

T.D.
5/37

LA BETA 2 MICROGLOBULINA COMO MARCADOR TUMORAL

Juan José Saúco Márquez

R. 11901



MIGUEL GARRIDO PERALTA, TITULAR DE LA I CATEDRA DE PATOLOGIA Y CLINICA MEDICAS. FACULTAD/ DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA,

CERTIFICA:

Que D. Juan José Sauco Marquez ha / realizado la TESIS DOCTORAL sobre " LA BETA 2 MICROGLOBULINA COMO MARCADOR TUMOPAL ", en es ta Cátedra bajo mi dirección y la co-dirección del Dr. Justo Alpañés, considerandola APTA para su lectura.

Y para que conste, firmo la presente en Sevilla, a 23 de Abril de 1986.

EL CO-DIRECTOR

Dr. Justo Alpañés

A handwritten signature in cursive script, enclosed within a large, hand-drawn oval. The signature appears to read "Justo Alpañés".

EL DIRECTOR

Prof. Garrido Peralta

A handwritten signature in cursive script, consisting of a large initial 'G' followed by the name 'Garrido Peralta'.

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor M. Garrido Peralta, titular de la 1ª Cátedra de Patología y Clínica Médicas de esta Universidad, por todas las facilidades y ayudas prestadas para la realización de este trabajo y haber puesto todos los medios de la Cátedra necesarios para la realización del mismo.

Al Dr. E. Justo Alpañés, Jefe del Servicio de Medicina Interna, por su inestimable ayuda, apoyo y estímulo, sin cuya colaboración no me hubiera sido posible realizar este trabajo.

Al Prof. B. Rodríguez de Quesada, Jefe del Servicio de Medicina Nuclear y al Dr. J. Marañón López, médico adjunto del mismo por las facilidades que me han ofrecido en la consecución de los resultados y por las molestias que les he causado.

A mis compañeros del equipo formado por el Dr. Justo Alpañés por su apoyo y ayuda en todo momento.

A Inmaculada, por el apoyo y ayuda que me ha prestado.

A mis padres

INTRODUCCION

INTRODUCCION

=====

El término marcador tumoral se utiliza en la actualidad para designar sustancias identificables por métodos de laboratorio y que nos sirven de ayuda en la detección, diferenciación o seguimiento de las enfermedades tumorales.

Estas sustancias, que son de muy diversa índole (antígenos, hormonas ectópicas, proteínas, enzimas, poliaminas, etc...), pueden ser producidas también por las células tumorales, o bien ser una consecuencia de las alteraciones que en el organismo agredido provocan las células invasoras.

Los tumores, a menudo, producen hormonas, subunidades de hormonas o precursores de las mismas^{1,2}. El uso de parámetros bioquímicos o del radioinmunoanálisis produce un número de marcadores tumorales en incremento; estas sustancias pueden, en las circunstancias apropiadas, guiar en el diagnóstico y en la iniciación de la terapéutica apropiada o en cambios de la misma (tabla I).

Desgraciadamente, la especificidad de todos los marcadores tumorales descritos hasta ahora es bastante deficiente, ya que las propiedades metabólicas e inmunológicas de las células tumorales se parecen mucho a la de las células normales. La pro-

Tabla I
Principales marcadores tumorales

MARCADOR	TUMOR PRODUCTOR
- Antígeno carcinoembrionario	colon, páncreas, pulmón mama, ovario
- Gonadotrofina coriónica Beta	trofoblasto testículo
- Alfa fetoproteína	hígado testículo
- Fosfatasa ácida prostática	próstata
- Beta 2 microglobulina	S.N.C. leucemia, linfoma
- Calcitonina	carcinoma medular de tiroides
- Anticuerpos virus Epstein-Barr	linfoma de Burkit cáncer nasofaríngeo
- Antígeno fetal sulfoglicoprotéico	estómago
- Isoferritina	enfermedad de Hodgkin leucemia, mama
- K-caseína	mama tracto gastrointestinal
- Glicoproteínas asoc. a tumor mamario	mama
- Inmunoglobulinas monoclonales	mieloma linfoma
- Antígeno pancreático oncofetal	páncreas
- Antígeno polipeptídico tisular	pulmón, colon páncreas, mama

ducción de marcadores tumorales por un mismo tipo - de tumor es a menudo inconsistente, originando un - gran número de pruebas negativas. Esta frecuencia - de pruebas positivas y negativas falsas es la causa del uso muy limitado de los marcadores tumorales.

APLICACIONES

Los marcadores tumorales se han utilizado como pruebas definitivas con las que médico puede evaluar la respuesta de un tumor a la terapéutica y determi^unar la recurrencia de la enfermedad. Frecuentemente, las decisiones de empezar, continuar, o detener un tratamiento se ven influenciadas por determinacio - nes seriadas del nivel de un marcador tumoral.

Así pues, a un marcador tumoral le podemos dar muy diversas aplicaciones, tales como su utiliza - ción para conseguir un diagnóstico positivo e, in - cluso, precoz del cáncer; la posibilidad de acceder por medio del marcador a la localización y tipo de tumor, ya que existen algunos marcadores que son - más específicos para ciertos órganos; el efectuar - un seguimiento del curso de la enfermedad, demos - trando el aumento o descenso del marcador en cues - tión, por lo que podremos también observar su capa - cidad para evaluar el pronóstico de la enfermedad y su respuesta al tratamiento (Herberman 1979)³.

.../...



CLASIFICACION

Según su naturaleza y procedencia, podremos clasificar los marcadores tumorales usados más comúnmente en varios grupos que comentaremos a continuación:

- Agentes inmunológicos.
- Enzimas.
- Hormonas ectópicas.
- Proteínas plasmáticas.
- Otros marcadores.

A) Marcadores tumorales inmunológicos.

Alfafetoproteína.

Es una proteína carcinoembrionaria descrita en el suero fetal del ratón en 1963 por Abelev⁴, y así mismo descrita en el animal adulto con hepatocarcinoma. En humanos fue descrita por Tatarinov en 1963 en un paciente con hepatoma.

Es detectable en fetos humanos, siendo su estructura similar a la de la albúmina, teniendo propiedades parecidas a ella. En su composición presenta un 3% de carbohidratos⁵.

Tiene su principal valor diagnóstico en los hepatomas y hepatoblastomas; existen ligeras elevaciones de estas sustancias en metástasis hepáticas de carcinomas de pulmón, colon, esófago, estómago, pán

creas y próstata; también cursan con elevación de A.F.P. la hepatitis vírica y la cirrosis hepática⁶. Se puede usar también en el diagnóstico diferencial del coriocarcinoma, cáncer testicular y cáncer gástrico⁷.

Su determinación se puede efectuar por diversos métodos como son las pruebas de Ouchterlony e Inmunodifusión radial, Radioinmunoanálisis, Hemaglutinación y Enzimoimmunoensayo.

Antígeno Carcinoembrionario.

Fue aislado por Gold en 1965 en un paciente con cáncer de colon⁸. Es una glicoproteína de peso molecular de 200.000 y que contiene un 50% de carbohidratos.

Aunque en un principio se creyó que era específico del colon fetal y del carcinoma de colon, actualmente se encuentra descrito en otros tumores, en tejidos del organismo y en secreciones normales. En los tumores unas cifras muy elevadas de C.E.A. suelen empeorar el pronóstico. Está elevado significativamente este marcador en un 90% de los pacientes con carcinoma de páncreas, en un 60% de aquéllos que tienen metástasis de carcinoma de mama y varía su frecuencia de elevación en pacientes con otras malignidades⁹.

.../...

Su determinación se efectúa por Radioinmunoensayo y Enzimoimmunoensayo⁴.

Sus valores normales están por debajo de 2'5 - ngrs./cc, salvo en fumadores, en los que se encuentran situados entre 2'5 y 5 ngrs/cc sin padecer enfermedad cancerosa¹⁰.

Antígeno Sulfoglucoproteico.

Fue descrito en 1966 por Hakkinen¹¹. Es un antígeno glucoprotéico que se encuentra en el 93% de las muestras de jugo gástrico de pacientes portadores de un cáncer de estómago; sin embargo, también se encuentra en las células gástricas normales que están cercanas al cáncer gástrico.

Es un componente presente, por lo general, en las muestras de intestino fetal; guarda relación con los antígenos de grupo sanguíneo. Su determinación se efectúa por el método de Ouchterlony.

En 1974, en un muestreo masivo realizado por Hakkinen, se encontro que un 6-7% de la población normal tiene este antígeno positivo; es positivo también en elevado número de lesiones precancerosas, sobre todo en adenomas.

Antígeno Polipeptídico Tisular.

Bjorklund lo describió en 1957 en portadores -

14

de tumores anaplásicos¹². Es un antígeno que se libera en los cultivos de células cancerosas; se encuentra en células cancerígenas de animales y en la placenta humana.

Es detectado por técnicas de inhibición de la hemaglutinación, considerándose como cifras normales a las inferiores a 0.09 unidades por centímetro cúbico.

En enfermos con cáncer, se encuentra T.P.A. elevado en un 74% de sueros y en un 64% de orinas; en tumores benignos está elevado en un 36% de los sueros y en un 24% de orinas; y, por último, en sujetos sanos se encuentran valores elevados en un 3% de sueros y en un 11% de orinas (Menéndez-Botet. - 1979)¹³.

B) Enzimas e Isoenzimas.

Las enzimas se encuentran normalmente en cantidades demostrables en el plasma de los sujetos sanos, en ocasiones existen enfermedades que cursan con aumentos más o menos importantes de enzimas que son característicos de los órganos sobre los que actúa la enfermedad o de las alteraciones que sobre una vía metabólica inducen.

Fosfatasa alcalina.

La fosfatasa alcalina puede aumentar en enfer-

mos con cáncer de un modo inespecífico, razón por la cual tiene mayor interés la elevación de la isoenzima correspondiente al tejido donde asienta el tumor, principalmente la fracción ósea en metástasis del esqueleto o la isoenzima hepática en los tumores que asientan en dicho órgano¹⁴.

Fishman¹⁵ en 1974 describió la isoenzima Regan en un enfermo con carcinoma bronquial, que es term^o estable y se inhibe con fenilalanina al 0.05 M, es decir, que tiene características similares a la isoenzima placentaria, por lo que también es denominada isoenzima carcinoplacentaria.

Además de ser producida por el carcinoma bronquial, puede ser producida también por el carcinoma de mama, de colon, de ovario o de cérvix.

Puede ser utilizada para monitorizar la evolución del tumor, pues, al desaparecer éste, desaparece la isoenzima. También puede detectarse esta isoenzima en la polipósis familiar y en la colitis ulcerosa¹⁶.

Otra isoenzima importante de la fosfatasa alcalina es la isoenzima Nagan¹⁷, que se presenta en el adenocarcinoma de páncreas y vías biliares.

Fosfatasa Acida.

Es una enzima que tiene varias fracciones o isoenzimas, de las cuales la más usada en el diagnós

tico de los tumores es la fracción prostática, que se usa como marcador en el caso de tumores metastásicos debidos a cáncer de próstat. Tiene el inconveniente de que sólo se eleva en las formas avanzadas de la enfermedad.

La fracción prostática se determina por Radioinmunoanálisis según el método de Foti¹⁸, y es muy útil sobre todo en estadíos avanzados.

5 Nucleotidasa.

Es una enzima que se localiza en la membrana citoplasmática del hepatocito y en las células ductales hepáticas biliares.

Puede ser útil en la detección de metástasis hepáticas con o sin ictericia. También se eleva en la cirrosis biliar primaria, en colestasis inducidas por drogas y en ictericias obstructivas extrahepáticas¹⁹.

Lactato Deshidrogenasa.

Esta enzima sólo se eleva en el 50% de los casos muy avanzados de cáncer. El aumento se debe a su liberación por células neoplásicas o a la destrucción de células normales.

La Lactato deshidrogenasa o láctico deshidrogenasa tiene 5 isoenzimas que pueden estar elevados en conjunto o selectivamente: la fracción I está

17

elevada en melanomas; la 2 y 3 lo están en leucemias y linfomas; mientras que una elevación aislada de la fracción 3 acontece en los carcinomas de pulmón; las fracciones 4 y 5 suelen estar elevadas en tumores malignos genitourinarios, de páncreas y de hígado²⁰.

Gammaglutamiltransferasa.

Esta enzima constituye un indicador muy sensible en las enfermedades hepáticas²¹, pero tiene el inconveniente de su inespecificidad; es un buen indicador de obstrucción biliopancreática, especialmente en enfermos con cáncer.

Se encuentran elevaciones séricas de esta enzima en un 85% de los enfermos alcohólicos crónicos. También se encuentran elevaciones en nefropatías por administración de medicamentos, en cardiopatías, en metástasis óseas del cáncer de próstata y durante el postoperatorio²².

Leucin-aminopeptidasa.

Es una enzima muy abundante en el intestino delgado, hígado, páncreas, túbulos renales, testículos y útero.

Se eleva especialmente en el cáncer de cabeza de páncreas, con o sin metástasis hepáticas; también acontecen elevaciones en las pancreatitis agudas, cirrosis hepática alcohólica y durante el embarazo²³.

Histaminasa.

Esta enzima fue descubierta como posible marcador en 1978 por Baylin y sus colaboradores²⁴, quienes demostraron su utilidad en el carcinoma de células pequeñas del pulmón.

Se ha empleado junto con la calcitonina como marcador tumoral en el carcinoma medular del tiroides.

Muraminidasa.

Es producida específicamente por los monoblastos, siendo útil su utilización en el diagnóstico de leucemias monocíticas agudas²⁵ en las que está elevada tanto en suero como en orina, elevándose también moderadamente en leucemias mielomonocíticas.

No es una enzima específica, ya que puede elevarse también en sarcoidosis, T.B.C., y anemia megaloblástica.

Galactosil Transferasa II.

Es una isoenzima de la Galactosil transferasa, descubierta por Podolsky en 1977²⁶; se encuentra elevada en suero y en derrames de enfermos cancerosos y parece ser más un producto del tumor que una respuesta del huésped.

.../...

Se encuentran también elevaciones de esta isoenzima en enfermedades benignas tales como hepatopatía alcohólica y en la enfermedad celíaca.

Ceruloplasmina.

Es una oxidasa resultante de la combinación entre una globulina alfa 2 y cobre. Es un buen indicador de actividad tumoral en leucemias y en enfermedad de Hodgkin, aunque no es muy específico²⁷.

C) Hormonas Ectópicas.

Son producidas por tumores que secretan estas sustancias del mismo modo que las secretan sus verdaderos órganos productores; forman parte de los llamados Síndromes Paraneoplásicos (tabla II).

La importancia de los Síndromes Paraneoplásicos radica en que las hormonas que producen ectópicamente pueden utilizarse como marcadores tumorales para llegar a su diagnóstico, o lo que es más importante, en pacientes previamente tratados para detectar recidivas precoces o determinar el tratamiento ulterior.

Gonadotrofina Coriónica humana.

Esta hormona resulta un buen índice para el diagnóstico de mola hidatidiforme o coriocarcinoma²⁸.

.../...

Tabla II

Hormonas presentes en Síndromes Paraneoplásicos

HORMONA (H-like)	TUMOR
- PTH	pulmón, riñón, colon parótida, linfoma, ovario hígado, laringe, páncreas
- Calcitonina	Cresta neural(oat cell, melanoma, bronquio, medular), tiroides
- ACTH	pulmón, páncreas, próstata
- ADH	pulmón, páncreas próstata
- Eritropoyetina	riñón, cerebelo hígado, útero, ovario
- Insulina	páncreas, hígado suprarrenales, sarcoma estómago, ovario
- HCG	hígado, suprarrenales pulmón, esófago carcinoides
- STH	pulmón endometrio
- Fosfatasa alcalina placentaria	pulmón, mama, colon ovario, páncreas, cérvix linfoma, estómago
- TSH	coriocarcinoma, molas testículo
- Prolactina	riñón



Otros tumores malignos no trofoblásticos pueden producir Gonadotrofina Coriónica, como sucede con el carcinoma de pulmón, el cáncer de páncreas, el cáncer de estómago y los tumores malignos de endometrio y hepatomas²⁹.

A.C.T.H.

Puede ser producida por carcinomas indiferenciados de pulmón, originando un Síndrome de Cushing; también puede ser producida por tumores pancreáticos de células no Beta, por timomas y por tumores carcinoideas³⁰.

A.D.H.

El aumento de la hormona antidiurética puede estar asociado a un carcinoma de células indiferenciadas de pulmón o a un carcinoma de páncreas. Al provocar un edema cerebral acompañado de estupor y confusión, puede simular un cuadro de metástasis cerebrales³¹.

Insulina.

Esta hormona puede ser producida ectópicamente por tumores carcinoideos, por tumores bronquiales, por mesioteliomas, liposarcomas y fibrosarcomas, dando lugar a hipoglucemia que es más manifiesta en el caso del fibrosarcoma³².

Calcitonina.

La calcitonina es producida por el carcinoma medular del tiroides³³, aunque puede ser también producida por otros Apudomas, incluso puede ser producida por el carcinoma de células pequeñas de pulmón.

D) Proteínas plasmáticas.

Son sustancias que normalmente se encuentran presentes en el plasma, pero que por diversas circunstancias aparecen incrementos en el curso de las afecciones neoplásicas.

Ferritina.

Esta proteína se halla incrementada en plasma en la enfermedad de Hodgkin, en leucemias agudas, en cáncer de mama, en hepatomas y en carcinoma de pulmón³⁴.

Es positiva en cáncer de pulmón en un 72% de los enfermos, siendo esta proporción más elevada en aquellos casos que cursan con metástasis.

También se encuentran incrementos plasmáticos de la ferritina en enfermedad hepática con destrucción celular y en anemias arregenerativas³⁵.

.../...



K-Caseína.

Esta proteína se determina por Radioinmunoensa-
yo, la K-Caseína puede ser un marcador tumoral útil-
en el estudio del cáncer de mama, sugiriéndose su u-
so para la monitorización del mismo; sin embargo, no
está clara su relación con la masa tumoral³⁶.

Es positiva en un 12% de cánceres de mama en es-
tadíos I, II, III, IV no tratados; mientras que en -
los estadíos IV tratados lo es en el 27%³⁶.

Beta 2 microglobulina.

Esta proteína plasmática es el eje del presente
trabajo, y sobre ella hablaremos más adelante en pro-
fundidad.

E) Otros marcadores tumorales

Existen muchas otras sustancias que se inten-
tan emplear como marcadores tumorales. Uno de ellas,
es el Acido Siálico unido a los lípidos del plasma,-
el cual forma parte de las investigaciones llevadas-
a cabo por parte de nuestro grupo. El Acido Siálico-
(Acido N-acetilneuramínico o N.A.N.A.) es un ganglió-
gido que forma parte de la membrana celular³⁷. Los -
niveles de gangliósidos están incrementados en las -
células cancerosas y en las membranas plasmáticas de
tales células en comparación con células homólogas -

sanas^{38,39}; estos incrementos se reflejan por el -- aumento hallado en sus niveles sanguíneos en el crecimiento de la enfermedad cancerosa. Las cifras consideradas como límite de la normalidad están situadas en 20 mgrs/100 ml.

Existen otras sustancias que pueden servirnos -- para valorar la existencia de un cáncer, por ejemplo, en los linfomas de Burkitt y en carcinomas nasofaríngeos se han encontrado títulos elevados de anticuerpos contra el virus de Ebstein-Barr, pero tienen un valor limitado, ya que un 70-85% de los adultos tienen elevaciones en el título de dicho anticuerpo, el cual aparece también elevado en la Mononucleosis infecciosa, en la Sarcoidosis y en la enfermedad de -- Crohn⁴⁰.

En 1971, Wood y Morton⁴¹ describieron la existencia de títulos elevados de anticuerpos frente a -- los antígenos de sarcoma en enfermos de sarcoma, en pacientes sarcomatosos y en personas en estrecho con tacto con ellos.

También en 1971, Morton⁴² estudió los anticuerpos contra antígenos del melanoma y otros investigadores⁴³ llegaron a señalar que en los enfermos con -- melanoma hay títulos elevados de anticuerpos contra -- antígenos intracelulares de melanomas, mientras que los anticuerpos frente a los antígenos de superficie se encuentran sólo en el suero de los enfermos de -- los que proviene el antígeno.

BETA 2 MICROGLOBULINA.

En 1964, Beggard y Bearn⁴⁴ aislaron en la orina de pacientes afectos de enfermedad de Wilson, intoxicación crónica por Cadmio y en otros pacientes afectos de diversas tubulopatías congénitas, una proteína con un peso molecular de 11.815 Daltons^{45,46}, a la que por su movilidad electroforética se clasificó entre las Beta Globulinas⁴⁷, y que por su pequeño tamaño es denominada Beta 2 microglobulina.

Esta microproteína está asociada a las cadenas ligeras de los antígenos H.L.A. de las membranas celulares⁴⁸, aunque algunas moléculas pueden hallarse en forma libre en la superficie de los linfocitos⁴⁹.

Ha sido detectada en las membranas de casi todas las células⁵⁰, excepto en los eritrocitos y células trofoblásticas⁵¹, siendo los linfocitos T y B su mayor fuente de producción^{48,49,52}.

Se encuentra presente en la mayoría de los líquidos orgánicos en bajas concentraciones^{53,54} y se cataboliza en el riñón^{55,56}.

Estructura.

Smithies y Poulik⁵⁷ iniciaron los estudios de su estructura y llegaron a determinar la secuencia de sus primeros 44 aminoácidos; posteriormente estos

estudios fueron completados por Peterson y sus colaboradores⁵⁸ y por Cunningham y sus colaboradores⁵⁹, - quienes consiguieron determinar la frecuencia de sus 100 aminoácidos (figura 1).

En esta cadena polipeptídica de 100 aminoácidos, existen dos Cisteínas en las posiciones 25 y 81 que forman un puente disulfuro intracatenario que le confiere a la molécula su peculiar forma esférica (figura 2).

Los estudios realizados acerca de su estructura tridimensional y su secuencia de aminoácidos han revelado que tiene un estrecho parecido con las cadenas ligeras y pesadas de las Inmunoglobulinas^{60,61}, - en especial con la Ig. G y sobre todo con sus dominios CH 3 y CL, pero también con CH 1 y CH 2, que al igual que CH 3 tienen restos de 100-110 aminoácidos (figura 3).

De los estudios de Peterson y sus colaboradores, se desprende que en el proceso evolutivo, la Beta 2-microglobulina y las Inmunoglobulinas, descienden de una fuente común⁶².

