

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
UMAE ESPECIALIDADES “DR ANTONIO FRAGA MOURET”
DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA CLÍNICA Y ALERGIA**

T E S I S

**FRECUENCIA DE MARCADORES DE AUTOINMUNIDAD EN
PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE**

PARA OBTENER TITULO DE:

ESPECIALIDAD EN:

INMUNOLOGÍA CLÍNICA Y ALERGIA

PRESENTA:

DR. HERNÁNDEZ VITE VICENTE

ASESOR

Dra. María Dolores Mogica Martínez



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

.....
DR. JESUS ARENAS OSUNA
JEFE DE LA DIVISION DE
EDUCACIÓN EN SALUD

.....
DRA MARTÍN BECERRIL ANGELES
TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO
DE INMUNOLOGÍA CLÍNICA Y ALERGIA

.....
DR. HERNÁNDEZ VITE VICENTE
RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE
INMUNOLOGÍA CLÍNICA Y ALERGIA

REGISTRO DE PROTOCOLO No.2007-3501-35

INDICE

Resumen	4
Summary	5
Introducción	6
Material y métodos	8
Resultados	9
Discusión	11
Conclusiones	13
Bibliografía	14
Anexos	15

RESUMEN

TITULO: Frecuencia de marcadores de autoinmunidad en pacientes con Inmunodeficiencia Común Variable

Objetivo: Conocer la frecuencia de marcadores de autoinmunidad en pacientes con diagnóstico de Inmunodeficiencia Común Variable

Material y métodos: Se trató de un estudio que incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de Inmunodeficiencia Común Variable en la UMAE Centro Médico Nacional la Raza. Se realizó medición por citometría de flujo de subpoblaciones de linfocitos CD3, CD4, CD8, CD19 y biometría hemática, para evaluar alguna alteración cuantitativa principalmente de las subpoblaciones de linfocitos T y del hemograma. Se midió adicionalmente anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos anti citoplasma de neutrófilo (ANCA), a través de inmunofluorescencia indirecta, así como, la realización de Coombs directo.

Resultados: Se evaluaron inicialmente 57 pacientes con diagnóstico de Inmunodeficiencia Primaria, de los cuáles, catorce presentaron Inmunodeficiencia Común Variable, y solo 12 aceptaron ser incluidos en el estudio. Las alteraciones hematológicas en orden de frecuencia fueron: RDW (red cell distribution width) elevado, aglutinación plaquetaria, neutrofilia y trombocitopenia. En los estudios inmunológicos, la deficiencia del componente C4 del complemento, fue la anormalidad más frecuente, seguida por ANCA c y p positivos. El análisis de las subpoblaciones de linfocitos encontró una reducción de los linfocitos T CD4+ y B CD19+.

Conclusiones. Las alteraciones encontradas en este estudio relacionadas con autoinmunidad fueron la deficiencia del componente C4 del complemento, la positividad en los ANCA y la reducción de los linfocitos T CD4+.

PALABRAS CLAVE: autoinmunidad, inmunodeficiencia común variable e inmunodeficiencia primaria

SUMMARY

TITLE: Frequency of markers of autoimmunity in patients with Variable Common Immunodeficiency

Objective: To know the frequency autoimmunity markers in patients with I diagnose of Common Variable Immunodeficiency.

Material and methods: One was a study that included all the patients with I diagnose of Common Variable Immunodeficiency in the UMAE National Medical Center "La Raza". Flow cytometry measurement of T-lymphocyte subsets (CD3, CD4, CD8 and CD19) and hematic biometry, to mainly evaluate some quantitative alteration of the T-lymphocyte subsets and hemogram. Detection of antinuclear antibodies (ANA) and anti-neutrophil cytoplasm antibodies (ANCA). through indirect immunofluorescency, as well as, the accomplishment of direct Coombs.

