- Macro-ovalocyte
- Neutrofile polimorfonucleare hipersegmentate
- Megalotrombocyte.
- Eritroblaști nucleați
- A megaloblastica poate fi mascata de asocierea cu deficitul de Fe/ talasemie .

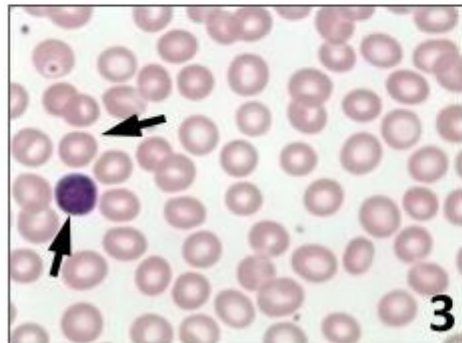
### Morphologic Categories of Anemia



1 Microcytic/hypochromic



2 Macrocytic/Normochromic



3 Normocytic/Normochromic

N.B. The nucleus of a small lymphocyte (shown by the arrow) is used as a reference to a normal red cell size

**3.Nivelul AF și a vit B12** se corelează cu manifestările clinice sugestive.

Daca rezultatele testelor pentru deficit de AF/vit-B12 sunt normale sau ambigue, se utilizează nivelul metaboliților.

#### **4.Nivelul metaboliților -homocisteina si acid metilmalonic (AMM)**

Pentru confirmarea deficitului de vit B12: homocisteina serica și AMM crește proporțional cu severitatea deficitului.

AMM seric crescut în > 95%, cu confirmare a deficitului de vit B12.

Homocisteina serica ridicata în ambele deficite.

Creșterea ambilor metaboliți nu poate diferenția între deficitul pur de vit B12-sau deficit combinat (vit B12/ AF).

#### **5. Examinarea MO.**

Hiperplazie trilineară cu hematopoieză megaloblastică .

- Megaloblastoza cu megaloblasti cu nuclei cu structură fină, reticulară, imatur și citoplasma hemoglobinizată.
- Leucopoieză megaloblastică: metamielocite, gigante, leucocite polimorfonucleare hipersegmentate.
- Megacariocite megaloblastice cu hipersegmentare complexă.

# DETERMINAREA CAUZELOR DEFICITULUI DE VITAMINE.

Sunt importante istoricul / examinarea fizica și testele de laborator:

Atc anti-FI sunt prezenți la ~60% pacienți cu anemia pernicioasa.

Examen parazitar.

Atc antitransglutaminaza tisulara de tip IgA, lipaza, gastrina, biopsie intestinala.

Radiografie de contrast (stază/stricturi/fistule).

Pentru pacienții tineri (FI gastric /aclorhidria, ADN-ul pentru mutatiile receptorilor cubam / transportorii de AF, sau Atc antireceptor seric pentru AF.

## Anemie macrocitara

### Diagnostic diferential

**Hemograma completa, frotiu periferic si nr. Rt**

#### Raspuns la hemoliza, Rt.>2%

- AH imuna (Atc la cald si aglutinine la rece)
- Hemoliza infectioasa (malaria)
- Deficit de G6FDH
- Distrugerea mecanica a E (valve cardiace,CID)
- Hemoglobinuria paroxistica nocturna (HPN)

#### Nr. Rt. >2%

Raspuns  
la  
pierderi  
de  
sange

#### Nr. Rt. Normal sau scazut, <0,5%

##### Macroците subtiri

- post-splenectomie
- Boala de ficat/alcoolism
- Anemie aplastica/hipoplastica
- SMD (sindrom 5q-)
- Anemie mieloftizica
- Hipotiroidism
- Fumatul, BPCO
- Hiperglicemie severa,leucocitoza

#### Rt-N, <0,5%

##### Macro-ovalocyte

- Cobalamina sau deficit de AF
- Tulburari ale sintezei AND-ului induse de droguri (anti-neoplazice imunosupresoare,antiretrovirale)
- Erithroleucemia (rar)
- Tulburari ereditare ale sintezei AND-ului (rar).



## Tratament

La pacientul decompensat, imediat după determinarea nivelului AF/ vit B12/ nivelul metabolitilor (puncția MO) se administrează transfuzie cu o unitate de E și diuretice pentru a evita EPA.

Administrarea unei doze de vit B12 și folati (1 mg folati și 1 mg vit B12 parenteral)

### **Dozajul medicamentelor.**

Substituția vit B12: 1 mg IM / SC cianocobalamina / zi (săptămână-1), 1 mg de două ori pe săptăm. (săptămâna 2), 1 mg / săptăm timp de 4 săptămâni, apoi 1 mg / luna pentru restul vieții.

După umplerea rapidă a depozitelor de vit B12 în prima lună, se administrează 2 mg de vit B12-oral pe zi (1% absorbit zilnic prin difuziune pasivă).

Pacienții cu malabsorbția vit B12 necesită minim 1 mg vit-B12/zi administrată oral.

Vegetarienii / pacienții săraci: înlocuirea rapidă a depozitelor de vit B12 prin administrare orală 2 mg / zi timp de 3 luni, apoi zilnic 5-10 micrograme / zi pe tot parcursul vieții.

În cazul deficitului subclinic de vit B12, se poate aștepta până la apariția simptomelor, sau tratament preventiv timp de 6 luni pe cale orală cu vit-B12 - 2 mg / zi, apoi reexaminare asupra disfuncțiilor cognitive.

Acidul folic 1-5 mg/zi asigură un necesar suficient.



# Profilaxia deficitului de vit B12 si AF

## A. Profilaxia cu vit B12:

Copii cu deficit de vitB12-datorat mamelor

Vegetarienii, dieta săracilor (alimente bogate în B12 sau 5-10 µg vit-B12/pe zi oral)

Post-gastrectomie (1 µg / zi, oral pe parcursul vieții și Fe)

Malabsorbția vit B12 indiferent de mecanism (1-2 µg vit B12/zi oral)

## B. Suplimentarea periconceptionala cu acid folic \*:

Femeile sănătoase aflate în perioada fertilă (400 µg de AF / zi)

Femeile care au avut copii cu defect de tub neural (4 µg / zi de AF)

Femeile în perioada fertilă care iau anticonvulsivante (1 µg AF/zi).

## C. Suplimentarea cu AF administrat zilnic \*

Copii prematuri

Mamele care alăptează

Hemoliza cronică / boli mieloproliferative (1 µg / zi)

Pentru a reduce toxicitatea metotrexatului (1 µg / zi).

## Cauzele răspunsului incomplet.

- diagnostic gresit
- deficienta asociată netratată (deficienta de fier/tiroidiana)
- infectii (paravirusul B19)
- uremie
- medicamente care perturba ADN-ul (antiretrovirale / antimetaboliți)

## Prognostic.

Răspunsul la administrarea de vit B12 - este ameliorarea starii generale, hematopoieza megaloblastică revine la normal în 12 ore.

Neutrofilele polimorfonucleare hipersegmentate rămân 14 zile.

Rt ating un varf în 5-8 zile.

Hemoleucograma se normalizează în 3 luni.

Anomaliile neurologice se îmbunătățesc la ~90% dintre pacienții cu degenerare combinată subacută, majoritatea semnelor/simptomelor sunt reversibile <3 luni.

VA MULTUMESC!