La Beta 2 microglobulina está asociada a las cadenas ligeras de los antígenos H.L.A. de las membranas celulares^{48,49,63}, y más concretamente en los Lo ci A, B y C⁶⁴ (figura 4). La primera indicación de la asociación entre H.L.A. y Beta 2 microglobulina fue realizada por Nakamuro y colaboradores⁶⁵, que aislaron un fragmento de peso molecular 11.000 Daltons de un cultivo de células linfoides humanas y vieron que

Figura 1

Secuencia de aminoácidos de la Beta 2 microglobulina

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ile	Gln	Arg	Thr	Pro	Lys	Ile	Gln	Val	Tyr
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Ser	Arg	His	Pro	Ala	Glu	Asn	Gly	Lys	Ser
21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Asn	Phe	Leu	Asn	Cys	Tyr	Val	Ser	Gly	Phe
31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
His	Pro	Ser	Asp	Ile	Glu	Val	Asp	Leu	Leu
41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
Lys	Asp	Gly	Glu	Arg	Ile	Glu	Lys	Val	Glu
51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
His	Ser	Asp	Leu	Ser	Phe	Ser	Lys	Asp	Trp
61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
Ser	Phe	Tyr	Leu	Leu	Tyr	Ser	Tyr	Thr	Glu
71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
Phe	Thr	Pro	Thr	Glu	Lys	Asp	Glu	Tyr	Ala
81	82	83	84	85	86	87	88	89	90
Cys	Arg	Val	Asn	His	Val	Thr	Leu	Ser	Gln
91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
Pro	Lys	Ile	Val	Lys	Trp	Asp	Arg	Asp	Met

Figura 2
Aspecto de la Beta 2 microglobulina

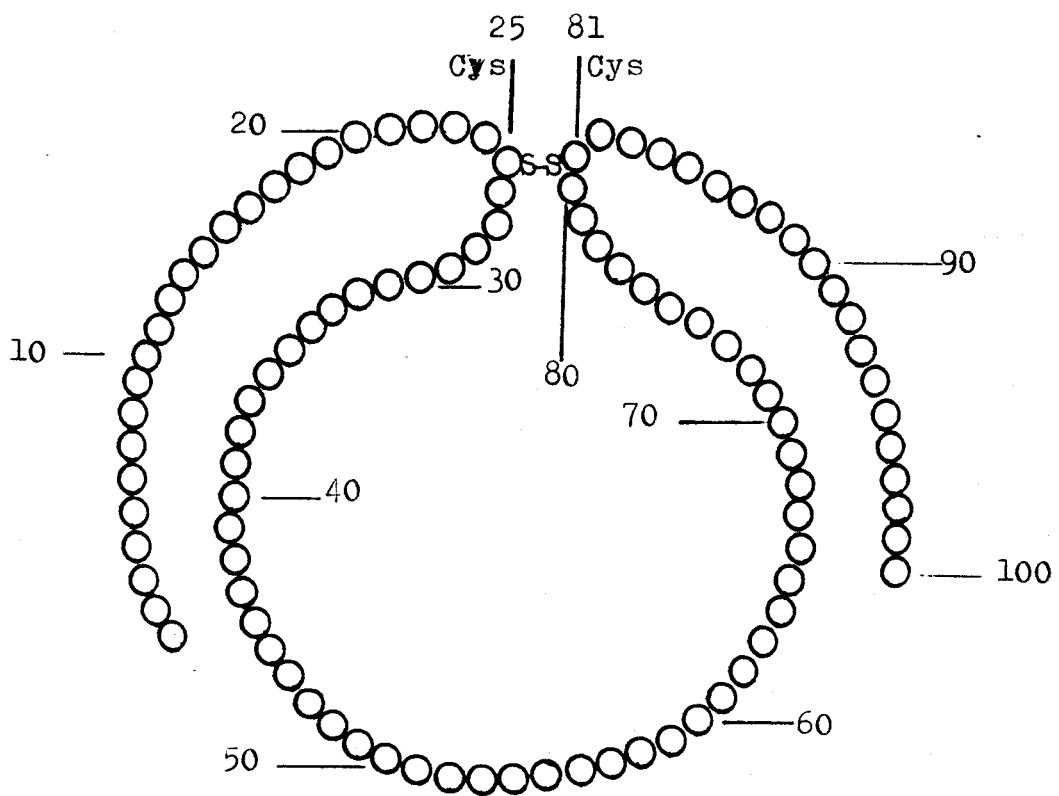


Figura 3

Relación entre la Ig.G humana y la Beta 2 microglobulina

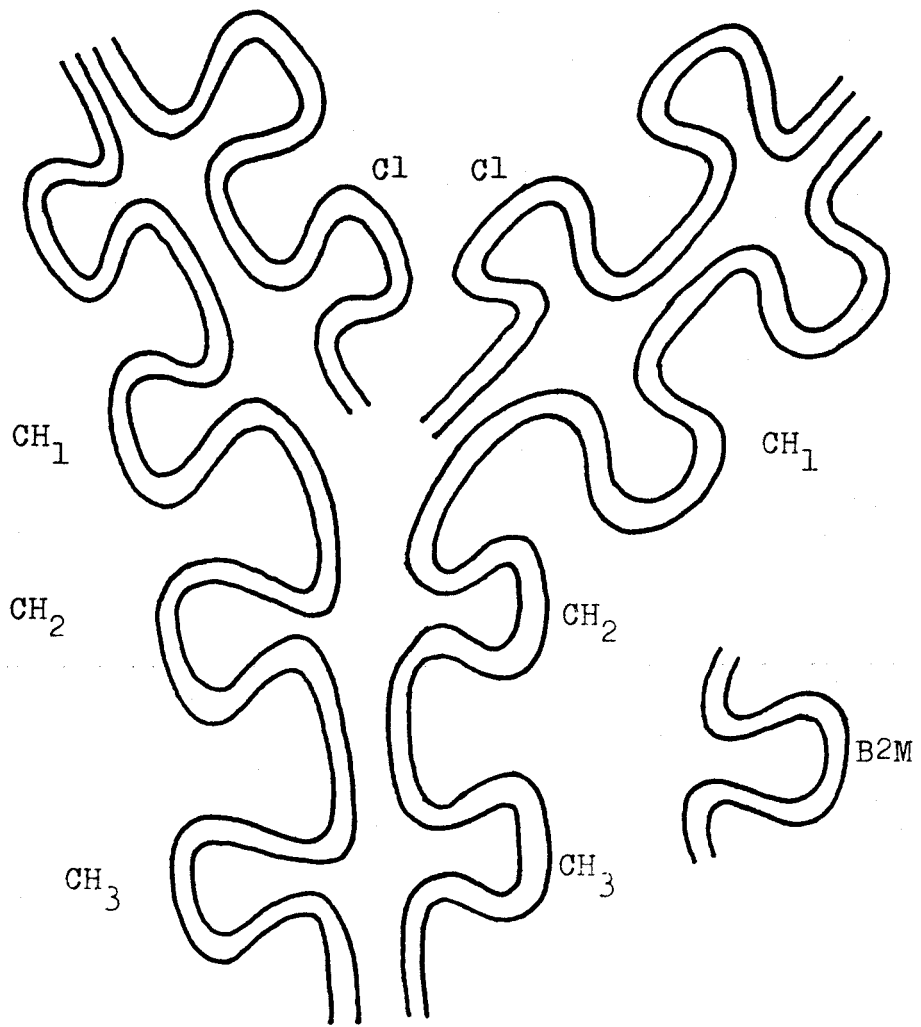
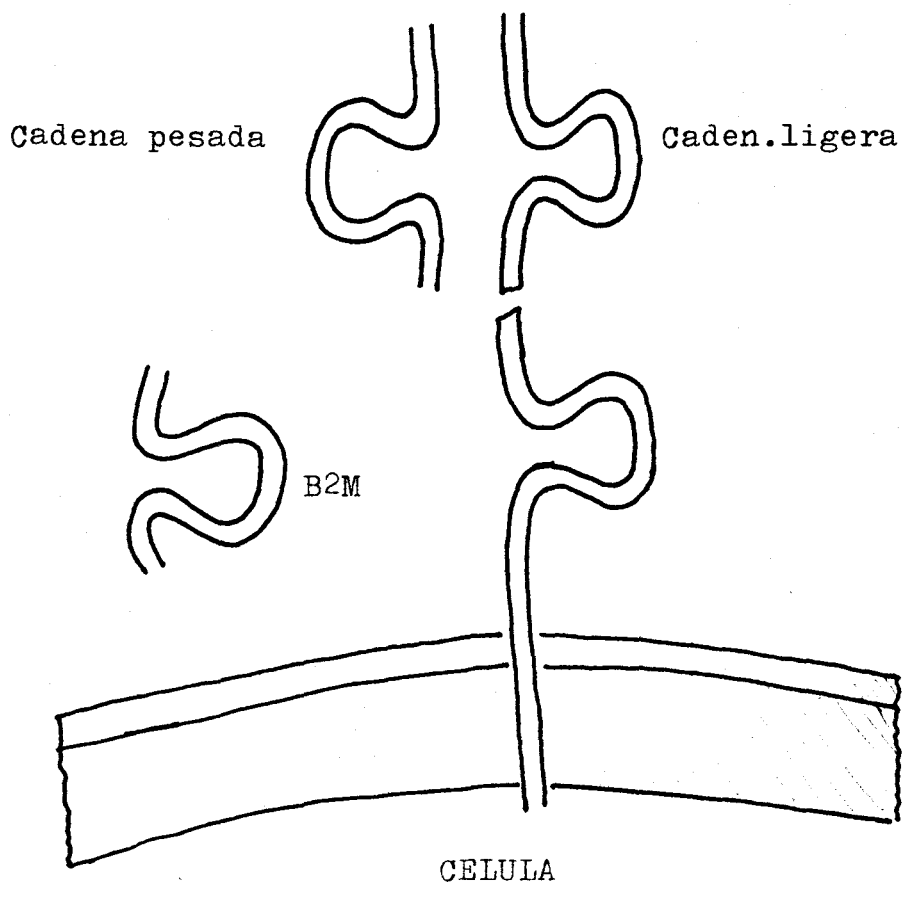


Figura 4
Relación entre HLA y Beta 2 microglobulina



la composición de aminoácidos era idéntica esencialmente a la de la Beta 2 microglobulina, posteriormente concluyeron que esta porción era un fragmento de H.L.A. En el hombre, su producción está determinada por la región H.L.A. del cromosoma 6⁶⁶.

Esta microproteína tiene entre sus principales propiedades fisicoquímicas un coeficiente de sedimentación S 20 w de 1.65⁴⁹, su radio molecular de Stoke es de 15 Å⁴⁹, su punto isoeléctrico es de 5.7⁴⁷. No contiene hidratos de carbono ni grupos sulfidrilos libres y su contenido en nitrógeno es del 16.3% (tabla III)

Síntesis y catabolismo.

Como referíamos anteriormente, la Beta 2 microglobulina es sintetizada por casi todas las células del organismo, excepto los eritrocitos y las células trofoblásticas⁵¹. Es secretada pues, por células nucleadas circulantes, mesenquimatosas y epiteliales.

Las células del organismo la sintetizan a una velocidad de 120 µgrs/kg/h.⁶⁷, siendo sintetizada en mayor cantidad por los linfocitos T y B^{48,49,52}. Esta síntesis está muy relacionada con la síntesis de inmunoglobulinas⁶⁸.

La síntesis de Beta 2 microglobulina por los linfocitos se puede demostrar por incubación de linfocitos en un medio de cultivo con leucina tritiada; posteriormente, se hace precipitar la Beta 2 microglobu



Tabla III

Parámetros físico-químicos de la Beta 2 microglobulina.

Movilidad electroforética.-----	Betaglobulina.
Punto isoeléctrico (pH).-----	5.4-5.7.
Coefficiente de sedimentación S _{20w} .--	1.65
Coefficiente de difusión.-----	13.3x10 ⁻⁷ cm ² /sg.
Peso molecular.-----	11.815.
Contenido de Nitrógeno.-----	16.3%.
Grupos sulfidrilos libres.-----	0.
Carbóhidratos.-----	0.
NH ₂ terminal.-----	Ile.(hum. y ratas) Val.(perros-conej)

lina formada en el medio de cultivo mediante la reacción con un anticuerpo anti-Beta 2 microglobulina directo, el precipitado así obtenido contiene Beta 2 - microglobulina marcada con la leucina tritiada, ya que este aminoácido forma parte de la cadena de aminoácidos de esta proteína, como se puede apreciar en la figura 1. De esta manera, podremos hacer una medición de la radiación que contiene el precipitado y - cuantificar la tasa de producción de Beta 2 microglobulina por los linfocitos⁶⁹.

Bernier y Fanger⁷⁰ demostraron que la Beta 2 microglobulina es sintetizada por los linfocitos, y que la estimulación con Fitohemaglutinina incrementa la tasa de síntesis de dicha proteína. Hutteroth⁷¹ ha estudiado la producción de Beta 2 microglobulina y - Gammaglobulina en cultivos de tejidos linfoides por técnicas de Inmunodifusión radial, mostrando que ambas proteínas son secretadas independientemente. La producción de Beta 2 microglobulina fue bastante uniforme, variando de 0.22 a 0.72 μ grs/ml de la mencionada sustancia sintetizadas por 10^6 células en 24 h. La línea celular más activa sintetizaba 21 moléculas de Beta 2 microglobulina por célula en un segundo⁷¹.

Nilson y Evrin estudiaron gran cantidad de cultivos celulares de varios orígenes y demostraron que todos producían Beta 2 microglobulina⁷², sintetizando los derivados de tejidos tumorales (carcinomas) - grandes cantidades.

Nilson, Evrin y Welsh estudiaron la producción-



simultánea de Gammaglobulina y Beta 2 microglobulina⁷³, no encontrando correlación entre la capacidad de secretar Inmunoglobulinas y Beta 2 microglobulina, lo cual corrobora los resultados de Hutteron⁷¹. Los resultados de ambos grupos les hicieron llegar a concluir que los genes responsables de la producción de Inmunoglobulinas y Beta 2 microglobulina están bajo mecanismos reguladores separados. Se ha comprobado que los genes responsables de la producción de esta microproteína radican en el cromosoma 15⁷⁴⁻⁷⁶.

La Beta 2 microglobulina del sobrenadante de cultivos de líneas de células linfoblásticas, fue aislada y caracterizada por Poulik y Bloom⁷⁷, demostrando que la Beta 2 microglobulina tenía el mismo peso molecular e idénticas propiedades electroforéticas e inmunológicas que la aislada de la orina.

Usando diferentes métodos, Poulik y Motwani⁷⁸ y Peterson y colaboradores demostraron que la Beta 2 microglobulina está presente en las membranas de los linfocitos. Además, Poulik⁷⁹ demostró que esta sustancia está presente en otras células, en plaquetas y en células procedentes de gran variedad de tumores. Fangier y Bernier⁸⁰, pensaron que el número de moléculas de esta sustancia en la membrana de las células podía ser determinado por Inmunofluorescencia.

Los estudios de Nilson, Evrin y Welsh⁷³ sobre la síntesis de esta sustancia probaron que está indudablemente presente y/o secretada por células de distintos orígenes, y que todas ellas eran células nu -

cleadas; en las células rojas maduras humanas, no fue encontrada la Beta 2 microglobulina cuando se usó la Fluoresceína marcada con antisuero anti-Beta 2 microglobulina. Para probar este punto, Evrin y Pertoft⁸¹ rompieron células rojas, plaquetas, polimorfonucleares y linfocitos con urea, detergentes, ácidos, etc, y determinaron por R.I.A. el número de moléculas de Beta 2 microglobulina en la superficie de esas células. En los eritrocitos no encontraron moléculas y - en las plaquetas, mononucleares y polimorfonucleares encontraron 0.22×10^5 , 3.7×10^5 y 0.49×10^5 moléculas - de esta sustancia por célula respectivamente. Tras - numerosos estudios diversos autores llegaron a concluir que la densidad de esta sustancia en la superficie celular se correlaciona con el área de la superficie celular.

Recientemente, Plesmer⁸² tras romper membranas de linfocitos llegó a estimar que en ellos existen - alrededor de 5.2×10^5 moléculas de Beta 2 microglobulina.

Para el linfocito, la Beta 2 microglobulina es una proteína de importancia, ya que está íntimamente asociada con su complejo H.L.A. de superficie^{83,84}. - En otros estudios, se sugiere que existen algunas moléculas de esta proteína en la superficie de linfocitos que no están asociadas al antígeno H.L.A., siendo prueba de esta relativa independencia el hecho de que tanto la Beta 2 microglobulina y las proteínas - del sistema H.L.A. son productos de cromosomas diferentes⁷⁴.

La vida media de la Beta 2 microglobulina en su jetos sanos oscila entre menos de 60 minutos⁸⁵ y 107 minutos⁸⁶. La beta 2 microglobulina circula de modo libre y monomérico por el plasma en un 95%, estando el 5% restante unido a otras proteínas.

En virtud de su pequeño tamaño, 11.815 Daltons⁴⁶ de peso molecular, su coeficiente de filtración es de 0.8, es decir, que es en un 80% tan filtrable como la urea a una concentración en plasma de 1.5 μ grs/ml y a una tasa de filtración glomerular de 120 l/día siendo excretada en el sujeto normal cantidades inferiores a 0.3 mgrs en orina al día.

Como muchas otras proteínas de bajo peso molecular, la Beta 2 microglobulina es manejada en el riñón por un proceso de filtración glomerular con un rango de filtración de 100 a 300 mgrs al día, siendo reabsorbida por el túbulo contorneado proximal en un 99.9%; posteriormente es catabolizada en las células epiteliales de los túbulos proximales⁸⁷. Esta reabsorción se efectúa por un proceso de micropinocitosis por el borde en cepillo de las células epiteliales tubulares, seguido de la formación de vacuolas de endocitosis que permiten la degradación de la molécula de Beta 2 microglobulina por los enzimas lisosómicos hasta quedar reducida a aminoácidos^{88,89}. Existen experiencias que demuestran cómo la Beta 2 microglobulina depende de la secreción peritubular para su catabolismo⁹⁰.

La suma de la tasa de filtración y del catabo -

lismo de la Beta 2 microglobulina se aproxima a su síntesis, lo cual sugiere que el riñón es el principal catabolizador de esta molécula en el organismo⁹¹.

Las concentraciones séricas de Beta 2 microglobulina y Creatinina en individuos normales o con diferentes grado de insuficiencia renal, sugieren que estas proteínas dependen en gran parte de la filtración glomerular para su correcto catabolismo, por eso, los pacientes nefrectomizados que esperan el trasplante renal, tienen niveles extremadamente elevados de Beta 2 microglobulina⁶⁹, (figura 5).

En experimentos realizados por Bernier y Conrad⁹², se estudia la curva de desaparición de Beta 2 microglobulina tras la inyección de la misma en ratas; en sus mediciones encontraron que los niveles sanguíneos de Beta 2 microglobulina bajaban muy rápidamente en las ratas normales, y que esta eliminación no era influenciada por la ligadura ureteral bilateral. Sin embargo, si efectuaban una nefrectomía bilateral, la curva de desaparición arterial de la Beta 2 microglobulina era prolongada, casi plana; esto prueba que el riñón es el principal órgano donde tiene lugar el catabolismo de la Beta 2 microglobulina y que este catabolismo es superior a las cifras de esta sustancia eliminadas por orina en forma libre (figura 6).

Por lo tanto, si la función renal no está alterada, el aumento de los niveles plasmáticos de Beta-2 microglobulina indica que existe un aumento en su-