Results: Fifty seven patients with diagnosis of Primary Immunodeficiency evaluated themselves initially, of which, fourteen presented/displayed Common Variable Immunodeficiency, and single 12 accepted to be including in the study. The hematologic alterations in sequence of frequency were: high RDW (red cell distribution width), platelet agglutination, neutrophilia and thrombocytopenia. In the immunological studies, the deficiency of the C4 component of the complement, was the most frequent abnormality, followed by positive c-p ANCA. The analysis of lymphocyte subsets found a reduction of T CD4+ and B CD19+ lymphocytes.

Conclusions. The alterations found in this study related to autoimmunity were the deficiency of the C4 component of the complement, the positivity in the ANCA and the reduction of T CD4+ lymphocytes.

KEY WORDS: autoimmunity, common variable immunodeficiency and primary immunodeficiency.

INTRODUCCIÓN

La inmunodeficiencia común variable (I.C.V) es una Inmunodeficiencia Primaria humoral que se caracteriza por infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, por bacterias atípicas o encapsuladas. Inmunológicamente cursa con hipogamaglobulinemia y déficit de la producción específica de anticuerpos, con IgG e IgM bajas ^{1,2}. Trece por ciento de los pacientes presentan cuentas de células B de menos del 3 por ciento, con frecuentes anormalidades en las células T. Aunque clasificada como inmunodeficiencia predominantemente humoral las anormalidades de las células T son comunes, incluyen: reducción de sub poblaciones de linfocitos T, respuesta proliferativa in vitro reducida, defectos en la producción de citocinas, disminución de la función cooperadora, anormalidades en la señalización de las células T y expresión disminuida de CD40L ^{1,2}.

La prevalencia de enfermedad autoinmune en pacientes con inmunodeficiencia común variable es del 20%, siendo las manifestaciones hematológicas las más frecuentes. De acuerdo a algunos reportes la púrpura trombocitopénica inmune se presenta en el 6% de los casos, la anemia hemolítica en el 5%, artritis seronegativa y vasculitis también son observadas. Incluso se han reportado neoplasias hematológicas ^{3,4}. Otros estudios de prevalencia han reportado a la aplasia pura de células rojas y a la neutropenia como las más frecuentes. Por la alta frecuencia de manifestaciones autoinmunes estos pacientes habitualmente son estrechamente vigilados con tomas seriadas de biometría hemática y de ser necesario medición de anticuerpos antinucleares, anticuerpos antiplaquetarios, anticuerpos anti citoplasma de neutrófilo, Coombs y sobre todo alteraciones en las subpoblaciones de linfocitos T y función de los mismos, que puedan asociarse a pérdida de la tolerancia inmunológica. Es indispensable el seguimiento ya que un diagnóstico temprano implica un mejor pronóstico ^{3,4,5} Actualmente en la “La Raza” se cuenta con el mayor número de pacientes con diagnóstico de Inmunodeficiencia Común Variable en edad pediátrica a nivel nacional, con un total de 14 pacientes menores de 17 años. No se cuenta con estudios en México que determinen la frecuencia o la presencia de marcadores de autoinmunidad en pacientes con Inmunodeficiencia Común Variable. Motivo por el cuál el objetivo de este estudio, fue

identificar pacientes con Inmunodeficiencia Común Variable que expresen marcadores de auto
inmunidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trató de un estudio transversal, descriptivo, observacional y abierto. Que incluyó a todos los pacientes que contaron con diagnóstico de Inmunodeficiencia Común Variable en la UMAE Centro Médico Nacional “La Raza”, hasta junio de 2007. Se revisó la base de datos del servicio de Alergia e Inmunología Clínica de la U.M.A.E “La Raza”. Se extrajeron los datos de aquellos que contaron con diagnóstico de Inmunodeficiencia Común Variable, se solicitó los expedientes clínicos, corroborándose que realmente contaran con ese diagnóstico, en base a la existencia de hipogamaglobulinemia y/o déficit de la producción específica de anticuerpos, con IgG e IgM bajas. Se localizó a todos los pacientes y previo consentimiento informado, se procedió a la toma de una muestra sanguínea, para medición por citometría de flujo de subpoblaciones de linfocitos CD3, CD4, CD8 y CD19. Anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti plaquetarios y anticuerpos anti citoplasma de neutrófilo, todos medidos a través de inmunofluorescencia indirecta, así como, la realización de Coombs directo. Los datos se capturaron en una base de datos y se sometieron a análisis descriptivo con distribución de frecuencias y medidas de resumen y dispersión de acuerdo a las escalas de medición de variable.