Figura 5

Cambios en el metabolismo renal de la B2M según la función renal

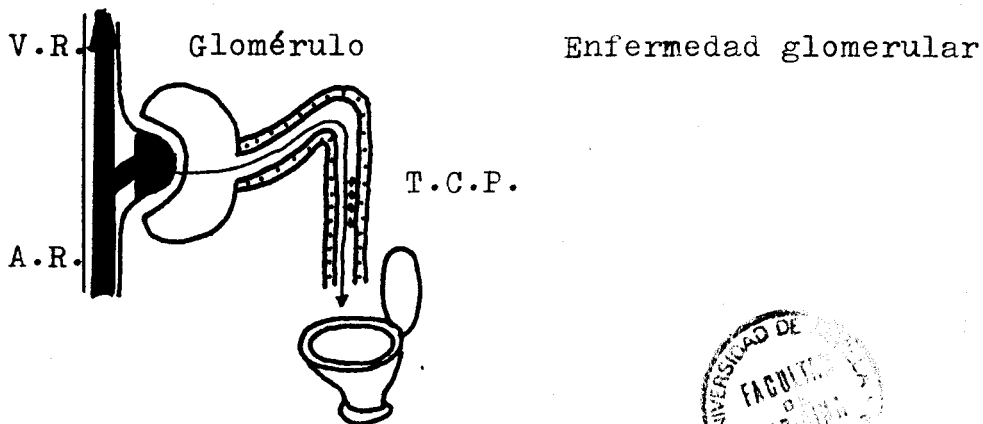
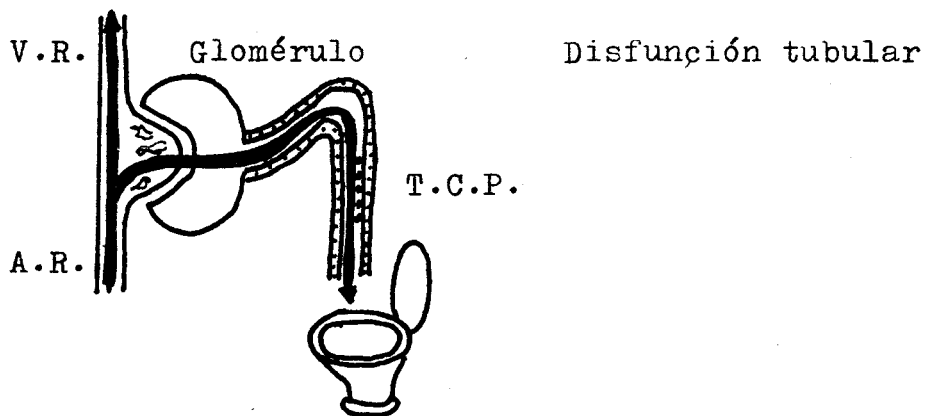
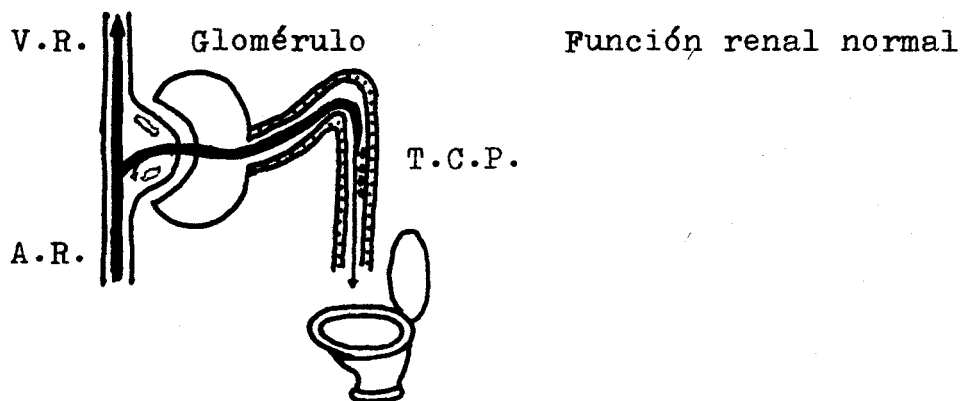
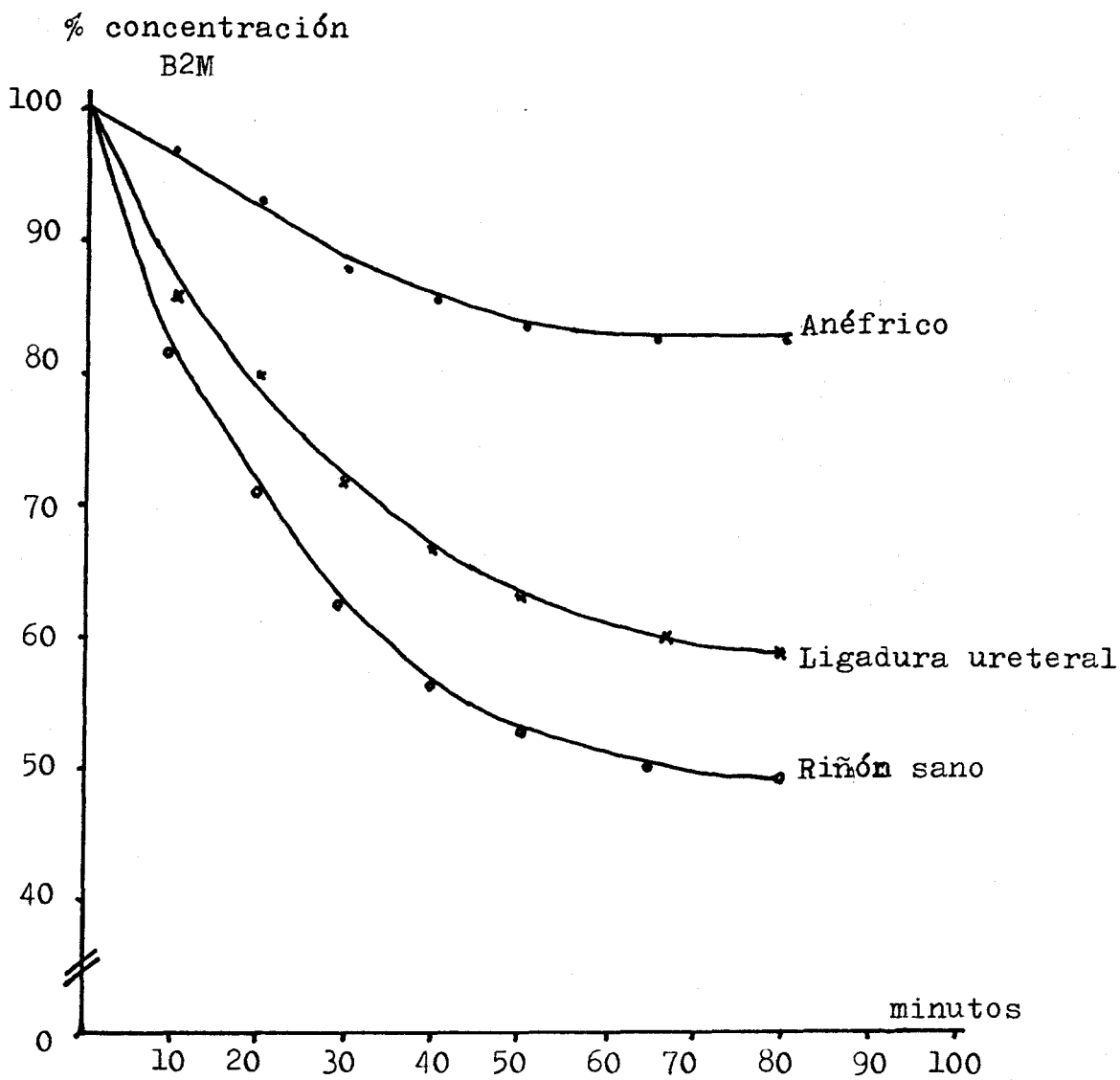


Figura 6

Curva de desaparición arterial de la B2M tras su inyección



0= 5 minutos tras la inyección arterial de B2M

producción y en su liberación a la circulación^{54- 56}.

Papel de la Beta 2 microglobulina en el organismo.

Aunque su función específica permanece incierta, se le han sugerido una serie de posibles papeles en el organismo:

-Participación en el sistema inmune:

Por su secuencia de aminoácidos y su estructura tridimensional, se ha revelado que tiene un estrecho parecido con las regiones constantes de las cadenas pesadas y ligeras de las Inmunoglobulinas. En especial, con la Ig.G. y sobre todo con sus dominios CH3 y CL, pero también con CH1 y CH2^{60,61}.

Constituye la cadena ligera de los antígenos de histocompatibilidad presentes en la membrana de la mayoría de las células.

En 1974, Peterson⁶⁶ demostró que forma parte del complejo antigénico H.L.A. de histocompatibilidad mayor unido a las células que está situado en el hombre en la región H.L.A. del cromosoma 6.

Diversas células del sistema inmune, tienen receptores para la porción Fc de las Inmunoglobulinas; estos probablemente capacitan a las células para finalidades específicas. Yamashida y colaboradores sugieren que la Beta 2 microglobulina tiene un importante papel como integrante de los receptores de la superficie celular⁹³.

La homología entre Beta 2 microglobulina y el fragmento Fc de la Inmunoglobulina G, sugiere que ambas proteínas pueden participar de funciones similares, y así, al igual que el dominio CH3, la Beta 2 - microglobulina fijada a los hematíes de carnero facilita la formación de rosetas con macrófagos de cobaya^{94,95}.

La Beta 2 microglobulina parece controlar la expresión de diversos antígenos de la superficie celular y verosímilmente su síntesis, al igual que las cadenas ligeras de las Inmunoglobulinas controlan la biosíntesis y expresión de las cadenas pesadas.

Como anteriormente mencionamos, es sintetizada por diferentes tipos celulares⁵⁰, aunque los linfocitos T y B son su mayor fuente de producción^{49,52}. Por lo tanto, la activación de estos linfocitos, como ocurre en los procesos linfoproliferativos y en enfermedades de tipo autoinmune, libera Beta 2 microglobulina y aumenta sus niveles séricos⁵⁵.

En algunos de estos procesos parece observarse una correlación entre los niveles séricos de Beta 2-microglobulina y la actividad clínica de la enfermedad⁵⁵, aunque este hecho no esté bien establecido.

-Propiedades citofílicas:

La Beta 2 microglobulina tiene propiedades citofílicas para los linfocitos de ratón, cobaya, rata y también para los humanos, pero sólo si han sido tratados previamente con Fitoheماغlutinina⁹⁶.

-Actividad quimiotáctica:

Tiene actividad quimiotáctica para los leucocitos. Recientemente se ha descrito una linfoquina con peso y carga similar a la Beta 2 microglobulina⁹⁴.

-Actividad anticoagulante:

La Beta 2 microglobulina interfiere con la polimerización de la fibrina^{73,97}, ejerciendo por ello acción anticoagulante.

-Elevación frente a enfermedades tumorales:

En las enfermedades neoplásicas, acontece un aumento de la producción de las células y también una mayor tasa de destrucción de las mismas; al ser la Beta 2 microglobulina un componente de las membranas celulares y ser producida y liberada por las células, es lógico pensar que esta sustancia estará incrementada en dichas afecciones.

Efectivamente, numerosos investigadores han demostrado que existe un auemnto en los niveles séri cos de esta proteína en las neoplasias, así se han encontrado niveles elevados en pacientes con enfermedades malignas, especialmente en desórdenes linfoproliferativos de células B⁹⁸⁻¹⁰², en leucemia linfocí tica crónica y en linfomas malignos, en los cuales la Beta 2 microglobulina sérica parece correlacionar se con la masa tumoral^{103,104}.

En trabajos realizados por Koch y su grupo¹⁰⁵, se concluye que las determinaciones de Beta 2 micro-

globulina en líquido cefalorraquídeo de pacientes con leucemia, linfoma y carcinoma de pulmón tipo Oat Cell son útiles para determinar la presencia de infiltración a nivel central por estas enfermedades, pues ante la existencia de ésta, la tasa de Beta 2 microglobulina en líquido cefalorraquídeo está aumentada, regresando a cifras normales al remitir la enfermedad.

También en trabajos realizados por Child y su equipo⁶⁴ se observa que la concentración sérica de Beta 2 microglobulina en los mielomas refleja la masa tumoral, y también la reducción en la filtración glomerular cuando sobreviene el fallo renal, concluyéndose que la Beta 2 microglobulina es un poderoso indicador pronóstico en las mielomatosis y de considerable valor en la investigación de pacientes con esta enfermedad.

También se ha demostrado un incremento en los niveles séricos de Beta 2 microglobulina en enfermas con cáncer de ovarios¹⁰⁶.

En conclusión, en las enfermedades neoplásicas se puede apreciar un claro incremento en los niveles séricos de esta sustancia con respecto a los sujetos sanos según los autores ya citados anteriormente.

-Otras funciones:

La Beta 2 microglobulina parece controlar la expresión de diversos Antígenos de la superficie de las células, y verosímilmente su síntesis, al igual que las cadenas ligeras de las Inmunoglobulinas contro -

lan la biosíntesis y expresión de las cadenas pesadas.

Participa, probablemente, en etapas fundamentales, no sólo de la diferenciación inmune, sino también de la embriología.

La Beta 2 microglobulina sintetizada localmente por linfocitos estimulados, sería capaz de producir cambios funcionales a nivel de la superficie celular que amortiguarían la respuesta inmune¹⁰⁷.

Cifras normales y niveles alterados.

En el individuo normal, las cifras de Beta 2 microglobulina sérica son de 2 μ grs/ml y la tasa de excreción urinaria es del orden de 4-370 μ grs/l (tabla IV). Su dosificación en la orina no es posible más que si el pH de la misma es superior a 5.5, ya que pH inferiores provocan una degradación de esta proteína de una forma rápida¹⁰⁸.

Las cifras de Beta 2 microglobulina pueden estar aumentadas en todos aquellos procesos que cursan con un aumento de su liberación o con una disminución de su catabolismo a nivel del riñón. Así pues, estará elevado en todos aquellos procesos que cursen con un fallo a nivel renal que impida el normal catabolismo de la Beta 2 microglobulina.

En las enfermedades de tipo autoinmune, se ha podido evidenciar una elevación de los niveles séri-



Tabla IV

Beta 2 microglobulina en fluidos biológicos.

- En suero de adultos. ($\mu\text{gr/ml.}$).

Edad		♂		♀
17-36	-----	1.3	-----	1.4
37-56	-----	1.5	-----	1.6
57-76	-----	1.8	-----	1.7
media	-----	1.5	-----	1.6

- En suero fetal, neonatal y pediátrico.

Fetal	-----	7.2
Cordón	-----	3.0
0-6 m.	-----	2.3
6-12 m.	-----	2.2
1-3 a.	-----	1.8
6-12 a.	-----	1.7

- En suero de embarazadas.

1 ^{er} trim.	-----	1.0
2 ^a "	-----	1.1
3 ^{er} "	-----	1.3
Calostro	-----	19.7
Saliva	-----	1.1

- En orina ($\mu\text{gr/24 h.}$).

Edad		♂		♀
17-36	----	60±40	----	57±25
37-56	----	75±34	----	99±51
57-76	----	90±70	----	78±80
media	----	75±52	----	78±59

cos de Beta 2 microglobulina; elevación que va en correlación con la actividad clínica de la enfermedad - 55,109-112 .

Experimentos "in vitro" han mostrado que la activación de la mitogénesis de los linfocitos incre - menta la síntesis y liberación de Beta 2 microglobu - lina⁵¹.

Elevados niveles de Beta 2 microglobulina en ausencia de alteración de la filtración glomerular han sido referidos en enfermedades autoinmunes^{113,114}, tumores malignos¹¹⁵, granulomatosis crónica como la - sarcoidosis¹¹⁶, o enfermedad de Crohn¹¹⁷ y desórdenes linfoproliferativos, sugiriendo que la activación policlonal o monoclonal del sistema inmune, puede es - tar asociada a la sobreproducción de Beta 2 microglo - bulina.

Asímismo, se aprecian elevaciones de Beta 2 mi - croglobulina en hepatitis o cirrosis alcohólica, he - patitis aguda vírica o crónica¹¹⁹, en estas afeccio - nes el nivel de elevación de la Beta 2 microglobuli - na puede estar relacionado con el grado de infiltra - ción leucocitaria en el hígado de estos enfermos.

Determinación de la Beta 2 microglobulina.

La dosificación de la Beta 2 microglobulina se - ha efectuado por diversos métodos inmunológicos:

- Inmunodifusión radial simple¹²⁰, según método de Mancini.¹²¹.

- Inhibición de la linfotoxicidad¹²², que es 10 veces más sensible que la anterior.
- Radioinmunoanálisis^{123,124}.

Este último es el más utilizado por su sensibilidad y buena reproductividad.

Estos métodos exigen tener Beta 2 microglobulina muy pura a disposición y antisuero específico^{125, 126}.

El método que emplearemos en el presente trabajo será el Radioinmunoanálisis (R.I.A.).

El R.I.A. es una de las técnicas analíticas que más importancia tiene en la actualidad en el campo de las ciencias médicas y biológicas, ya que con esas técnicas se pueden cuantificar hormonas o cualquier otra sustancia que tenga interés médico o biológico, siempre que pueda hacerse inmunogénica, se disponga de ella en forma pura y pueda marcarse con un isótopo radiactivo. Es una técnica de gran sensibilidad y especificidad.

Fue descrita por Yalow y Berson¹²⁷ y se basa en el principio de dilución de antígenos en presencia de anticuerpos específicos, teniendo como fundamento la reacción antígeno-anticuerpo.

El fundamento radica en la competición que se establece entre dos antígenos que difieren sólo en que uno de ellos está unido a un isótopo radiactivo, cuando al medio de reacción se añade su anticuerpo específico a una concentración inferior a la neces-

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

=====

La identificación de marcadores tumorales biológicos o de sustancias asociadas con las neoplasias - que puedan ser usadas para su detección, extensión y evaluación de la terapéutica a seguir, es la meta de muchos investigadores. En la actualidad, existe una creciente demanda de nuevas, fiables y fácilmente detectables sustancias que nos sirvan como indicadores de la existencia de una enfermedad cancerosa, para así poderlas adicionar a los procedimientos empleados en el diagnóstico del cáncer. No obstante, antes de aceptar a una nueva sustancia como indicada para el marcaje de los tumores, es necesaria una cuidadosa investigación de todos los factores que determinen o actúen sobre los niveles plasmáticos o séricos del potencial marcador tumoral.

Una molécula con muy bajo peso, como es la Beta 2 microglobulina, emerge como candidata a ser empleada como marcador tumoral desde que un nutrido número de grupos de investigación ha demostrado que los niveles séricos de esta microproteína están elevados en numerosas enfermedades malignas

Esta microproteína que está presente en la membrana de las células, formando parte íntima de su estructura, es producida por casi todas las células -

del organismo, excepto los eritrocitos y las células trofoblásticas⁵¹. Una vez producida, pasa a formar parte de la membrana celular, en la cual tiene una estrecha relación con el sistema H.L.A. de la célula; de ésta, pasa a formar parte del torrente sanguíneo-circulando de forma libre y monomérica, pasando al riñón donde es filtrada por el glomérulo, en cuyas células tiene lugar su catabolismo siendo degradada hasta aminoácidos.

Es bien sabido que en una enfermedad cancerosa-coexisten una sobreproducción celular y una mayor tasa de destrucción de las células; ambos motivos deben justificar un aumento de las concentraciones séricas de la Beta 2 microglobulina, ya que ésta forma parte de las células. Por otro lado, la Beta 2 microglobulina es filtrada y catabolizada a nivel renal, de modo que ante un fallo renal, observaremos unos niveles séricos de Beta 2 microglobulina elevados; por tanto, en ausencia de fallo renal, si observamos una elevación de la Beta 2 microglobulina, ésta ha de estar ocasionada por una sobreproducción o una destrucción acentuada de las células, hechos que acontecen, por lo general, en el cáncer.

Pretendemos en nuestro trabajo evaluar la fiabilidad de la Beta 2 microglobulina como marcador tumoral. Para ello, estudiaremos sus niveles en un grupo de sujetos sanos que nos servirá de control; y en otro, de sujetos efectos de enfermedad cancerosa, que será nuestro grupo problema. Después de evaluar la -

función renal de los individuos de ambos grupos y verificar si es correcta, efectuaremos las determinaciones de los niveles séricos de la Beta 2 microglobulina.

El grupo problema lo obtendremos de pacientes con cáncer a los que efectuaremos un diagnóstico lo más correcto posible y una evaluación del estadio en que se encuentra la enfermedad.

Nuestra metodología de trabajo seguirá una serie de pasos que nos llevarán a concluir sobre la bondad de la Beta 2 microglobulina como marcador tumoral.

Un primer paso consistiría en evaluar las cifras de la Beta 2 microglobulina en los pacientes con cáncer para compararlas con los niveles obtenidos de la misma en el grupo control.

El segundo paso nos llevará a evaluar la correlación que pueda existir entre la concentración observada de Beta 2 microglobulina y el estadio en que se encuentra la enfermedad, así como la variedad de la misma.

Posteriormente, efectuaremos nuevas determinaciones en algunos de los componentes del grupo problema, para así observar la evolución que sigue la Beta 2 microglobulina y ver cómo responde al tratamiento.

Todo esto, como ya hemos mencionado, nos llevará a una serie de resultados que compararemos con los obtenidos por otros autores y de los que extrae-

remos las oportunas conclusiones.

En resumen, nuestro objetivo es efectuar un estudio sobre la utilidad de la Beta 2 microglobulina sérica como posible marcador tumoral, para adicionar lo a los métodos diagnósticos del cáncer.

MATERIAL Y METODOS



MATERIAL Y METODOS

=====

Material.

Durante el desarrollo de nuestro trabajo, estudiamos dos grupos de individuos: el primer grupo es el formado por sujetos sanos, que constituyen la muestra que nos ha de servir como control y referencia para nuestro estudio. Este grupo está formado por personal que trabaja en el Hospital Universitario de Sevilla y por donantes de sangre, sumando un total de ochenta muestras; todos ellos son sujetos sanos, cuyas funciones renales son normales. En la tabla V podemos apreciar las características de los integrantes de este grupo control sano.

El segundo grupo, es aquél que está constituido por ochenta pacientes que han sido diagnosticados de diversas enfermedades neoplásicas en el Servicio de Medicina Interna y en el de Aparato Respiratorio de la I Cátedra de Patología y Clínica Médicas del Profesor Garrido Peralta. Este grupo de enfermos con cáncer, se puede desglosar de la siguiente manera:

- 41 de ellos están afectados de neoplasias de pulmón.
- 12 son portadores de linfomas, siendo 5 de ellos linfoma de Hodgkin y los restantes no

Tabla V
Grupo control sano

nº	S	Ed.	F	R
1	H	47		N
2	V	27		N
3	H	25		N
4	V	28		N
5	H	46		N
6	H	41		N
7	V	50		N
8	V	50		N
9	H	49		N
10	H	46		N
11	V	29		N
12	H	30		N
13	V	45		N
14	H	52		N
15	V	57		N
16	V	33		N
17	V	59		N
18	H	52		N
19	H	41		N
20	H	50		N

nº	S	Ed.	F	R
21	V	61		N
22	V	27		N
23	H	35		N
24	H	54		N
25	V	25		N
26	V	56		N
27	H	54		N
28	H	22		N
29	V	33		N
30	V	24		N
31	V	24		N
32	H	52		N
33	H	28		N
34	V	28		N
35	V	28		N
36	H	31		N
37	H	23		N
38	H	30		N
39	V	23		N
40	H	26		N

Tabla V
Grupo control sano

nº	S	Ed.	F R
41	H	60	N
42	H	32	N
43	V	30	N
44	V	40	N
45	V	40	N
46	H	62	N
47	H	35	N
48	V	51	N
49	V	30	N
50	V	60	N
51	H	52	N
52	H	40	N
53	V	45	N
54	V	42	N
55	H	21	N
56	H	56	N
57	V	29	N
58	V	38	N
59	H	20	N
60	H	44	N

nº	S	Ed.	F R
61	V	29	N
62	V	47	N
63	H	49	N
64	H	30	N
65	V	37	N
66	V	55	N
67	V	33	N
68	V	29	N
69	V	31	N
70	H	44	N
71	V	28	N
72	H	37	N
73	H	18	N
74	V	29	N
75	V	26	N
76	H	45	N
77	H	29	N
78	H	58	N
79	H	29	N
80	V	24	N

Hodgkin.

- 6 de los enfermos padecen leucemia.
- Otros 3 sufren cáncer de ovarios.
- 3 están afectados de mieloma.
- 2 sufren diseminaciones metastásicas de origen no filiado.
- Los restantes se distribuyen entre un cáncer de mama, uno de tiroides, otro de laringe y el último de próstata.

En la tabla VI se pueden apreciar las características de cada enfermo, así como el estadio evolutivo de su enfermedad.

En este grupo problema hemos efectuado el siguiente estudio, consistente en la determinación de la Beta 2 microglobulina sérica en los ochenta enfermos, para su posterior comparación con los resultados obtenidos en el grupo control.

En nuestro estudio, y guiándonos por otros muchos autores, hemos establecido como cifras límite de la normalidad a los 3 $\mu\text{gr/ml.}$, por lo que consideraremos cifras anormales o elevadas de Beta 2 microglobulina sérica a todas aquellas que sobrepasen los 3 $\mu\text{gs/ml.}$; y como cifras normales, a todas aquellas que estén por debajo de los 3 $\mu\text{gs/ml.}$ considerados como límite de la normalidad.

Recogida y conservación de las muestras.

Para la recogida de muestras hemos extraído san gre venosa a todos los sujetos en ayunas, dejando la-

Tabla VI
Grupo problema

nº	N	Ed	S	Diagnóstico	Est.	FR
1	MMV	31	V	Linfoma linfoc. bien dif.	IV-B	N
2	MPC	62	V	Ca. pulmón (epidermoide)	III	N
3	ACS	50	V	Hepatocarcinoma	III	N
4	FJR	18	V	Linfoma linfohistiocitario	IV-B	N
5	IGJ	67	H	Mieloma m. Ig G lambda	III-A	N
6	ILV	62	V	Ca. pulmón (microcítico)	III	N
7	JRL	54	H	Ca. pulmón (epidermoide)	IV	N
8	RVR	49	V	Linfoma no Hodgkin	IV-B	N
9	ATM	46	H	Leucemia mielomonocítica	-	N
10	JPM	80	V	Adenocar. próstata	Gº D	N
11	VSV	63	H	Ca. gástrico	II	N
12	RMV	60	V	Ca. pulmón (microcítico)	II	N
13	LAE	60	V	Ca. pulmón (microcítico)	III	N
14	MCG	65	V	Ca. pulmón (epidermoide)	II	N
15	ABS	67	H	Ca. endometroide ovario	IV	N
16	MPS	33	V	E. Hodgkin cel. mixta	IV-B	N
17	ICM	42	H	Leiomiocarcinoma I. Delg.	II	N
18	FCG	50	V	E. Hodgkin pred. linf.	III-A	N
19	AVA	62	V	Ca. pulmón (microcítico)	III	N
20	VBD	67	V	Ca. pulmón	III	N

Tabla VI
Grupo problema

nº	N	Ed	S	Diagnóstico	Est	FR
21	AVS	19	H	E. Hodgkin escl. nodular	II-B	N
22	BSV	61	H	Leucemia mieloide crónica	-	N
23	JMB	65	V	Ca. pulmón metastásico	IV	N
24	JGP	54	H	Adenocar. pulmón	III	N
25	AGC	36	V	Diseminación metastásica	IV	N
26	FCF	72	V	Ca. páncreas met. hígado	IV	N
27	MTL	61	V	Ca. pulmón (epidermoide)	IV	N
28	JDM	72	V	Ca. laringe	IV	N
29	JPR	43	V	Ca. pulmón (microcítico)	IV	N
30	JMV	52	V	Ca. pulmón (epidermoide)	III	N
31	JCS	61	V	Ca. gastroesofágico	III	N
32	JRC	61	V	Ca. pulmón (epidermoide)	III	N
33	AVG	68	V	Mieloma M. Ig.G	III-A	N
34	ARB	19	H	E. Hodgkin escl. nod.	II-B	N
35	HBR	61	V	Ca. pulmón	II	N
36	BMG	63	H	Adenocar. metastásico	III	N
37	BNP	41	V	Ca. pulmón (cel. gigant.)	II	N
38	AMA	48	H	Ca. folicular tiroides	I	N
39	EAR	53	H	Ca. páncreas	III	N
40	FCG	60	V	Ca. pulmón (epidermoide)	IV	N

Tabla VI
Grupo problema

no	N	Ed	S	Diagnóstico	Est	FR
41	JFR	49	V	Ca. pulmón (epidermoide)	II	N
42	AAI	46	H	Adenocarcinoma ovárico	II	N
43	JJP	47	V	Hepatocarcinoma	IV	N
44	ARO	59	H	Ca. colon	III	N
45	JCD	19	V	E. Hodgkin cel. mixta	III-B	N
46	RAA	76	V	Ca. pulmón (epidermoide)	IV	N
47	AAO	60	H	Adenocar. mucosecretor pulmón	IV	N
48	FMV	63	V	Ca. gástrico	II	N
49	FMR	83	V	Leucemia linfoide crónica	-	N
50	DGM	64	H	Ca. mama	III	N
51	TGR	53	V	Ca. pulmón	IV	N
52	CNM	26	H	Adenocarcinoma de pulmón	IV	N
53	JLP	60	V	Ca. pulmón (epidermoide)	I	N
54	FMR	61	V	Ca. pulmón	IV	N
55	PMS	39	V	Ca. pulmón (células gigantes)	I	N
56	PCP	79	V	Leucemia monocítica aguda	-	N
57	FCG	35	V	Ca. pulmón (microcítico)	II	N
58	MGP	59	V	Ca. pulmón (microcítico)	IV	N
59	PRJ	50	V	Ca. pulmón (epidermoide)	III	N
60	BCA	23	H	Cistoadenocarcinoma ovárico	IV	N

Tabla VI

Grupo problema

nº	N	Ed	S	Diagnóstico	Est	FR
61	MSM	71	V	Ca. pulmón (microcítico)	IV	N
62	EAR	53	V	Ca. pulmón	IV	N
63	MJP	63	V	Ca. pulmón (epidermoide)	IV	N
64	FRG	77	V	Ca. pulmón	II	N
65	RRL	47	V	Ca. pulmón (epidermoide)	II	N
66	RMM	82	H	Ca. pulmón	III	N
67	JRF	47	V	Linfoma linfoc. bien dif.	IV-B	N
68	JSG	59	V	Mieloma múltiple Ig.G Kappa	II-A	N
69	AGM	65	V	Ca. pulmón (epidermoide)	IV	N
70	JRC	60	V	Ca. pulmón	II	N
71	MFS	51	V	Ca. pulmón (epidermoide)	II	N
72	MMG	65	H	Linfoma histiocítico nodular	IV-B	N
73	EGS	66	V	Ca. pulmón(epidermoide)	III	N
74	MPH	27	H	Leucemia mieloide crónica	-	N
75	AAM	43	H	Linfoma folicular mix. cél.hen	III-B	N
76	MJR	61	V	Ca. pulmón epidermoide	II	N
77	JJM	12	H	Leucemia linfoblástica aguda	-	N
78	JRD	63	V	Ca. pulmón (microcítico)	III	N
79	JRC	43	V	Ca. pulmón	III	N
80	FGF	55	H	Linfoma linfoblástico	IV-B	N

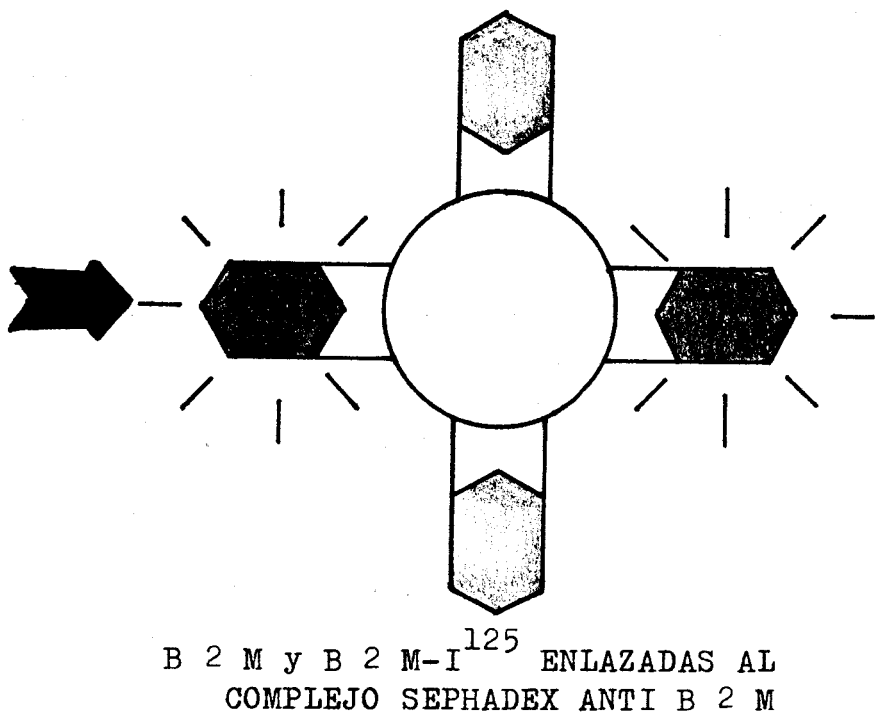
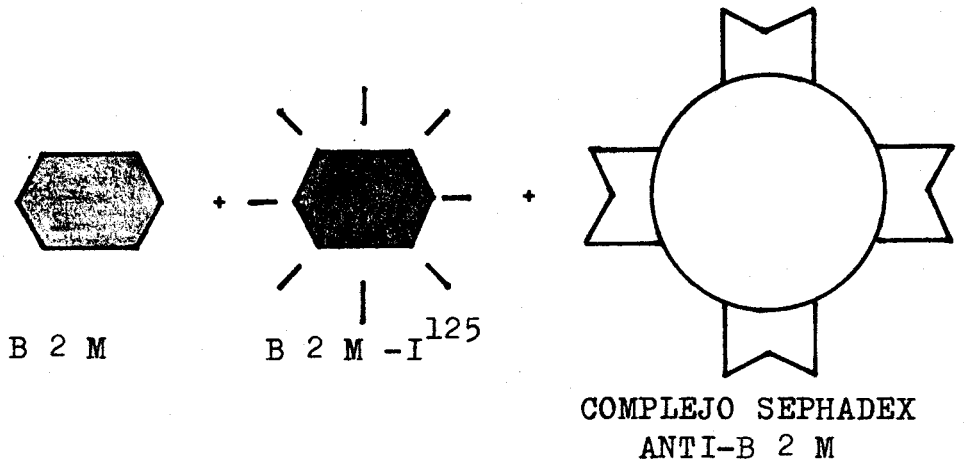
sangre coagular. La sangre extraída ha sido centrifugada a 3.000 rpm. durante 10 minutos. El suero resultante lo hemos almacenado a -20° C hasta que ha llegado el momento de efectuar la determinación de la - Beta 2 microglobulina.

Método.

Hemos empleado como método el Radioinmunoensayo, el cual tiene el siguiente fundamento (figura 7): la Beta 2 microglobulina que tenemos en una muestra problema, compete con una cantidad conocida de Beta 2 - microglobulina marcada con I^{125} , por los lugares de enlace con anticuerpos anti-Beta 2 microglobulina - que están unidos a partículas de Sephadex. Esta capacidad competitiva se compara con la capacidad de patrones de Beta 2 microglobulina de concentración conocida. Las muestras se mezclan con la solución de Beta 2 microglobulina- I^{125} y el complejo Sephadex-anti Beta 2 microglobulina, incubándose a continuación a temperatura ambiente bajo agitación.

Posteriormente, la Beta 2 microglobulina unida al complejo Sephadex-anti Beta 2 microglobulina se separa de la Beta 2 microglobulina libre mediante - centrifugación. Se elimina la Beta 2 microglobulina no enlazada de sobrenadante y se mide la radiactividad de la Beta 2 microglobulina marcada unida a las partículas de Sephadex sedimentadas en un contador - gamma.

Figura 7
Método de la Beta 2 microglobulina



La radiactividad existente en la muestra, es inversamente proporcional a la cantidad de Beta 2 microglobulina no marcada existente en la muestra problema.

Técnica.

-Preparación

A 300 ml. de agua bidestilada, se le agregan solución de Tween y se disuelve en ello la sustancia Buffer en polvo.

Se añaden 7 ml. de agua bidestilada al complejo Sephadex anti Beta 2 microglobulina.

A cada vial de solución estándar se le añaden - 1.000 µl. de agua bidestilada.

A la Beta 2 microglobulina marcada con yodo¹²⁵ - se le añaden 5.5 ml. de agua bidestilada.

Finalmente se efectúa la dilución de las muestras problema en proporción una parte de muestra enveintiuna de agua bidestilada.

En todos los tubos ponemos 50 µl. de solución - Beta 2 microglobulina I¹²⁵ y 50 µl. de suspensión - del complejo Sephadex-anti Beta 2 microglobulina. Se añaden 50 µl. de solución Buffer para Phadebas Beta-2 microtest (tubo Bo).

Se añaden 50 µl. de los diferentes standard en los correspondientes tubos y en los restantes la muestra diluida. En uno de los tubos sólo hay Beta 2 mi-

croglobulina-I¹²⁵ (tubo T).

Se agitan los tubos y se incuban durante 90 minutos bajo agitación. Se le añaden dos ml. de solución Buffer para Phadebas Beta 2 microtest, Los tubos se centrifugan a 2.000 rpm. durante 10 minutos.- Se decanta el sobrenadante con un sólo movimiento ininterrumpido, teniendo extremo cuidado de no agitar los tubos. Manteniendo los tubos invertidos, se secan sobre un papel absorbente durante unos segundos.

Por fin, se introducen los tubos en un contador para radiaciones gamma y se calculan los resultados, siendo necesario multiplicar por el coeficiente de dilución, en este caso, 21.

Características del método.

- Limite de detección.

El límite de detección del Phadebas Beta 2 - microtest es de 4 µg de Beta 2 microglobulina/l. en la curva standad (= a 84 µg/l. de suero diluido al 1:21).

- Especificidad.

Se ha comprobado que la IgG humana y la albúmina sérica humana no muestran reactividad cruzada - medible con Phadebas Beta 2 microtest.

- Rango.

La curva estandard abarca un rango de 10-500 -

$\mu\text{g}/\text{l}$. Utilizando el procedimiento recomendado para Phadebas Beta 2 microtest, se pueden determinar niveles de esta sustancia en suero desde $210 \mu\text{g}/\text{l}$. en adelante.

-Calibración.

Los patrones de Beta 2 microglobulina incluidos en cada estuche, están calibrados según la misma sustancia en estado puro, y preparada de acuerdo con Beggard & Bearn (J. Biol. Chem., 1968, 243: 4095-4103).

- Reactivos.

Cada estuche de Phadebas Beta 2 microtest contiene reactivos suficientes para 100 tubos. Esto es suficiente para 44 muestras y una curva standard por duplicado. Los reactivos de patrón son suficientes para 10 curvas standard.

- Tiempo de estabilidad.

El estuche completo tiene una duración de 4 meses a partir de la fecha de fabricación.

Cálculo de los resultados.

El mayor número de cuentas por minuto (c.p.m.)- corresponde a los tubos T, que sólo contienen Beta 2 microglobulina marcada con I^{125} , correspondiendo a la actividad total añadida.

Las c.p.m. de los standard van disminuyendo progresivamente conforme aumenta la concentración de -

los mismos.

La relación :
$$\frac{\text{c.p.m. standard } 0}{\text{c.p.m. del grupo } T} \times 100, -$$
 representa el porcentaje de unión del anticuerpo -- frente al antígeno.

Para construir la curva standard, relacionamos las c.p.m. de cada uno de los standard (10, 25, 75, 200, 500), con las del grupo 0, según la siguiente expresión (tabla VII):

$$\frac{\text{c.p.m. de cada standard}}{\text{c.p.m. del grupo 0}} \times 100$$

Estos valores los pasamos a un eje de coordenadas de tal manera que en el eje de ordenadas expresamos el porcentaje de c.p.m. (tomando el valor del grupo 0 como el 100%), y en el de abcisas las concentraciones crecientes de los standard. Uniendo los distintos puntos de abcisas y ordenadas se construye la gráfica.

El tipo de gráfica variará según la fórmula matemática que empleemos en la representación, pudiendo ser una exponencial decreciente (figura 8), o bien una recta.

Las c.p.m. de cada una de las muestras-problema se expresan en relación con las del grupo 0, al igual que hicimos con el cálculo de cada standard.

Obtenemos de este modo un porcentaje que variará según la concentración de Beta 2 microglobulina de la muestra. Este valor, transportado sobre el eje de ordenadas de la gráfica determinará la concentra-

Tabla VII

Valores standard de la determinacion de Beta 2 M sérica

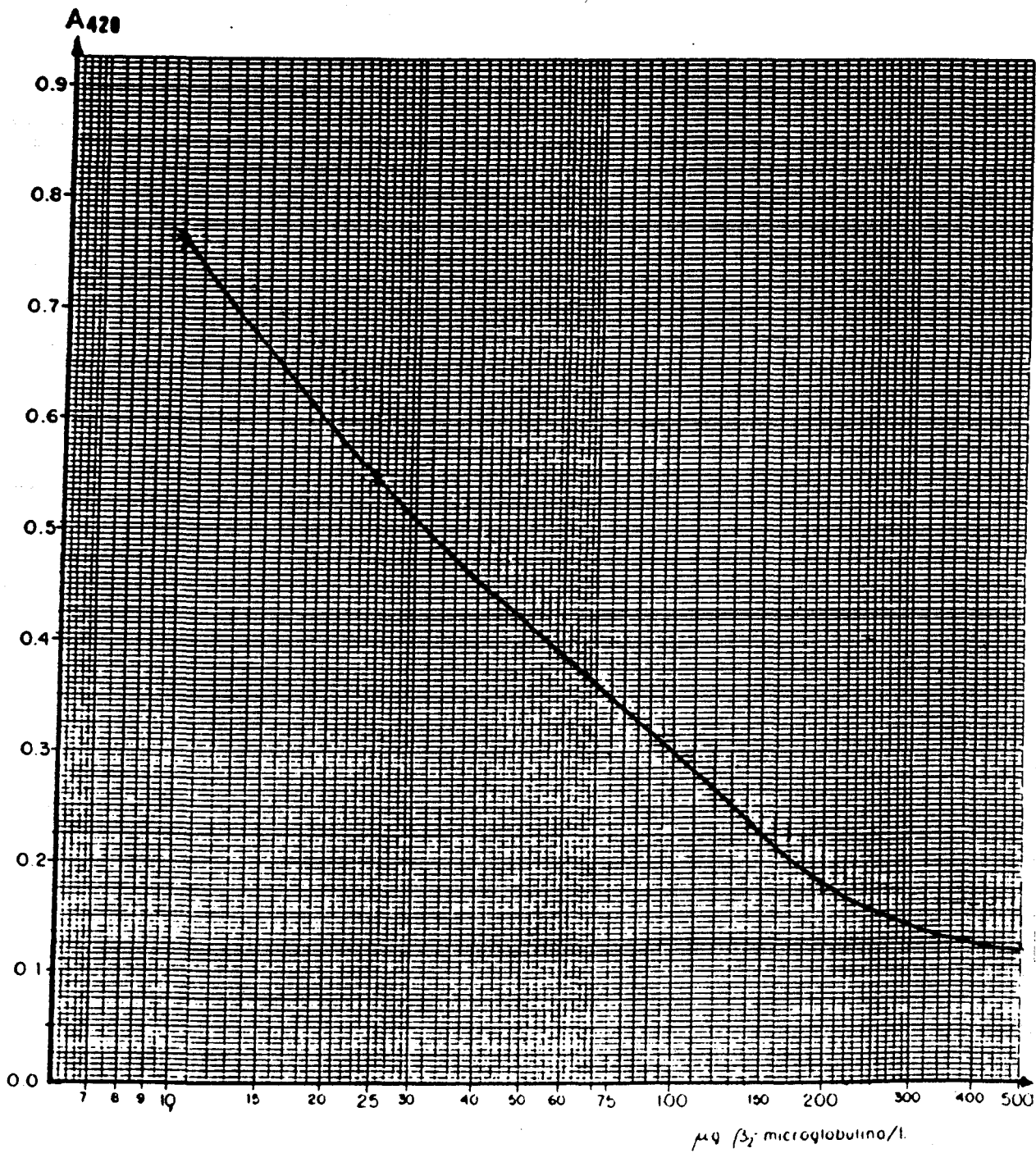
TUBO	TIEMPO (mntos)	CUENTAS	%
T	1.000	79611.5	
B _o	1.000	16638	
Standard 10	1.000	12685.5	76.2
Standard 25	1.000	9128.5	54.8
Standard 75	1.000	5802	34.8
Standard 200	1.000	2941.5	17.6
Standard 500	1.000	1964.5	11.8

Dilucion 1/21

Porcentaje unión Anticuerpo frente al Antígeno
 $B_o/T=20.89\%$

Figura 8

Gráfica exponencial decreciente para calcular la B2M

 A_{420} actividad total $10 \mu\text{l}$ (>0.6) A_{420} $10 \mu\text{g}$ β_2 -microglobulina/l (>0.5)

ción de Beta 2 microglobulina de la muestra al inter
polarse sobre el eje de abcisas.

El valor obtenido, medido en $\mu\text{g/l.}$, debe ser -
multiplicado por el factor de dilución, con lo que -
obtendremos el valor final de la Beta 2 microglobulii
na en cada una de las muestras-problema (tabla VIII).

Tabla VIII

Cálculos niveles séricos de B2M en las muestras

Muestra	(1) %	Valor gráfica	x21(2) ($\mu\text{g}/\text{l}$)	$\mu\text{g}/\text{ml}$
1	23.8	130	2730	2.7
2	12	400	8400	8.4
3	14.9	250	5250	5.2
4	16.6	210	4410	4.4
5	11.7	460	9660	9.6
6	22.6	140	2940	2.9
7	16.7	210	4410	4.4
8	15.8	230	4830	4.8
9	17.9	200	4200	4.2
10	11.6	420	8820	8.8

(1) : Resultado de operación: $\frac{\text{cpm muestra}}{\text{cpm } B_0} \times 100$

(2) : Resultado de multiplicar valor resultante de gráfica por 21, ya que al ser el coeficiente de dilución 1/21, la muestra está diluida 21 veces.

RESULTADOS

RESULTADOS

=====

Resultados obtenidos en el grupo control sano.

Decíamos que el grupo control sano está formado por 80 voluntarios extraídos entre el personal del Hospital Universitario de Sevilla y entre personas que acuden a donar sangre.

Todos ellos son sujetos sanos, sin enfermedad conocida y con función renal dentro de los límites de la normalidad. Este grupo está formado por 40 mujeres y 40 hombres.

Los valores obtenidos de las determinaciones séricas de Beta 2 microglobulina realizadas en este grupo, así como las características individuales de edad y sexo de cada voluntario se pueden apreciar en la tabla IX.

- Edad.

Las edades de los componentes del grupo control tienen un rango de distribución que varía desde los 18 años del voluntario más joven, a los 62 del mayor, estando situada la cifra media de edad de este grupo en 38.4 años, existiendo una desviación típica de 12.08 años (figura 9).