Análisis estadístico: Estadística descriptiva.

RESULTADOS

Se analizó la base de datos del servicio de Inmunología Clínica y Alergia, la cuál cuenta con la lista de todos los pacientes con Inmunodeficiencia Primaria, extrayéndose aquellos con diagnóstico de Inmunodeficiencia Común Variable. De los 57 pacientes con Inmunodeficiencia Primaria, solo 14 tenían diagnóstico de inmunodeficiencia común variable y únicamente 12 pacientes, aceptaron ser incluidos en el estudio. Se recolectó aproximadamente 20 ml de sangre, para realización de biometría hemática, medición de niveles de C3, C4 y CH50, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti citoplasma de neutrófilo, Coombs directo y subpoblaciones de linfocitos. No se realizó medición de anticuerpos antiplaquetarios por falta de reactivo.

Debido a la muestra pequeña no se pudo determinar asociación entre ninguna de las variables. Al análisis de la biometría hemática se encontró que la alteración más frecuente fue un RDW elevado, presentado en el paciente 1, 3, 4, 5, 7, 8 y 9, no asociado con Hb baja en ninguno de ellos. La segunda alteración más frecuente fue la aglutinación plaquetaria, presente en el paciente 5, 8, 9, 10 y 12, ninguno de ellos presentó trombocitopenia, esta última encontrada solo en dos pacientes, el paciente 4 y el 11, en ambos, con cuentas por arriba de 100,000 plaquetas. Pese a que una característica de estos pacientes, son los procesos infecciosos agregados, la neutrofilia (paciente 4 y 11) y la bandemia (paciente 8) no se presentaron con una alta frecuencia.

Se encontró deficiencia de los componentes C3 y C4 del complemento en el paciente 7 y de C4 en el paciente 11, no se realizó medición de CH50 en ninguno de ellos. ANCA c positivo en el paciente 1 y ANCA p positivo en el paciente 11. Ningún paciente presentó ANA positivos.

Posterior al análisis de las subpoblaciones de linfocitos se encontraron las siguientes alteraciones: CD3 bajo en el paciente 10, CD3 elevado en el paciente 4 y 11. Linfocitos T CD4+ bajo en los pacientes 4, 5, 10 y 11, solo en uno de ellos con CD4+/mm³ por debajo de 400 (paciente 10 con 153 CD4+/mm³). Linfocitos B CD19+ reducido en los pacientes 3, 4, 5, 8, y 11 y linfocitos B CD19+ elevado en el paciente 1. No se encontró una P significativa en ninguna de las variables estudiadas, por el tamaño de la muestra. En conclusión las alteraciones encontradas en este estudio relacionadas con autoinmunidad son la deficiencia del componente C4 del complemento, la

positividad en los ANCA y la reducción de los linfocitos T CD4+.

DISCUSIÓN

La Inmunodeficiencia Común Variable (I.C.V) es una inmunodeficiencia que cursa con hipogamaglobulinemia y déficit de la producción específica de anticuerpos, con IgG e IgM bajas ^{1,2}. Trece por ciento de los pacientes presentan cuentas de células B de menos del 3 por ciento, con frecuentes anormalidades en las células T. Aunque clasificada como inmunodeficiencia predominantemente humoral las anormalidades de las células T son comunes.¹

La prevalencia de enfermedad autoinmune en pacientes con inmunodeficiencia común variable es del 20%, siendo las manifestaciones hematológicas las más frecuentes. De acuerdo a algunos reportes la púrpura trombocitopénica inmune se presenta en el 6% de los casos, la anemia hemolítica en el 5%, artritis seronegativa y vasculitis también son observadas. Incluso se han reportado neoplasias hematológicas ^{3,4}. Otros estudios de prevalencia han reportado a la aplasia pura de células rojas y a la neutropenia como las más frecuentes. Una de las limitantes de este estudio, es que se trata de un estudio retrospectivo, existiendo una falta de concurrencia en el tiempo de los anticuerpos.