En el subgrupo femenino, la edad varía desde los 18 a los 62 años, estando situada la media de e-

Tabla IX
Grupo control sano

nº	s	Ed.	F R	B2M
1	H	47	N	1.5
2	V	27	N	1.6
3	H	25	N	1.2
4	V	28	N	3.4
5	H	46	N	2.0
6	H	41	N	2.9
7	V	50	N	2.6
8	V	50	N	2.6
9	H	49	N	2.0
10	H	46	N	2.2
11	V	29	N	1.2
12	H	30	N	0.9
13	V	45	N	1.8
14	H	52	N	2.2
15	V	57	N	4.0
16	V	33	N	2.4
17	V	59	N	1.8
18	H	52	N	1.2
19	H	41	N	2.2
20	H	50	N	1.5

nº	s	Ed.	FR	B2M
21	V	61	N	1.1
22	V	27	N	1.4
23	H	35	N	1.7
24	H	54	N	1.0
25	V	25	N	1.7
26	V	56	N	2.1
27	H	54	N	1.2
28	H	22	N	1.2
29	V	33	N	2.0
30	V	24	N	1.2
31	V	24	N	1.8
32	H	52	N	1.7
33	H	28	N	1.2
34	V	28	N	1.2
35	V	28	N	0.9
36	H	31	N	1.5
37	H	23	N	1.3
38	H	30	N	1.3
39	V	23	N	2.0
40	H	26	N	1.1

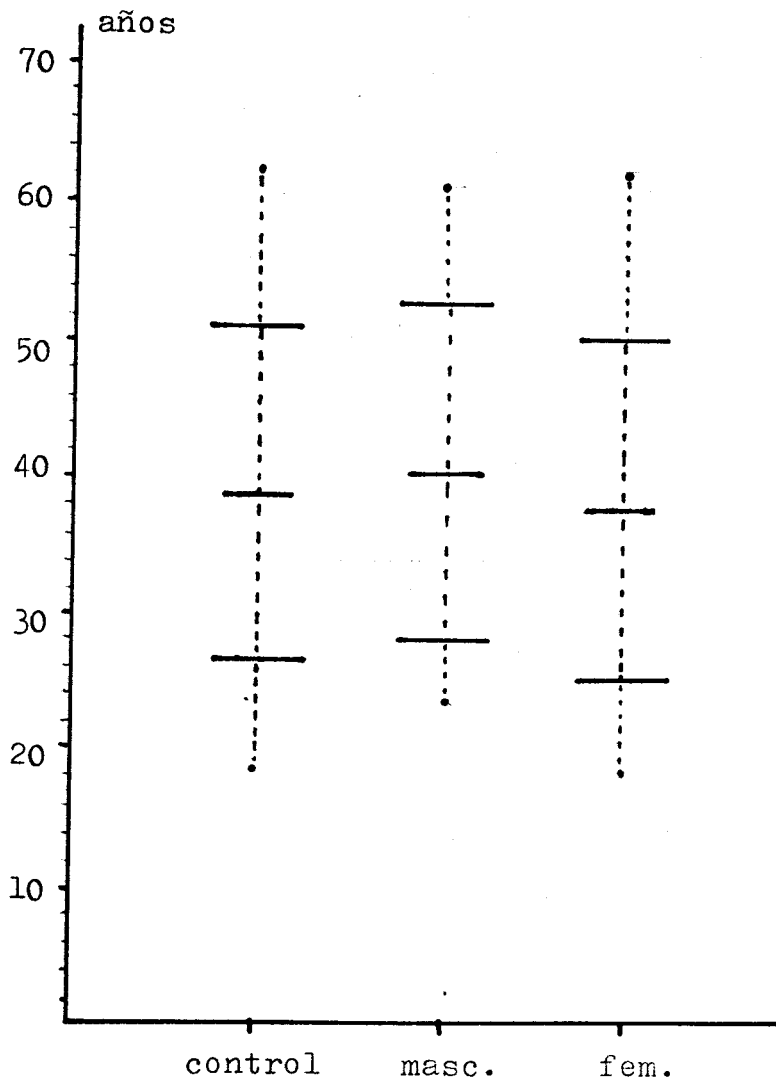


Tabla IX (Cont.)
Grupo control sano

nº	s	Ed.	FR	B2M
41	H	60	N	2.7
42	H	32	N	2.0
43	V	30	N	2.0
44	V	40	N	2.4
45	V	40	N	1.7
46	H	62	N	3.0
47	H	35	N	0.9
48	V	51	N	2.0
49	V	30	N	1.8
50	V	60	N	3.2
51	H	52	N	2.2
52	H	40	N	1.2
53	V	45	N	1.6
54	V	42	N	2.0
55	H	21	N	1.2
56	H	56	N	1.3
57	V	29	N	1.8
58	V	38	N	1.5
59	H	20	N	0.8
60	H	44	N	1.4

nº	s	Ed.	FR	B2M
61	V	29	N	1.8
62	V	47	N	1.6
63	H	49	N	2.0
64	H	30	N	1.4
65	V	37	N	1.7
66	V	55	N	1.5
67	V	33	N	0.6
68	V	29	N	2.6
69	V	31	N	1.4
70	H	44	N	1.0
71	V	28	N	2.2
72	H	37	N	1.4
73	H	18	N	1.4
74	V	29	N	1.5
75	V	26	N	1.8
76	H	45	N	1.4
77	H	29	N	1.0
78	H	58	N	2.8
79	H	29	N	1.6
80	V	24	N	1.8

Figura 9
Distribución y media de la edad de controles



dad en los 39.8 años, teniendo una desviación típica de 12.29 años.

El subgrupo masculino tiene una distribución de edad que alcanza desde los 23 a los 61 años, estando situado el valor medio de la edad de este grupo de 37 años, con una desviación típica de 11.69 años.

Por grupos de edad expresados en décadas, el más numeroso es el que está comprendido entre los 21 a 30 años, que contiene 30 voluntarios (tabla X y figura 10). Siendo entre las hembras el más numeroso los comprendidos entre 21 a 30 y 41 a 50 años (figura 11); y entre los hombres el que comprende desde los 21 a los 30 años (figura 12).

- Valores de la Beta 2 microglobulina sérica.

En el mencionado grupo, las concentraciones séricas de Beta 2 microglobulina séricas varían desde un valor mínimo de 0.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$. a uno máximo de 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$., siendo el valor medio encontrado de 1.73 $\mu\text{g}/\text{ml}$., teniendo una desviación típica de 0.62 (figura 13).

En el subgrupo femenino las concentraciones varían desde los 0.8 a los 2.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$., siendo el valor medio obtenido de 1.59 $\mu\text{g}/\text{ml}$. con una desviación típica de 0.57.

En el subgrupo masculino, hemos obtenido cifras que varían desde 0.6 a 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$. con una media de 1.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$. y una desviación típica de 0.64.

La mayoría de los individuos que forman el grupo control tienen unas cifras séricas de Beta 2 mi -

Tabla X

Distribución por grupos de edad del grupo control

Edad	nº	♀	♂
≤20	2	2	0
21-30	30	11	19
31-40	14	6	8
41-50	17	11	6
51-60	15	9	6
61-	2	1	1

Figura 10

Distribución por grupos de edad de controles sanos

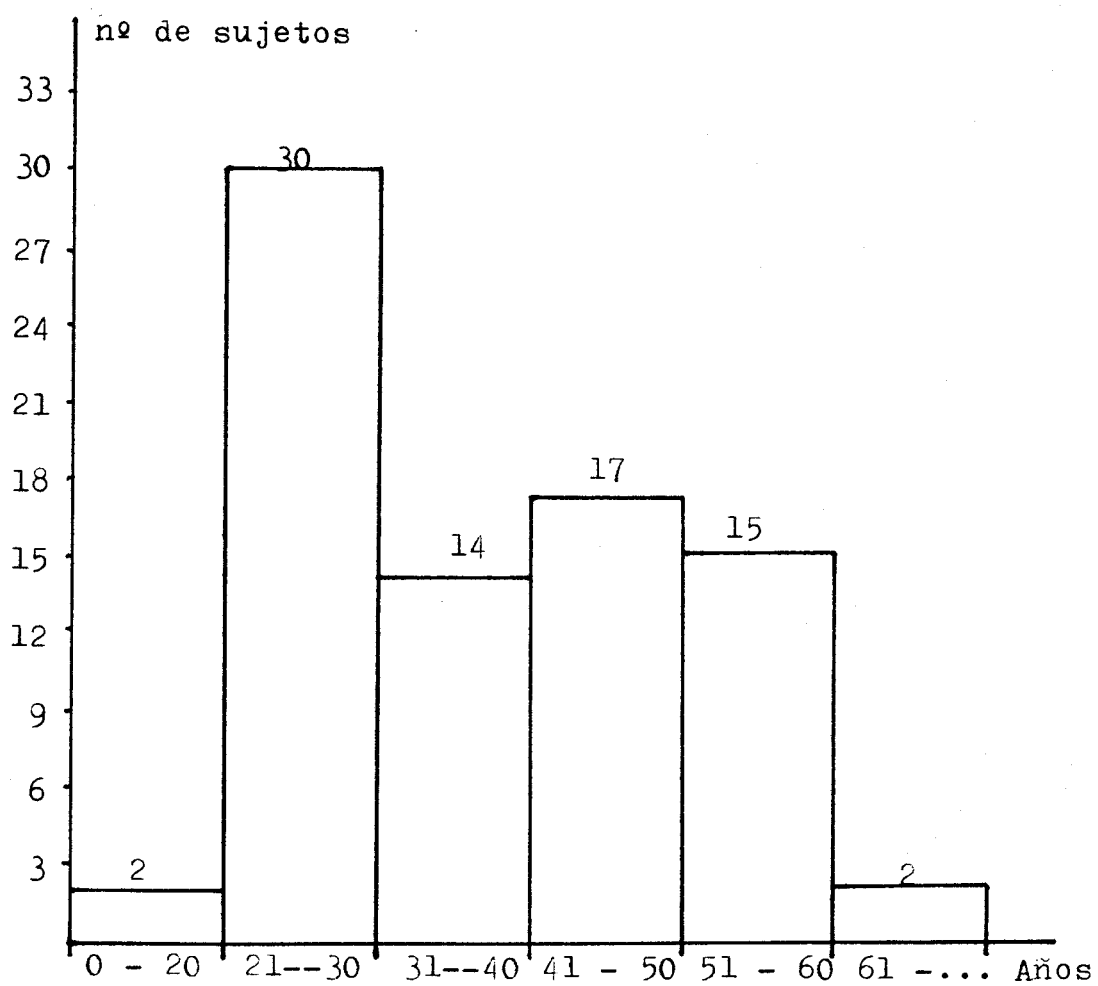


Figura 11

Distribución controles femeninos por grupos de edad

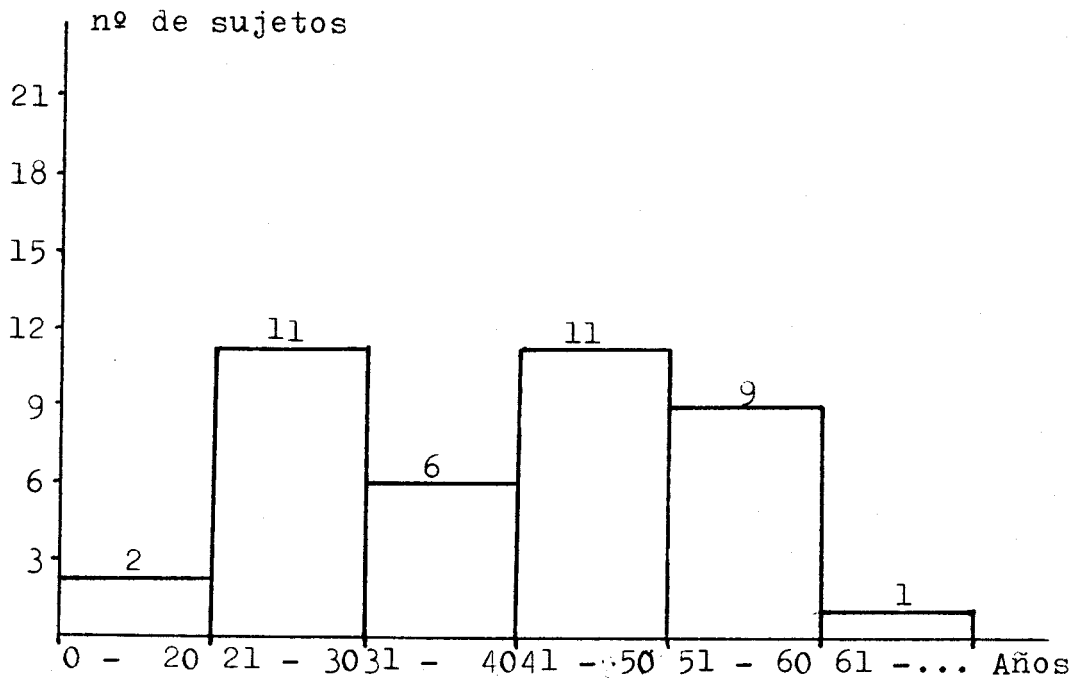


Figura 12

Distribución controles masculinos por grupos de edad

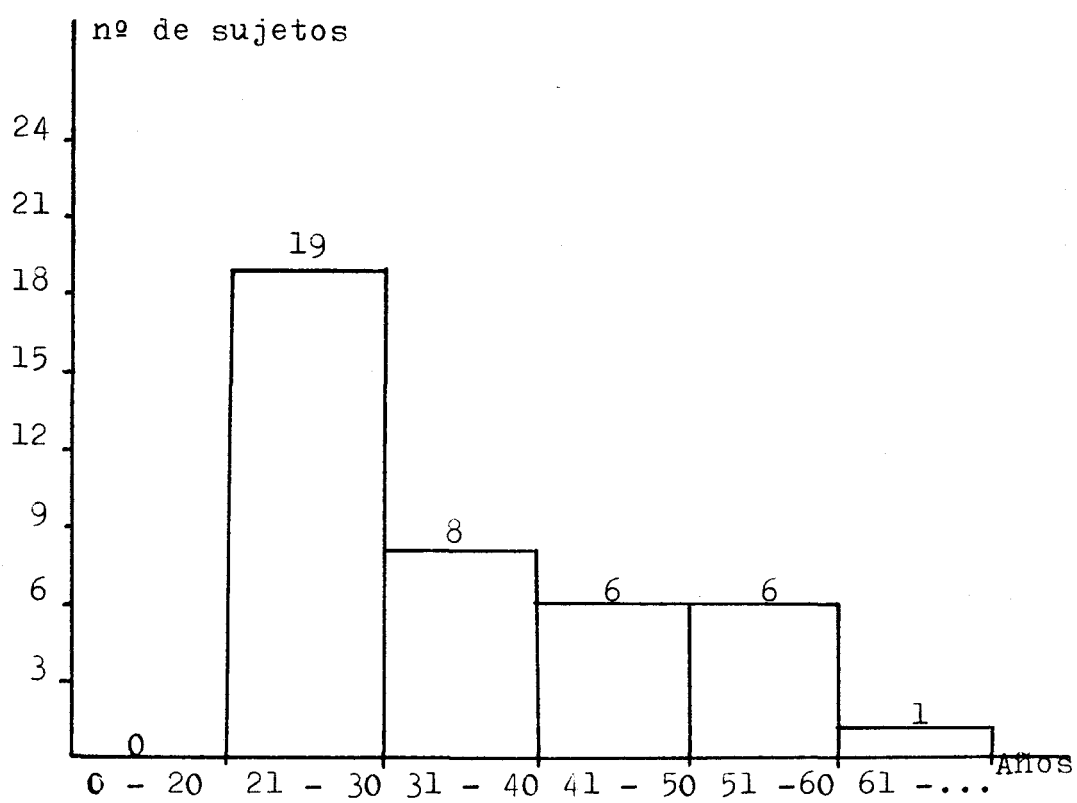
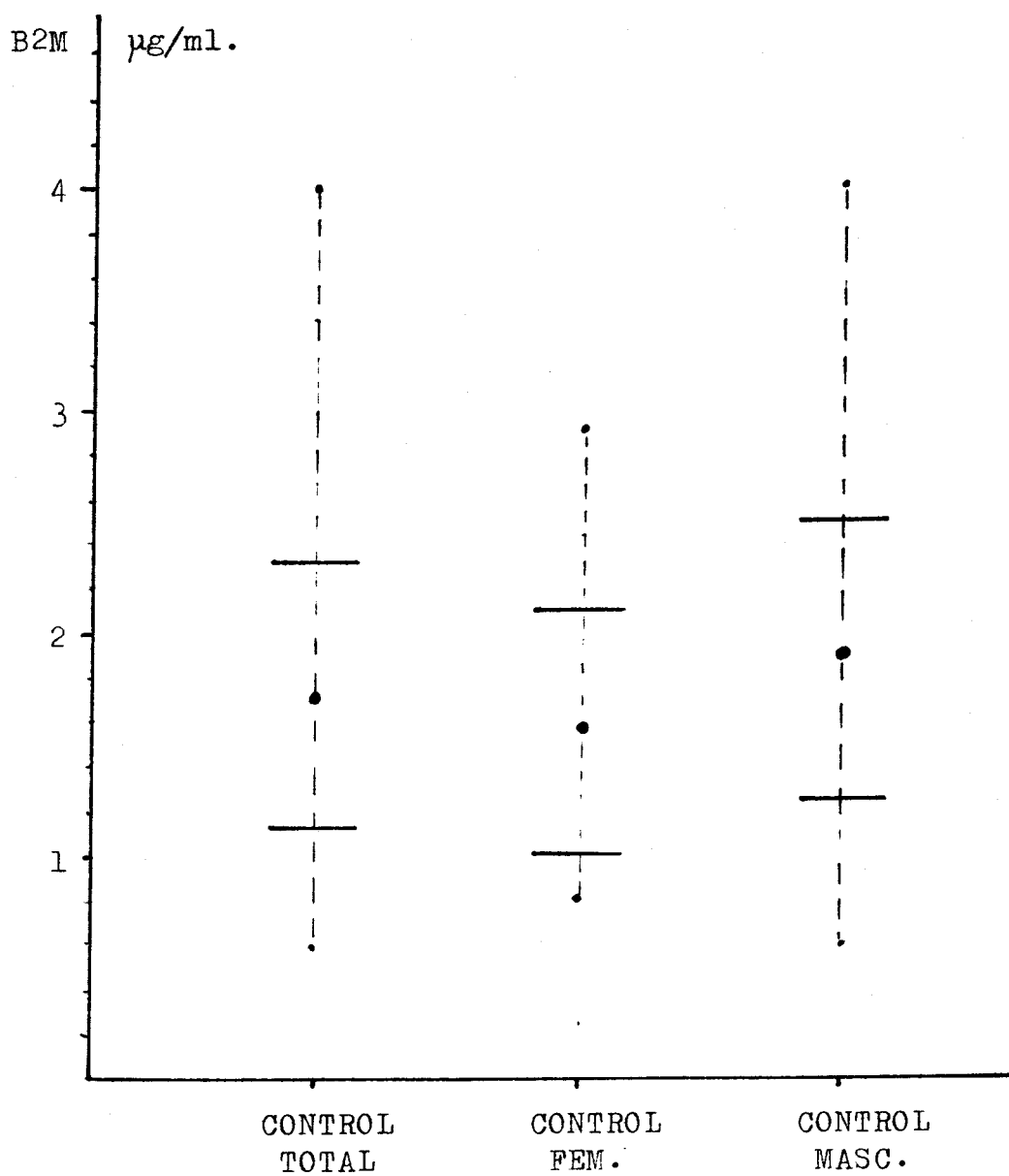


Figura 13

Valores de la B2M sérica en el grupo control



croglobulina que están comprendidas entre 1.1 y 2 - $\mu\text{g/ml.}$, exactamente 54 de los 80 voluntarios, que su pone el 67.5% de los controles(figura 14).

Al efectuar una comparación entre los niveles - séricos de Beta 2 microglobulina y la edad, vemos co mo los niveles de esta sustancia aumentan al aumen - tar la edad (figura 15).

Figura 14
Distribución en controles de cifras de B2M

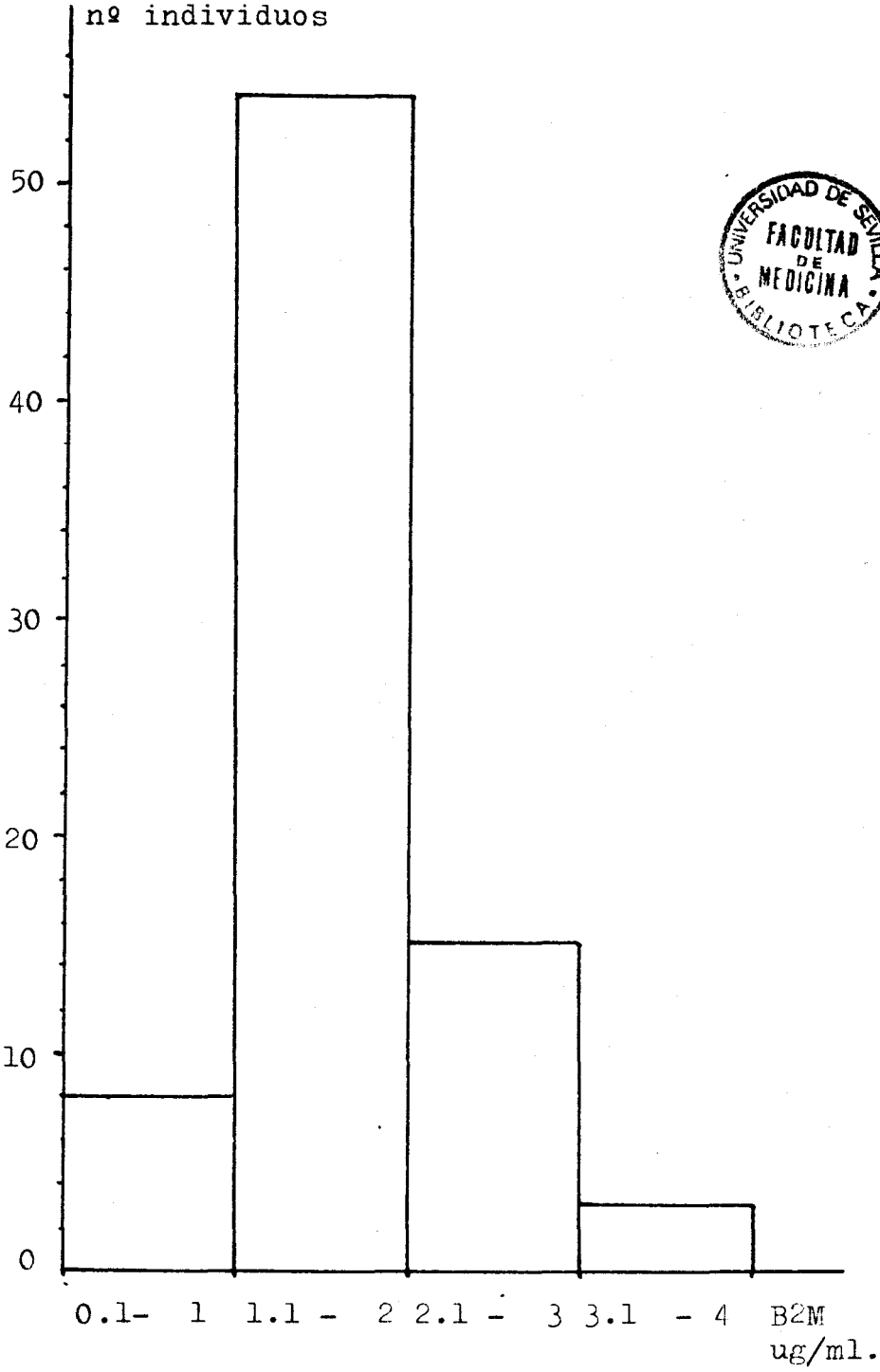
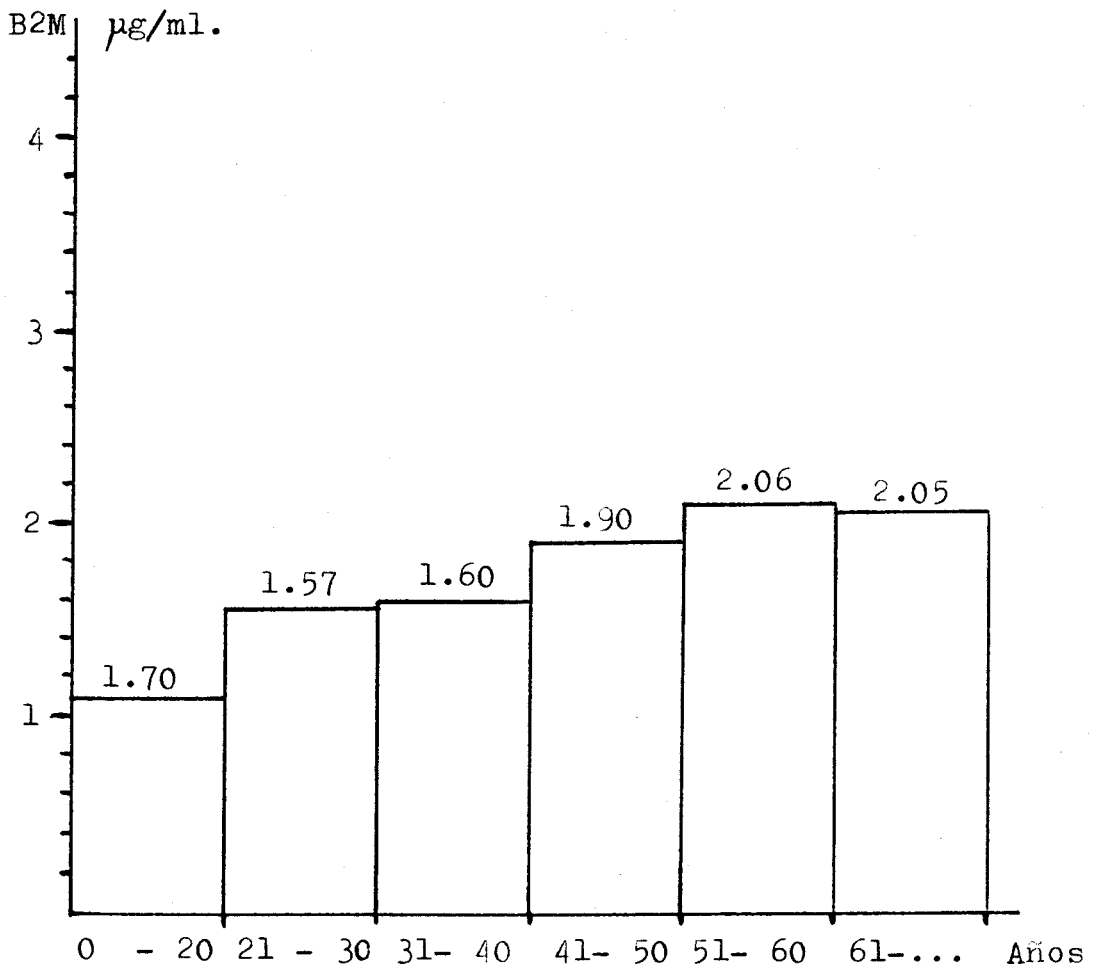


Figura 15

Incremento de la B2M con la edad del individuo



Resultados obtenidos en el grupo problema.

Este grupo está constituido, como hemos mencionado con anterioridad, por 80 personas que sufren diversas enfermedades cancerosas malignas, y que han sido diagnosticados y tratados en la Cátedra de Patología y Clínica Médicas I que dirige el Profesor Garrido Peralta.

Los 80 integrantes de este grupo están distribuidos entre varios tipos de neoplasias, los cuales, en orden decreciente de número de sujetos afectados, son los siguientes :

- Neoplasias de pulmón : 41.
- Linfomas : 12.
- Neoplasias del aparato digestivo : 9.
- Leucemias : 6.
- Mielomas : 3.
- Carcinoma de ovarios : 3.
- Diseminaciones metastásicas : 2.
- Cáncer de mama : 1.
- Cáncer de tiroides : 1.
- Cáncer de laringe : 1.
- Cáncer de próstata : 1.

Los valores obtenidos al efectuar las determinaciones séricas de Beta 2 microglobulina en estos enfermos, así como sus características individuales de edad, sexo y función renal, pueden ser apreciadas en la tabla XI.

Tabla XI
Resultados grupo problema

nº	N	Ed	S	Diagnóstico	Est.	FR	B2M
1	MMV	31	V	Linfoma linfoc. bien dif.	IV-B	N	8.4
2	MPC	62	V	Ca. pulmón (epidermoide)	III	N	5.2
3	ACS	50	V	Hepatocarcinoma	III	N	4.4
4	FJR	18	V	Linfoma linfocitocitario	IV-B	N	9.6
5	IGJ	67	H	Mieloma m. Ig G lambda	III-A	N	2.9
6	ILV	62	V	Ca. pulmón (microcítico)	III	N	4.4
7	JRL	54	H	Ca. pulmón (epidermoide)	IV	N	4.8
8	RVR	49	V	Linfoma no Hodgkin	IV-B	N	4.2
9	ATM	46	H	Leucemia mielomonocítica	-	N	7.1
10	JPM	80	V	Adenocar. próstata	Gº D	N	5.8
11	VSV	63	H	Ca. gástrico	II	N	5.2
12	RMV	60	V	Ca. pulmón (microcítico)	II	N	4.7
13	LAE	60	V	Ca. pulmón (microcítico)	III	N	6.7
14	MCG	65	V	Ca. pulmón (epidermoide)	II	N	5.2
15	ABS	67	H	Ca. endometroide ovario	IV	N	6.7
16	MPS	33	V	E. Hodgkin cel. mixta	IV-B	N	5.6
17	ICM	42	H	Leiomiocarcinoma I. Delg.	II	N	4.3
18	FCG	50	V	E. Hodgkin pred. linf.	III-A	N	4.6
19	AVA	62	V	Ca. pulmón (microcítico)	III	N	7.1
20	VBD	67	V	Ca. pulmón	III	N	3.3

Tabla XI
Resultados grupo problema

nº	N	Ed.	S	Diagnóstico	Est.	FR	B2m
21	AVS	19	H	E. Hodgkin escl. nodular	II-B	N	4.2
22	BSV	61	H	Leucemia mieloide crónica	-	N	6
23	JMB	65	V	Ca. pulmón metastásico	IV	N	5
24	JGP	54	H	Adenocar. pulmón	III	N	4.9
25	AGC	36	V	Diseminación metastásica	IV	N	4.6
26	FCF	72	V	Ca. páncreas met. hígado	IV	N	5
27	MTL	61	V	Ca. pulmón (epidermoide)	IV	N	5.3
28	JDM	72	V	Ca. laringe	IV	N	4.2
29	JPR	43	V	Ca. pulmón (microcítico)	IV	N	5.2
30	JMV	52	V	Ca. pulmón (epidermoide)	III	N	4.2
31	JCS	61	V	Ca. gastroesofágico	III	N	3
32	JRC	61	V	Ca. pulmón (epidermoide)	III	N	3.7
33	AVG	68	V	Mieloma M. Ig.G	III-A	N	4.2
34	ARB	19	H	E. Hodgkin escl. nod.	II-B	N	2.5
35	HBR	61	V	Ca. pulmón	II	N	3.8
36	BMG	63	H	Adenocar. metastásico	III	N	4.2
37	BNP	41	V	Ca. pulmón (cel. gigant.)	II	N	4.8
38	AMA	48	H	Ca. folicular tiroides	I	N	2
39	EAR	53	H	Ca. páncreas	III	N	5.4
40	FCG	60	V	Ca. pulmón (epidermoide)	IV	N	2.9

Tabla XI
Resultados grupo problema

nº	N	Ed	S	Diagnóstico	Est.	FR	B2M
41	JFR	49	V	Ca. pulmón (epidermoide)	II	N	3.2
42	AAI	46	H	Adenocarcinoma ovárico	II	N	2.9
43	JJP	47	V	Hepatocarcinoma	IV	N	5.6
44	ARO	59	H	Ca. colon	III	N	2.8
45	JCD	19	V	E. Hodgkin cel. mixta	III-B	N	3
46	RAA	76	V	Ca. pulmón (epidermoide)	IV	N	2.6
47	AAO	60	H	Adenocar. mucosecretor pulmón	IV	N	3.4
48	FMV	63	V	Ca. gástrico	II	N	3.2
49	FMR	83	V	Leucemia linfoide crónica	-	N	2.6
50	DGM	64	H	Ca. mama	III	N	3.2
51	TGR	53	V	Ca. pulmón	IV	N	7.8
52	CNM	26	H	Adenocarcinoma de pulmón	IV	N	2
53	JLP	60	V	Ca. pulmón (epidermoide)	I	N	2.6
54	FMR	61	V	Ca. pulmón	IV	N	2.7
55	FMS	39	V	Ca. pulmón (células gigantes)	I	N	2.5
56	PCP	79	V	Leucemia monocítica aguda	-	N	10.1
57	FCG	35	V	Ca. pulmón (microcítico)	II	N	2.2
58	MGP	59	V	Ca. pulmón (microcítico)	IV	N	1.9
59	PRJ	50	V	Ca. pulmón (epidermoide)	III	N	3.2
60	BCA	23	H	Cistoadenocarcinoma ovárico	IV	N	2.1

Tabla XI

Resultados grupo problema

nº	N	Ed	S	Diagnóstico	Est.	FR	B2M
61	MSM	71	V	Ca. pulmón (microcítico)	IV	N	3.2
62	EAR	53	V	Ca. pulmón	IV	N	4.2
63	MJP	63	V	Ca. pulmón (epidermoide)	IV	N	2
64	FRG	77	V	Ca. pulmón	II	N	2.6
65	RRL	47	V	Ca. pulmón (epidermoide)	II	N	3.7
66	RMM	82	H	Ca. pulmón	III	N	10.1
67	JRF	47	V	Linfoma linfoc. bien dif.	IV-B	N	4.2
68	JSG	59	V	Mieloma múltiple Ig.G Kappa	II-A	N	4.2
69	AGM	65	V	Ca. pulmón (epidermoide)	IV	N	3.6
70	JRC	60	V	Ca. pulmón	II	N	2.4
71	MFS	51	V	Ca. pulmón (epidermoide)	II	N	2.8
72	MMG	65	H	Linfoma histiocítico nodular	IV-B	N	10.1
73	EGS	66	V	Ca. pulmón(epidermoide)	III	N	2.4
74	MPH	27	H	Leucemia mieloide crónica	-	N	3.3
75	AAM	43	H	Linfoma folicular mix. cél.hen	III-B	N	1.9
76	MJR	61	V	Ca. pulmón epidermoide	II	N	2.8
77	JJM	12	H	Leucemia linfoblástica aguda	-	N	2.3
78	JRD	63	V	Ca. pulmón (microcítico)	III	N	2.1
79	JRC	43	V	Ca. pulmón	III	N	2.7
80	FGF	55	H	Linfoma linfoblástico	IV-B	N	8.8



- Edad.

La edad de los enfermos varía desde los 12 a los 82 años, estando situado los valores medios de la edad en 59.98 años, con una desviación típica de 15.7 (figura 16).

En el subgrupo femenino, la edad oscila desde los 12 a los 82 años, estando situado los valores medios de la edad en 48.72 años, con una desviación típica de 18.29 años.

En el subgrupo masculino, las edades oscilan desde los 19 a los 83 años, con una cifra media de 56.38 años, y una desviación típica de 13.93 años.

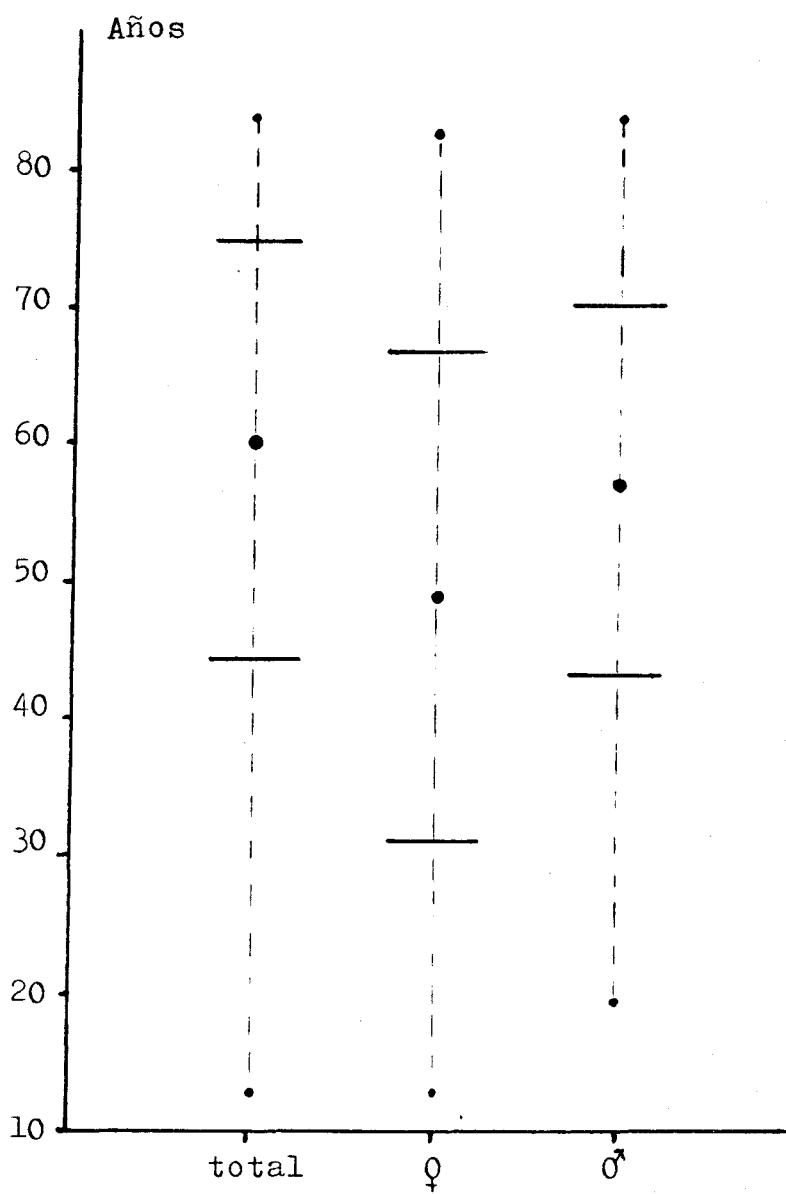
En este grupo problema existe una gran desigualdad entre el número de varones y el de hembras, pues los varones son más numerosos al ser 55 frente a 25 hembras.

Valores de la Beta 2 microglobulina sérica.

Al igual que otros muchos autores, en nuestro estudio hemos considerado como cifras elevadas de Beta 2 microglobulina sérica a todas aquellas que sobrepasen los 3 $\mu\text{gs/ml}$., es decir, que el nivel a partir del cual consideraremos una cifra como patológica estará en los 3 $\mu\text{gs/ml}$.

Los resultados de las determinaciones séricas de los componentes del grupo problema, se pueden apreciar en la tabla XI. Estos resultados varían des-

Figura 16
Edad del grupo problema



de 1.9 $\mu\text{gs/ml}$ de la cifra más baja, a la cifra mayor que es de 10 $\mu\text{gs/ml}$., teniendo una media de 4.3 $\mu\text{gs/ml}$. con una desviación típica de 2.01.; cifras que son más elevadas en conjunto que las obtenidas en el grupo control (figura 17).

En cuanto a los resultados obtenidos en el grupo problema en relación con el tipo de neoplasia que afecta al enfermo, tenemos que (tabla XII) :

- Los cánceres de pulmón, que constituyen el grupo más numeroso, tienen un rango que varía de 1.9 a 10.1 $\mu\text{gs/ml}$., con una cifra media de 3.77 $\mu\text{gs/ml}$. y una desviación típica de 1.8 (figura 18, tabla XIII).
- El grupo de los linfomas tiene un rango de 1.9-10.1 $\mu\text{gs/ml}$., con una media de 5.58, y desviación típica de 2.88.
Este grupo se desglosa en 7 linfomas no Hodgkin con rango 1.9-10.1, media 6.74 y desviación típica 3.23; y 5 Hodgkin con rango 2.5-5.6, media 3.98 y desviación típica 1.24.
- Los tumores digestivos tienen un rango de 2.8 5.6, con una media de 4.32 y desviación típica de 1.08.
- Las leucemias tienen un rango de 2.3 a 10.1, con media de 5.23 y desviación típica 3.06.
- Los mielomas tienen un rango de 2.9-4.2, con media 3.70 y desviación típica 0.75.
- Los carcinomas de ovarios tienen un rango de

Figura 17

Niveles medios de B2M en grupos control y problema

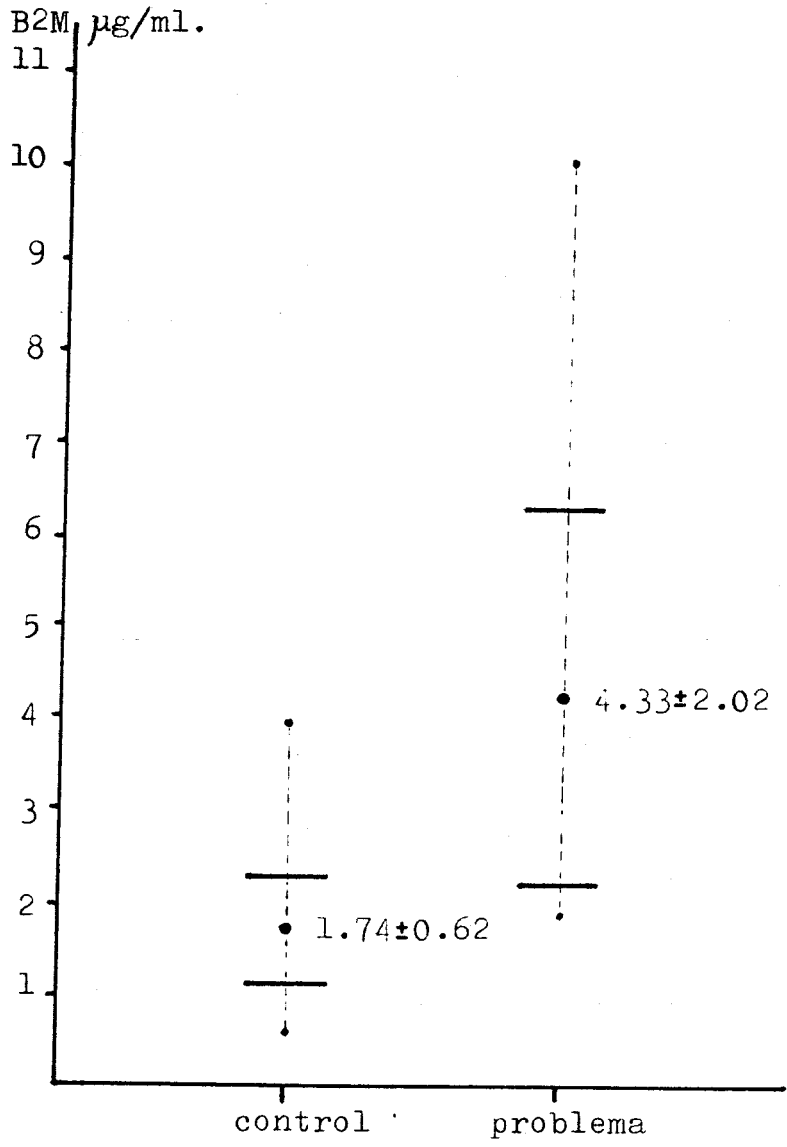


Tabla XII

Cifras máxima y mínima por tipo de neoplasia

Tipo	nº	cifras
Pulmón	41	1.9-10.1
Linfomas	12	1.9-10.1
Digestivos	9	2.5- 5.6
Leucemias	6	2.3-10.1
Mielomas	3	2.9- 4.2
Ca. ovario	3	2.1- 6.7
Diseminación	2	4.2- 4.6
Ca. laringe	1	5.8
Ca. tiroides	1	2.0
Ca. mama	1	3.2
Total	80	1.9-10.1

Figura 18

Cifras séricas medias de B2M según el tipo de neoplasia

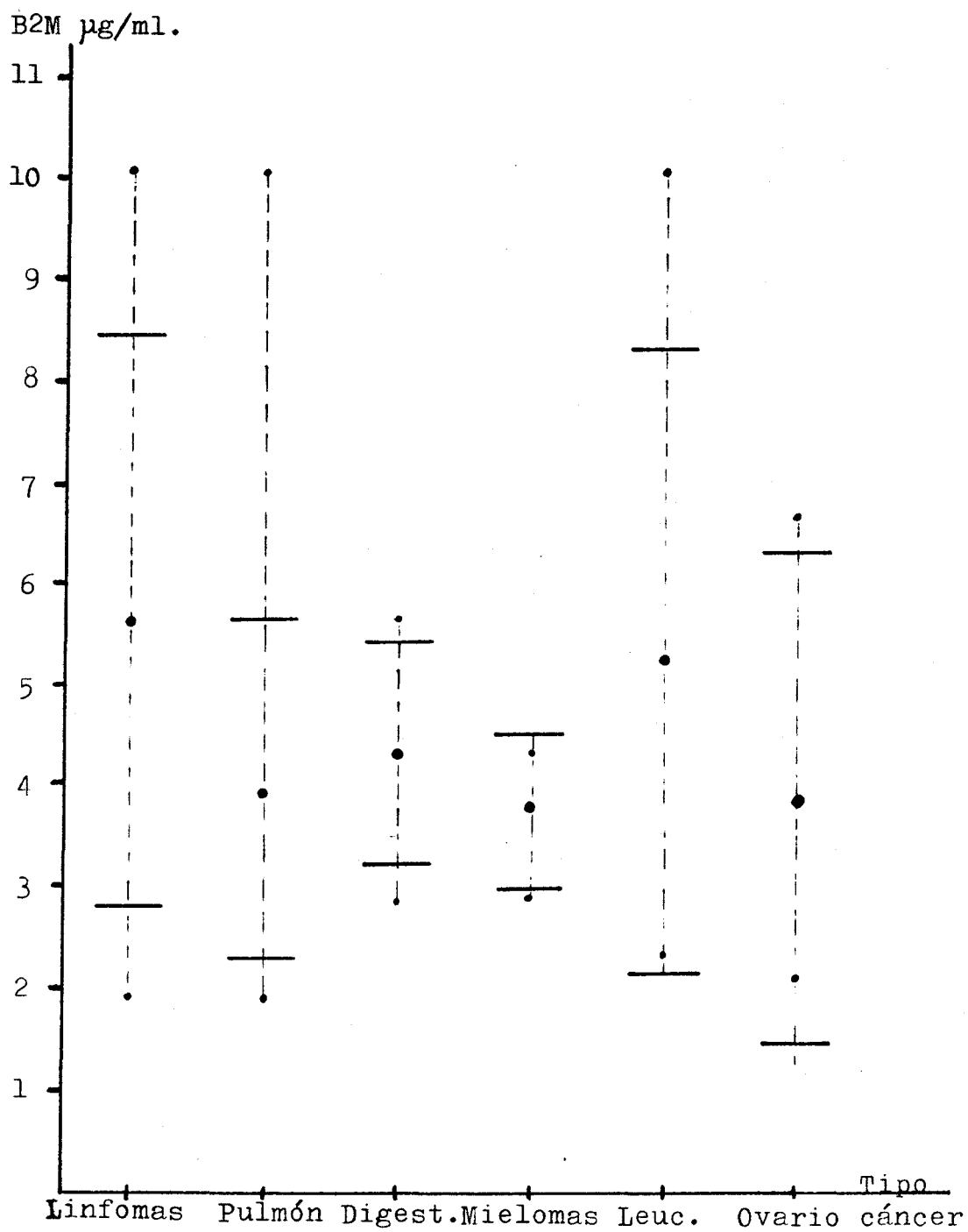


Tabla XIII
Resultados por tipo de neoplasia

TIPO	nº	\bar{x}	σ	RANGO
Pulmón	41	3.77	± 1.80	1.9-10.1
Linfomas	12	5.59	± 2.88	1.9-10.1
Hodgkin	5	3.98	± 1.24	2.5- 5.6
no Hodgkin	7	6.74	± 3.23	1.9-10.1
Digestivos	9	4.32	± 1.08	2.5- 5.6
Leucemias	6	5.23	± 3.06	2.3-10.1
Mielomas	3	3.76	± 0.75	2.9- 4.2
Ca. ovario	3	3.90	± 2.45	2.1- 6.7



2.1 a 6.7, con una media de 3.9 y una desviación típica de 2.45.