Dentro del análisis para evaluar autoinmunidad, es conocido el papel de la célula T, como desencadenante de estas reacciones.⁶ El presente estudio no intentó determinar autoinmunidad, sino identificar la presencia de marcadores de ésta, en pacientes que ya contaban con diagnóstico de Inmunodeficiencia Común Variable, el tipo de proyecto de más utilidad sería un estudio prospectivo, pero por objetivo de tesis, se realizó solo un estudio transversal. Por esto último, la utilidad de los ANA, ANCA y del Coombs fue limitado, de ahí la baja frecuencia de positividad. De los hallazgos más importantes en el presente estudio, son alteraciones encontradas en la medición cuantitativa de las subpoblaciones de linfocitos. Semejante a lo observado en otros estudios, existen alteraciones en los linfocitos T y B, siendo la alteración de los linfocitos T la más significativa, sobre todo la disminución de los linfocitos T CD4+, los cuáles están involucrados de forma estrecha con la pérdida de tolerancia en enfermedades auto inmunitarias.⁸ Esta reducción se observó en solo cuatro pacientes.

Pese a que un trece por ciento de los pacientes con Inmunodeficiencia Común Variable presentan reducción de las cifras de linfocitos B totales, como la presentada en cinco pacientes de nuestro estudio, la reducción de las cuentas de linfocitos B CD19+ caracteriza a otro tipo de Inmunodeficiencias Primarias, como sucede en la Hipogamaglobulinemia Autosómica Recesiva. Motivo por el cual esta alteración presente en 5 de los 12 pacientes estudiados, podría indicar que otra Inmunodeficiencia Primaria es realmente la que este afectando a este tipo de pacientes. Sería indispensable para un diagnóstico definitivo, la detección de la alteración molecular.

Dentro de las otras alteraciones observadas, solo se presentó trombocitopenia en dos pacientes, no realizándose medición de anticuerpos antiplaquetarios, por falta de reactivo. De igual forma, dos pacientes presentaron ANCA positivos, ninguno ANA positivos.

Para realizar una adecuada correlación sería indispensable un estudio de seguimiento, con vigilancia estrecha de patrones clínicos y su asociación con parámetros inmunológicos, principalmente alteraciones como: reducción de sub poblaciones de linfocitos T, respuesta proliferativa in vitro reducida, defectos en la producción de citocinas, disminución de la función cooperadora, anomalías en la señalización de las células T y expresión disminuida de CD40L que puedan favorecer la pérdida de tolerancia inmunológica.^{8,9}

CONCLUSIONES

El presente estudio no intentó determinar autoinmunidad, sino identificar la presencia de marcadores de autoinmunidad en los pacientes que ya contaban con diagnóstico de Inmunodeficiencia Común Variable. Las alteraciones hematológicas más frecuentes en la biometría hemática fueron la elevación del RDW y la aglutinación plaquetaria. Solo dos pacientes presentaron reducción de los niveles del componente C4 del complemento, este último componente de la vía clásica, la cual es la vía que está más relacionada a autoinmunidad, sobre todo cuando existe deficiencia de algunos de sus componentes. De las subpoblaciones de linfocitos, la reducción de linfocitos T CD4+ y B CD19+ fueron las más frecuentes, para poder correlacionar las alteraciones de los linfocitos T, sería indispensable un estudio prospectivo que valore las alteraciones de la función de los linfocitos T y la presencia de autoinmunidad. En conclusión las alteraciones encontradas en este estudio relacionadas con autoinmunidad son: la deficiencia del componente C4 del complemento, la positividad en los ANCA y la reducción de los linfocitos T CD4+.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1-Francisco A. Bonilla, I. Leonard Bernstein, David A. Khan, Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency *Ann Allergy Clin Immunol*, 2005; 94, S1-S63
- 2-Peter D. Arkwright, Mario Abinun, and Andrew J. Cant, Autoimmunity in human primary immunodeficiency diseases, *Blood*, 2002; 99: 2694-2702
- 3-Cunningham-Ruddles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol*. 1999;92:34-48.
- 4-Wright JJ, Wagner DK, Blaise RM, Hagenruber C, Waldmann TA, Fleisher TA. Characterization of common variable immunodeficiency: identification of a subset of patients with distinctive immunophenotypic and clinical features. *Blood*. 1990; 76:2046-2051.
- 5-Carsetti R, Rosado M, Donnanno S. et al, The loss of IgM memory B cells correlates with clinical disease in common variable immunodeficiency, *J Allergy Clin Immunol*, 2005 ;115:412-17
- 6-Janeway, Charles A. Travers, Paul. Walport, Mark. Shlomchik, Mark, *Inmunobiología: el sistema inmunitario en condiciones de salud y enfermedad*, MASON, 2 Ed, p 535-50
- 7- Bayry J, Hermine O, Webster DA, Lévy Y, Kaveri SV. Common variable immunodeficiency: the immune system in chaos. *Trends Mol Med*. 2005;11 (8):370-6
- 8-O'Gorman, Role of Flow Cytometry in the Diagnosis and Monitoring of Primary Immunodeficiency Disease, *Clin Lab Med*, 2007; 27(3); 591-626
- 9-Notarangelo L, Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee Meeting in Budapest, *J Allergy Clin Immunol* , 2006; 117(4): 883-96

ANEXOS

DATOS

BIOMETRÍA HEMÁTICA

PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIA COMUN VARIABLE

PACIENTE	PLAQUETAS 1X10 ³ /ul	Hb (g/dl)	RDW	BANDAS	AGLUTINACIÓN PLAQUETARIA
1	259 000	13.6	ALTO		
2	239 000	17.2	NORMAL		
3	395 000	15	ALTO		
4	107 000	14.4	ALTO		
5	240 000	15.6	ALTO	2%	POSITIVA
6	300 000	10	NORMAL		
7	320 000	14.3	ALTO	3%	
8	415 000	13.5	ALTO	11%	POSITIVA
9	287 000	14.5	ALTO	2	POSITIVA
10	486 000	16.4	NORMAL		POSITIVA
11	149 000	14.2	NORMAL	2	
12	318 000	15.4	NORMAL	2	POSITIVA

LEUCOCITOS NEUTRÓFILOS

PACIENTE	LEUCOCITOS		NEUTRÓFILOS			
	1X10 ³ /ul	1X10 ³ /ul	LINFOCITOS 1X10 ³ /ul	MONOCITOS 1X10 ³ /ul	BASOFILOS 1X10 ³ /ul	EOSINOFILOS 1X10 ³ /ul
1	12,200	3 904	8 052	0	0	244
2	7,500	4 125	2 700	525	0	150
3	5,600	3 024	1 960	616 (11%)	0	0
4	10,900	7 630 (70%)	2 616	545	0	109
5	12,400	6 820	4 960	496	0	124
6	9,130	5 000	2 880	1050 (11.5%)	40	160
7	7,800	3 978	2 652	702	78	156
8	8,900	5 073	1 780	712	0	178
9	18,100	10 136	6 335	1086 (6%)	0	0
10	7,700	6 012	1 078	462	77	154
11	8,000	4 000	3 360	320	0	160
12	7,700	4 620	2 464	385	0	77

En negritas, se presentan los datos que se encuentran por arriba del rango normal.

CUANTIFICACIÓN DE COMPLEMENTO

INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA

PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE

PACIENTE	C3 (80-200)	C4 (10-50)
1	NORMAL	NORMAL
2	NORMAL	NORMAL
3	NORMAL	NORMAL
4	NORMAL	NORMAL
5	NORMAL	NORMAL
6	NORMAL	NORMAL
7	BAJO	BAJO
8	NORMAL	NORMAL
9	NORMAL	NORMAL
10	NORMAL	NORMAL
11	NORMAL	BAJO
12	NORMAL	NORMAL

En negritas, se presentan los datos que se encuentran por de bajo del rango normal.