En el resto de las afecciones tumorales, al ser un número muy reducido, no hemos efectuado estos cálculos. Así, los dos casos de diseminación metastásica tienen unos valores de 4.2 y 4.6 respectivamente. El enfermo con carcinoma de próstata tiene un valor de 5.8 $\mu\text{g/ml}$. En el caso del cáncer de laringe, este valor está situado en 4.2 $\mu\text{g/ml}$. En el enfermo con cáncer de tiroides la cifra es de 2 $\mu\text{g/ml}$. Por último, en el único caso de cáncer de mama al que hemos efectuado una determinación, obtenemos una cifra sérica de Beta 2 microglobulina de 4.3 $\mu\text{g/ml}$.

Las determinaciones séricas de Beta 2 microglobulina en este grupo problema fueron efectuadas en dos tandas. En las tablas y figuras adjuntas, podemos apreciar los resultados de los diferentes estándares de cada una de las tandas así como las curvas que son determinadas por estos valores y por las que se consigue determinar las cifras de las diferentes muestras problema, (tablas XIV y XV, figuras 19 y 20).

Tabla XIV

Valores standard de la 1ª determinación de Beta 2 M sérica

TUBO	(mntos)	CUENTAS	%
T	1.000	79611.5	
B _o	1.000	16638	
Standard 10	1.000	12685.5	76.2
Standard 25	1.000	9128.5	54.8
Standard 75	1.000	5802	34.8
Standard 200	1.000	2941.5	17.6
Standard 500	1.000	1964.5	11.8

Dilución 1/21

Porcentaje de unión Anticuerpo-Antígeno
 $B_o/T=20.89\%$

Figura 19

Curva resultante 1ª tanda de determinaciones de B2M

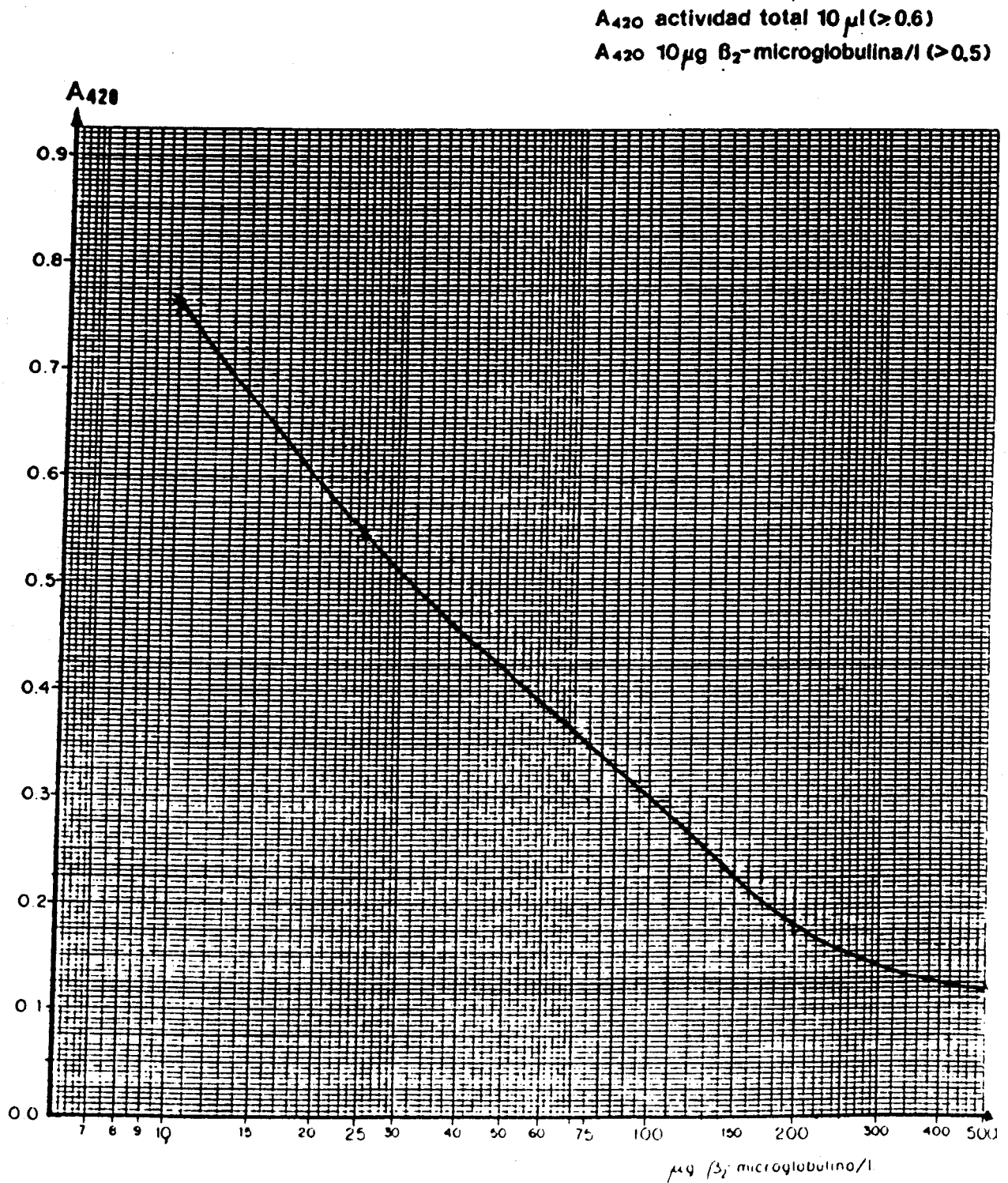


Tabla XV

Valores standard de la 2ª determinación de Beta 2 M sérica

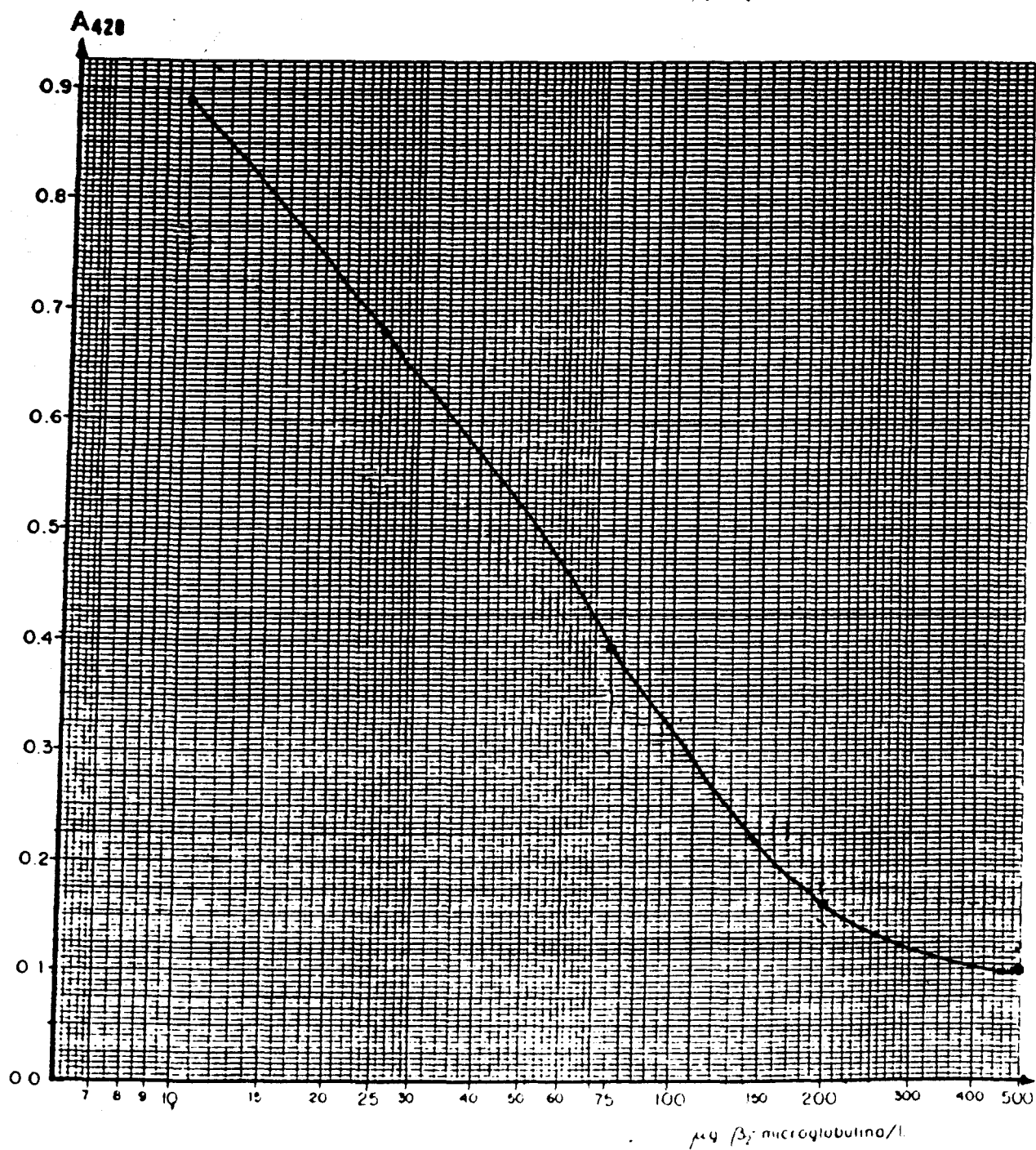
TUBO	CUENTAS	%
T	131443.5	
B _o	26511.5	
Standard 10	23707.5	89.42
Standard 25	18062	68.13
Standard 75	10408.5	39.26
Standard 200	4078	15.38
Standard 500	2898	10.93

Dilución 1/21

 $B_o/T=20.16\%$

Figura 20

Curva resultante 2ª tanda de determinaciones de B2M

A₄₂₀ actividad total 10 μ l (>0.6)A₄₂₀ 10 μ g β_2 -microglobulina/l (>0.5)

DISCUS ION

DISCUSION

=====

Desde que en 1.968 Beggard⁴⁴ aisló una micro - proteína a partir de la orina de enfermos afectos de intoxicación crónica por Cadmio o por tubulopatías - congénitas que denominó Beta 2 microglobulina y que posteriormente Peterson, Smithies, Poulik y Cunnin - ghan⁵⁷⁻⁵⁹ establecieron la secuencia de sus cien a - minoácidos, un gran número de investigadores la ha - estudiado en profundidad, para así poder evaluar - sus posibilidades de éxito al ser empleada en las - enfermedades neoplásicas como indicador de la exis - tencia de la enfermedad o como indicador pronóstico. En suma, para ser empleada como marcador tumo - ral.

De lo anterior se deduce que la determinación - de la Beta 2 microglobulina sérica en enfermos con - cáncer ha sido utilizada por investigadores muy ex - perimentados para evaluar las posibilidades de éxi - to que tiene al ser usada como marcador tumoral.

Todo comenzó a partir de los primeros estudios realizados por numerosos investigadores en los que - se demostró que los niveles séricos de esta micro - proteína están elevados en pacientes con enfermeda - des cancerosas malignas, especialmente en desórde - nes linfoproliferativos de células B^{98,99,100,103,- 135,136}. Así, en la leucemia linfocítica crónica y -

en los linfomas malignos, la Beta 2 microglobulina parece correlacionarse con la masa celular del tumor^{103,104}.

Existen multitud de trabajos que demuestran el creciente interés con el que los investigadores se han entregado al estudio de las propiedades, características y aplicaciones de esta microproteína llamada Beta 2 microglobulina.

Así, vemos cómo en un extenso e interesante trabajo Hagder, Killander y Simonson estudian la Beta 2 microglobulina sérica en los linfomas malignos¹³⁶; Bernier y su equipo estudian extensamente la estructura, funciones y significado clínico de la Beta 2 microglobulina⁶⁹; Poulik, Perry y Sekine efectúan un análisis estadístico de los niveles séricos de la Beta 2 microglobulina en pacientes afectados de cáncer del tracto digestivo y en enfermos que sufren cáncer de pulmón¹³⁷; Revillard estudia esta microproteína en enfermos hepáticos⁵¹; Hall, Ricanati y su equipo estudian el metabolismo renal de esta sustancia⁹¹; Vincent junto con Revillard, estudia las propiedades biológicas e inmunológicas de la Beta 2 microglobulina y efectúan un extenso estudio sobre sus características¹³⁸; Martínez-Vela, Gastell, Segura y colaboradores estudian el valor diagnóstico de los marcadores tumorales, entre ellos la Beta 2 microglobulina, en las efusiones serosas¹⁴⁰; Koch, Lichtenfeld y su equipo evalúan la posibilidad de utilizar esta sustancia para detectar metástasis en el sistema nervioso central, determinando-

sus niveles en el líquido cefalorraquídeo¹⁰⁵; Child Spati y sus colaboradores estudian la Beta 2 microglobulina sérica para su uso en la monitorización de los linfomas¹⁴⁰; Child, Crawford, Norfolk y sus colaboradores estudian esta proteína sérica como indicador pronóstico en la mielomatosis⁶⁴; Poulik y Gold efectúan un extenso estudio sobre las características y aplicaciones clínicas de la Beta 2 microglobulina⁴⁷; Teasdale, Mander, Fifield y sus colaboradores efectúan un extenso estudio de la Beta 2 microglobulina en sujetos controles y en pacientes con cáncer¹⁰².

Movidos por los anteriores autores y por sus interesantes estudios, nosotros en el presente trabajo pretendemos comparar nuestros resultados con los obtenidos por los demás investigadores.

Como ya hemos mencionado con anterioridad, hemos estudiado dos grupos de personas. En un primer grupo están incluidas 80 personas sanas que nos han de servir como controles para su comparación con el grupo segundo, que está compuesto por 80 enfermos con diversos tipos de cáncer en diferentes estadios evolutivos.

Como ya sabemos, los niveles séricos de la Beta 2 microglobulina dependen tanto de su producción como de su filtración y catabolización a nivel renal, por lo que si nosotros en nuestro estudio descartamos la existencia de un fallo en la función renal de los sujetos que forman parte de él, descarta

remos una de las variables que influyen sobre el ni vel sérico de esta sustancia y por tanto, el aumento de la misma se deberá a una mayor tasa de produc ción. Es por este motivo, por lo que sólo hemos obtenido muestras de suero de personas con buena funci ón renal, tanto en el grupo control como en el pro blema.

Las muestras de sangre que hemos extraído de los sanos y de los enfermos han sido todas recogi das en igualdad de condiciones, la sangre ha sido extraída a todos ellos en ayunas, y el suero una vez obtenido ha sido conservado a -20° en congelador hasta el momento de efectuar la determinación de la Beta 2 microglobulina. Las determinaciones fueron efectuadas bajo las mismas condiciones y con la mis ma técnica.

En nuestro estudio, al igual que otros muchos autores, hemos considerado la cifra de $3 \mu\text{g/ml}$. como dintel a partir del cual una cifra sérica de Beta 2 microglobulina es considerada como anormal o patológica y toda cifra que sea inferior a esta can tidad ha de ser considerada como normal.

No obstante, podemos apreciar que de los 80 su jetos que forman el grupo control sano (tabla XVI) - 4 igualan o superan este dintel, lo que supone el 5% de ellos; en el grupo problema (tabla XVI), de los 80 enfermos que lo componen, 25 de ellos tienen ci fras séricas de Beta 2 microglobulina inferiores a los $3 \mu\text{g/ml}$., lo que supone un 31.25% de los enfer-

Tabla XVI
Grupo control sano

nº	s	Ed.	F R	B2M
1	H	47	N	1.5
2	V	27	N	1.6
3	H	25	N	1.2
4	V	28	N	3.4
5	H	46	N	2.0
6	H	41	N	2.9
7	V	50	N	2.6
8	V	50	N	2.6
9	H	49	N	2.0
10	H	46	N	2.2
11	V	29	N	1.2
12	H	30	N	0.9
13	V	45	N	1.8
14	H	52	N	2.2
15	V	57	N	4.0
16	V	33	N	2.4
17	V	59	N	1.8
18	H	52	N	1.2
19	H	41	N	2.2
20	H	50	N	1.5

nº	s	Ed.	FR	B2M
21	V	61	N	1.1
22	V	27	N	1.4
23	H	35	N	1.7
24	H	54	N	1.0
25	V	25	N	1.7
26	V	56	N	2.1
27	H	54	N	1.2
28	H	22	N	1.2
29	V	33	N	2.0
30	V	24	N	1.2
31	V	24	N	1.8
32	H	52	N	1.7
33	H	28	N	1.2
34	V	28	N	1.2
35	V	28	N	0.9
36	H	31	N	1.5
37	H	23	N	1.3
38	H	30	N	1.3
39	V	23	N	2.0
40	H	26	N	1.1

Tabla XVI (Cont.)
Grupo control sano

nº	s	Ed.	FR	B2M
41	H	60	N	2.7
42	H	32	N	2.0
43	V	30	N	2.0
44	V	40	N	2.4
45	V	40	N	1.7
46	H	62	N	3.0
47	H	35	N	0.9
48	V	51	N	2.0
49	V	30	N	1.8
50	V	60	N	3.2
51	H	52	N	2.2
52	H	40	N	1.2
53	V	45	N	1.6
54	V	42	N	2.0
55	H	21	N	1.2
56	H	56	N	1.3
57	V	29	N	1.8
58	V	38	N	1.5
59	H	20	N	0.8
60	H	44	N	1.4

nº	s	Ed.	FR	B2M
61	V	29	N	1.8
62	V	47	N	1.6
63	H	49	N	2.0
64	H	30	N	1.4
65	V	37	N	1.7
66	V	55	N	1.5
67	V	33	N	0.6
68	V	29	N	2.6
69	V	31	N	1.4
70	H	44	N	1.0
71	V	28	N	2.2
72	H	37	N	1.4
73	H	18	N	1.4
74	V	29	N	1.5
75	V	26	N	1.8
76	H	45	N	1.4
77	H	29	N	1.0
78	H	58	N	2.8
79	H	29	N	1.6
80	V	24	N	1.8

Tabla XVII

Resultados grupo problema

nº	N	Ed	S	Diagnóstico	Est.	FR	B2M
1	MMV	31	V	Linfoma linfoc. bien dif.	IV-B	N	8.4
2	MPC	62	V	Ca. pulmón (epidermoide)	III	N	5.2
3	ACS	50	V	Hepatocarcinoma	III	N	4.4
4	FJR	18	V	Linfoma linfohistiocitario	IV-B	N	9.6
5	IGJ	67	H	Mieloma m. Ig G lambda	III-A	N	2.9
6	ILV	62	V	Ca. pulmón (microcítico)	III	N	4.4
7	JRL	54	H	Ca. pulmón (epidermoide)	IV	N	4.8
8	RVR	49	V	Linfoma no Hodgkin	IV-B	N	4.2
9	ATM	46	H	Leucemia mielomonocítica	-	N	7.1
10	JPM	80	V	Adenocar. próstata	Gº D	N	5.8
11	VSV	63	H	Ca. gástrico	II	N	5.2
12	RMV	60	V	Ca. pulmón (microcítico)	II	N	4.7
13	LAE	60	V	Ca. pulmón (microcítico)	III	N	6.7
14	MCG	65	V	Ca. pulmón (epidermoide)	II	N	5.2
15	ABS	67	H	Ca. endometroide ovario	IV	N	6.7
16	MPS	33	V	E. Hodgkin cel. mixta	IV-B	N	5.6
17	ICM	42	H	Leiomiocarcoma I. Delg.	II	N	4.3
18	FCG	50	V	E. Hodgkin pred. linf.	III-A	N	4.6
19	AVA	62	V	Ca. pulmón (microcítico)	III	N	7.1
20	VBD	67	V	Ca. pulmón	III	N	3.3