ANTICUERPOS ANTI CITOPLASMA DE NEUTRÓFILO

PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE

PACIENTE	ANCA C	ANCA P
1	POSITIVO	NEGATIVO
2	NEGATIVO	NEGATIVO
3	NEGATIVO	NEGATIVO
4	NEGATIVO	NEGATIVO
5	NEGATIVO	NEGATIVO
6	NEGATIVO	NEGATIVO
7	NEGATIVO	NEGATIVO
8	NEGATIVO	NEGATIVO
9	NEGATIVO	NEGATIVO
10	NEGATIVO	NEGATIVO
11	NEGATIVO	POSITIVO
12	NEGATIVO	NEGATIVO

En negritas, los datos positivos.

ANTICUERPOS ANTINUCLEARES/COOMBS DIRECTO

PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE

PACIENTE	ANA	COOMBS DIRECTO
1	NEGATIVO	NEGATIVO
2	NEGATIVO	NEGATIVO
3	NEGATIVO	NEGATIVO
4	NEGATIVO	NEGATIVO
5	NEGATIVO	NEGATIVO
6	NEGATIVO	NEGATIVO
7	NEGATIVO	NEGATIVO
8	NEGATIVO	NEGATIVO
9	NEGATIVO	NEGATIVO
10	NEGATIVO	NEGATIVO
11	NEGATIVO	NEGATIVO
12	NEGATIVO	NEGATIVO

SUBPOBLACIONES DE LINFOCITOS

PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE

PACIENTE	LINFOCITOS T CD3+%	LINFOCITOS T ABSOLUTOS	CD4+	LINFOCITOS TCD4+/mm3	CD8+ %	LINFOCITOS T CD8+	RELACION CD4/CD8
1	67.39	5 191.11	37.27	2 870.94	14.94	1150.84	2.49
2	63.8	1 495.31	33.29	780.23	20.35	476.95	1.64
3	72.33	1 400.66	47.2	914.02	20.81	402.98	2.27
4	89.29 (52-78)	2 350.43 (800-3500)	17.35 (25-48)	456.71 (400-2100)	67.47 (9-35)	1 776.05 (200-1200)	0.26 (0.9-3.4)
5	72.81	3 651.1	12.09 (25-48)	606.26 (400-2100)	58.53 (9-35)	2 935.02 (200-1200)	0.21 (0.9-3.4)
6	57.12	1 618.75	34.05	964.96	14.36	406.96	2.37
7	54.81	1 641.06	28.57	855.41	10.93	327.25	2.61
8	64.32	1 127.15	41.59	728.83	15.35	268.99	2.71
9	82.99	5 398.62	43.13	2 805.67	34.04	2 214.35	1.27
10	44.65 (52-78)	451.07 (800-3500)	15.21 (25-48)	153.66 (400-2100)	25.03	252.86	0.61 (0.9-3.4)
11	89.97 (52-78)	3 011.48 (800-3500)	12.82 (25-48)	429.11 (400-2100)	51.28 (9-35)	1 716.44 (200-1200)	0.25 (0.9-3.4)
12	65.55	1 634.33	28.46	709.58	28.83	718.81	0.99

PACIENTE	LEUCOCITOS	LINFOCITOS TOTALES	LINFOCITOS B CD19+%	LINFOCITOS B ABSOLUTOS/mm3
1	12200	7703.08	21.73	1673.88 (200-600)
2	7500	2343.75	19.21	450.23
3	5600	1936.48	0.14(0.9-3.4)	2.71
4	10900	2632.35	1.14 (8-24)	30.01 (200-600)
5	12400	5014.56	2.21(8-24)	110.82 (200-600)
6	9130	2833.95	22.76	645.01
7	12900	2994.09	29.24	875.47
8	8900	1752	0.18 (8-24)	3.15 (200-600)
9	18100	6505.14	11.29	734.43
10	7700	1010.24	14.57	147.19 (200-600)
11	8000	3347.2	4.03 (8-24)	134.89 (200-600)
12	7700	2493.26	14.17	353.29