Tabla XVII
Resultados grupo problema

nº	N	Ed.	S	Diagnóstico	Est.	FR	B2m
21	AVS	19	H	E. Hodgkin escl. nodular	II-B	N	4.2
22	BSV	61	H	Leucemia mieloide crónica	-	N	6
23	JMB	65	V	Ca. pulmón metastásico	IV	N	5
24	JGP	54	H	Adenocar. pulmón	III	N	4.9
25	AGC	36	V	Diseminación metastásica	IV	N	4.6
26	FCF	72	V	Ca. páncreas met. hígado	IV	N	5
27	MTL	61	V	Ca. pulmón (epidermoide)	IV	N	5.3
28	JDM	72	V	Ca. laringe	IV	N	4.2
29	JPR	43	V	Ca. pulmón (microcítico)	IV	N	5.2
30	JMV	52	V	Ca. pulmón (epidermoide)	III	N	4.2
31	JCS	61	V	Ca. gastroesofágico	III	N	3
32	JRC	61	V	Ca. pulmón (epidermoide)	III	N	3.7
33	AVG	68	V	Mieloma M. Ig.G	III-A	N	4.2
34	ARB	19	H	E. Hodgkin escl. nod.	II-B	N	2.5
35	HBR	61	V	Ca. pulmón	II	N	3.8
36	BMG	63	H	Adenocar. metastásico	III	N	4.2
37	BNP	41	V	Ca. pulmón (cel. gigant.)	II	N	4.8
38	AMA	48	H	Ca. folicular tiroides	I	N	2
39	EAR	53	H	Ca. páncreas	III	N	5.4
40	FCG	60	V	Ca. pulmón (epidermoide)	IV	N	2.9

Tabla XVII
Resultados grupo problema

nº	N	Ed	S	Diagnóstico	Est.	FR	B2M
41	JFR	49	V	Ca. pulmón (epidermoide)	II	N	3.2
42	AAL	46	H	Adenocarcinoma ovárico	II	N	2.9
43	JJP	47	V	Hepatocarcinoma	IV	N	5.6
44	ARO	59	H	Ca. colon	III	N	2.8
45	JCD	19	V	E. Hodgkin cel. mixta	III-B	N	3
46	RAA	76	V	Ca. pulmón (epidermoide)	IV	N	2.6
47	AAO	60	H	Adenocar. mucosecretor pulmón	IV	N	3.4
48	FMV	63	V	Ca. gástrico	II	N	3.2
49	FMR	83	V	Leucemia linfoide crónica	-	N	2.6
50	DGM	64	H	Ca. mama	III	N	3.2
51	TGR	53	V	Ca. pulmón	IV	N	7.8
52	CNM	26	H	Adenocarcinoma de pulmón	IV	N	2
53	JLP	60	V	Ca. pulmón (epidermoide)	I	N	2.6
54	FMR	61	V	Ca. pulmón	IV	N	2.7
55	FMS	39	V	Ca. pulmón (células gigantes)	I	N	2.5
56	PCP	79	V	Leucemia monocítica aguda	-	N	10.1
57	FCG	35	V	Ca. pulmón (microcítico)	II	N	2.2
58	MGP	59	V	Ca. pulmón (microcítico)	IV	N	1.9
59	PRJ	50	V	Ca. pulmón (epidermoide)	III	N	3.2
60	BCA	23	H	Cistoadenocarcinoma ovárico	IV	N	2.1

Tabla XVII

Resultados grupo problema

nº	N	Ed	S	Diagnóstico	Est.	FR	B2M
61	MSM	71	V	Ca. pulmón (microcítico)	IV	N	3.2
62	EAR	53	V	Ca. pulmón	IV	N	4.2
63	MJP	63	V	Ca. pulmón (epidermoide)	IV	N	2
64	FRG	77	V	Ca. pulmón	II	N	2.6
65	RRL	47	V	Ca. pulmón (epidermoide)	II	N	3.7
66	RMM	82	H	Ca. pulmón	III	N	10.1
67	JRF	47	V	Linfoma linfoc. bien dif.	IV-B	N	4.2
68	JSG	59	V	Mieloma múltiple Ig.G Kappa	II-A	N	4.2
69	AGM	65	V	Ca. pulmón (epidermoide)	IV	N	3.6
70	JRC	60	V	Ca. pulmón	II	N	2.4
71	MFS	51	V	Ca. pulmón (epidermoide)	II	N	2.8
72	MMG	65	H	Linfoma histiocítico nodular	IV-B	N	10.1
73	EGS	66	V	Ca. pulmón(epidermoide)	III	N	2.4
74	MPH	27	H	Leucemia mieloide crónica	-	N	3.3
75	AAM	43	H	Linfoma folicular mix. cél.hen	III-B	N	1.9
76	MJR	61	V	Ca. pulmón epidermoide	II	N	2.8
77	JJM	12	H	Leucemia linfoblástica aguda	-	N	2.3
78	JRD	63	V	Ca. pulmón (microcítico)	III	N	2.1
79	JRC	43	V	Ca. pulmón	III	N	2.7
80	FGF	55	H	Linfoma linfoblástico	IV-B	N	8.8



mos.

Por lo tanto, podemos apreciar que mientras que los componentes del grupo control sano tienen unos valores séricos de Beta 2 microglobulina con poca dispersión, es decir, están muy concentrados en torno a unos valores que tienen entre sí poca diferencia, en el grupo problema las cifras tienen una mayor dispersión, ya que existe un gran rango entre ellas.

Nuestro grupo control tiene una edad que oscila entre los 18 y los 62 años, con una cifra media de edad de 38.4 años, con una desviación típica de 12.08 años (figura 21), existiendo una pequeña diferencia entre las medias de edad del subgrupo femenino y del masculino, que son de 39.8 años y 37 años respectivamente.

En este grupo control, las determinaciones de Beta 2 microglobulina arrojaron unas cifras que oscilan entre los 0.6 y los 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$, vemos así que existe muy poca dispersión entre los resultados de sus componentes (figura 22), siendo en suma el valor medio de estas cifras de 1.73 $\mu\text{g}/\text{ml}$., con una desviación típica de 0.62 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Se puede apreciar cómo el 95% de los componentes del grupo control tienen cifras séricas de Beta 2 microglobulina que permanecen dentro de los límites de la normalidad, es decir, que son inferiores a 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

.../...

Figura 21

Características de la edad en controles sanos

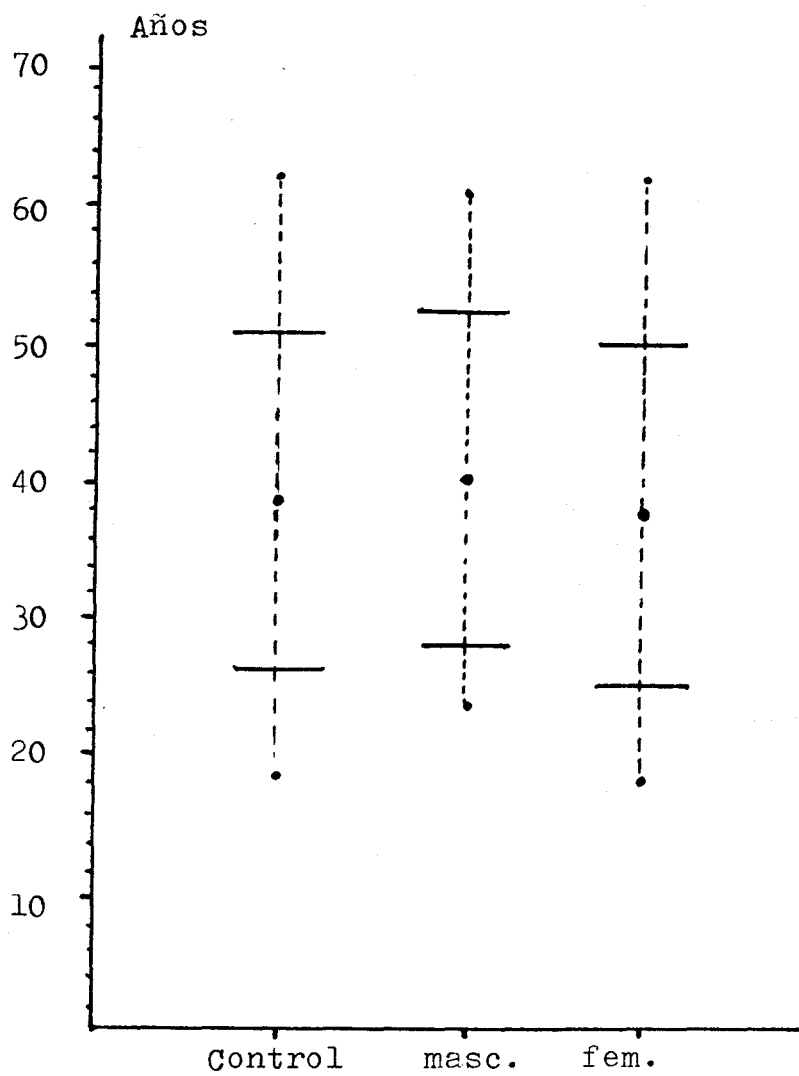
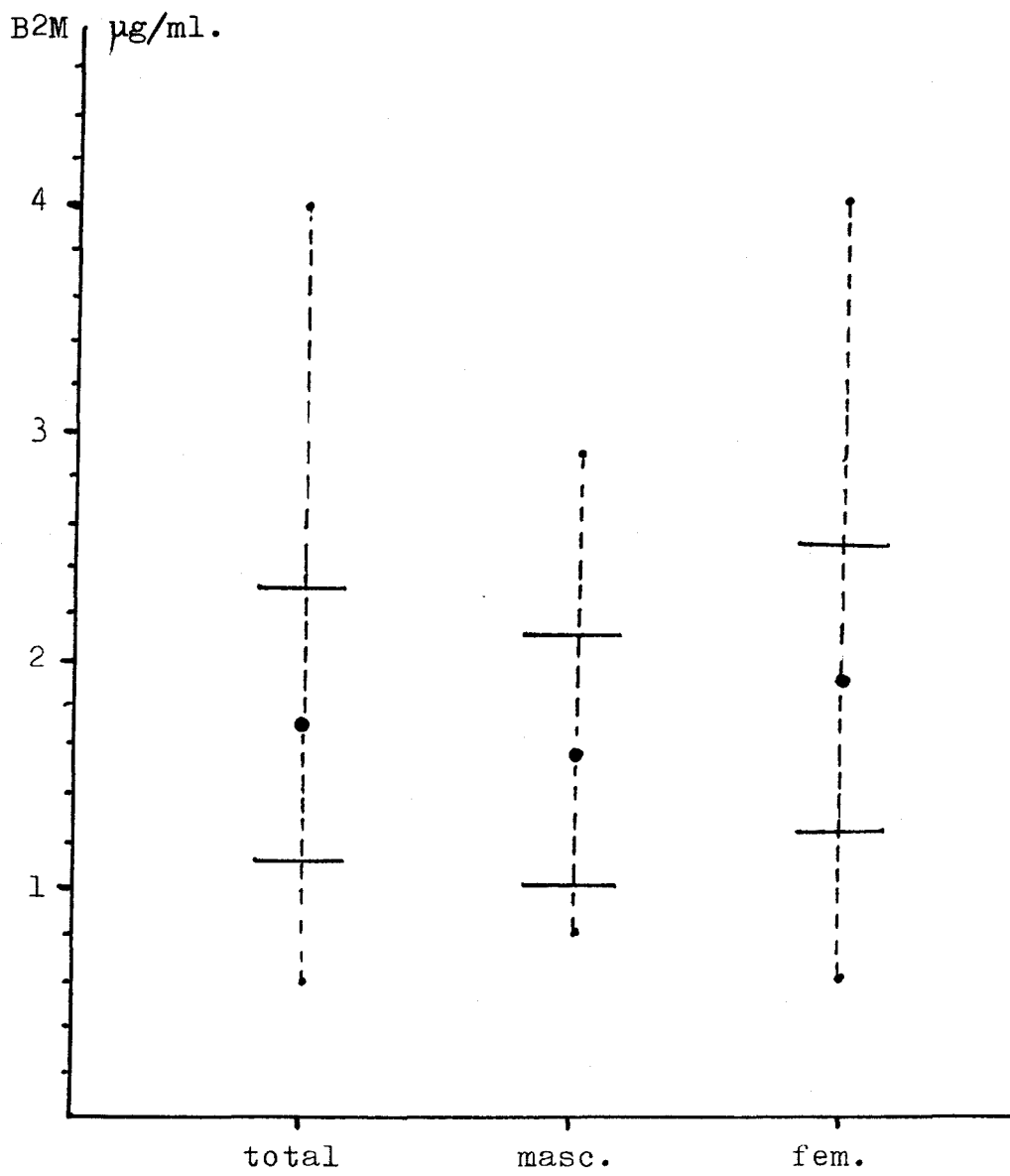


Figura 22

Cifras séricas de B2M en grupo control



En las determinaciones efectuadas por Constantides y su equipo¹⁴², en sujetos sanos donantes de sangre, encontraron unas cifras medias de Beta 2 microglobulina de 1.5 $\mu\text{g/ml}$. en el suera de el grupo donante, con una desviación típica de 0.6 $\mu\text{g/ml}$. Como se puede apreciar, existe muy poca diferencia entre los resultados de este investigador y los nuestros.

Poulik, Perry y Sekine¹³⁷, dentro de sus determinaciones de Beta 2 microglobulina sérica en enfermos con cáncer de pulmón y del tracto gatroduodenal, analiza las concentraciones séricas de esta sustancia en 51 controles sanos, encontrando que de ellos sólo dos superaban el nivel discriminatorio de 3 $\mu\text{g/ml}$. Es decir, que el 3.92 de los controles sanos tienen cifras séricas de Beta 2 microglobulina que superan el nivel discriminatorio de 3 $\mu\text{g/ml}$. a partir del cual se considera una cifra como patológica.

En nuestra investigación, de los 80 individuos que forman el grupo control, 75 tienen cifras inferiores a 3 $\mu\text{g/ml}$., uno de ellos la iguala y cuatro la superan, lo que supone que el 3.75% de los miembros del grupo control tienen cifras séricas de Beta 2 microglobulina que se salen de los límites de la normalidad frente al 3.92% resultante del estudio realizado por Poulik y sus colaboradores. Estas cifras resultan casi coincidentes, no siendo posible apreciar diferencias entre ellas.

Teasdale, Mander y su equipo¹⁰², realizaron un estudio sobre las cifras séricas de Beta 2 microglo-

bulina en sujetos sanos y en pacientes con cáncer, - ellos determinaron las cifras medias de esta sustancia en 96 sujetos controles sanos de los que 75 eran mujeres con afecciones mamarias benignas, en las que encontraron cifras medias de 1.86 $\mu\text{g/ml}$. con una desviación típica de 0.87 $\mu\text{g/ml}$., los 21 controles restantes eran personas afectas de enfermedad gastrointestinal benigna, encontrando en ellos unas cifras séricas de Beta 2 microglobulina de 2.32 $\mu\text{g/ml}$. con una desviación típica de 1.12 $\mu\text{g/ml}$.

Estas cifras son ligeramente superiores al nivel medio obtenido por nosotros en el caso de las afecciones mamarias benignas, ya que nosotros obtenemos 1.73 $\mu\text{g/ml}$., y son netamente superiores a las nuestras en las afecciones gastrointestinales benignas.

La explicación a esta diferencia podría venir dada en el hecho de ser nuestros controles personas sanas, que no sufren ningún tipo de afección, tanto benigna como maligna, mientras que en el estudio de Teasdale, son personas con afecciones benignas, o sea enfermos.

Con respecto a la influencia de la edad sobre la concentración sérica de la Beta 2 microglobulina, estos mismos autores encuentran que ésta va aumentando con cada década 0.24 $\mu\text{g/ml}$., o lo que es lo mismo un 15.3%.

En nuestro trabajo, también apreciamos un aumento de la concentración sérica de esta sustancia con-

la edad (figura 23), de modo que las personas ancianas tienen cifras de Beta 2 microglobulina superiores a las más jóvenes encontrando un incremento medio de 0.19 $\mu\text{g/ml}$. por década.

En relación con las variaciones de la concentración sérica de esta microproteína con el sexo, nosotros obtenemos unos valores de 1.8 $\mu\text{g/ml}$. para el grupo masculino y unas cifras medias de 1.59 $\mu\text{g/ml}$. en el grupo femenino; estos valores están en clara discordancia con los obtenidos por Teasdale en el trabajo anteriormente reseñado, pues él encuentra cifras de Beta 2 microglobulina superiores en las mujeres. Poulik¹⁴², también encuentra que las cifras séricas de Beta 2 microglobulina son más elevadas en las mujeres que en los hombres, con una media de 1.5 $\mu\text{g/ml}$. en los hombres y 1.6 $\mu\text{g/ml}$. en las mujeres (tabla XVIII).

El resultado obtenido por nosotros puede ser debido a la gran dispersión que tiene el grupo masculino frente al femenino, pues mientras que en el primero el rango varía de 0.6 a 4 $\mu\text{g/ml}$. en el segundo, éste varía de 0.8 a los 2.9 $\mu\text{g/ml}$.

Así, al tener una mayor dispersión, con una cifra tan elevada como es la de 4 $\mu\text{g/ml}$. y considerando que los tres componentes del grupo control que superan los 3 $\mu\text{g/ml}$. son varones, podríamos explicar nos esta diferencia encontrada frente a los estudios de los investigadores mencionados con anterioridad.

Como hemos mencionado ya en la introducción del

Figura 23
Evolución niveles séricos de B2M con la edad

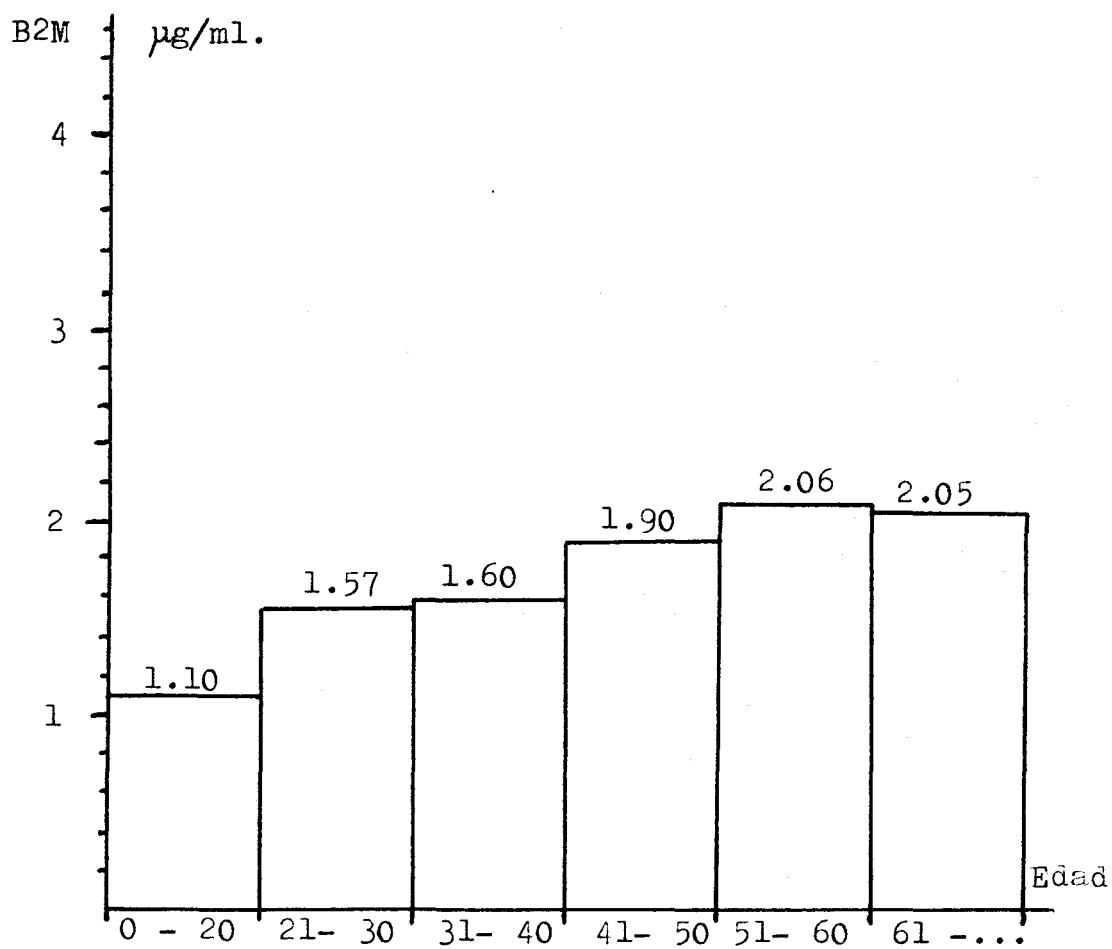


Tabla XVIII

Niveles medios de Beta 2 microglobulina en sujetos sanos

edad	B 2 M($\mu\text{g/ml.}$)	
	♂	♀
17 - 36	1.3	1.4
37 - 56	1.5	1.6
57 - 76	1.8	1.7
media	1.5	1.6

presente trabajo, las cifras séricas de Beta 2 microglobulina pueden estar aumentadas en las enfermedades de tipo autoinmune, en las que se ha podido evidenciar una elevación de sus niveles séricos que va en correlación con la actividad clínica de la enfermedad^{55,109-112}. También se encuentran elevaciones de las cifras séricas de Beta 2 microglobulina en afecciones hepáticas tales como hepatitis vírica o cirrosis alcohólica, en las que la elevación puede estar en relación con el grado de infiltración leucocitaria del hígado¹¹⁹. También se encuentran elevaciones de esta microproteína en la enfermedad de Crohn, en la Sarcoidosis y en procesos inflamatorios^{116,117}.

Revillard⁵¹ estudiando la Beta 2 microglobulina sérica en enfermedades hepáticas, encuentra en 63 sujetos sanos utilizados como grupo control unas cifras medias de Beta 2 microglobulina de 1.44 $\mu\text{g/ml.}$, con una desviación de 0.39 $\mu\text{g/ml.}$; en las hepatitis víricas agudas encuentra una media de 3.86 $\mu\text{g/ml.}$ con una desviación de 2.06 $\mu\text{g/ml.}$ en un total de 45 casos; en la hepatitis crónica activa en un total de 41 enfermos, obtiene una media de 4.07 $\mu\text{g/ml.}$ con una desviación de 1.39 $\mu\text{g/ml.}$; en la cirrosis hepática, de 38 casos obtiene una media de 4.12 $\mu\text{g/ml.}$ y una desviación de 2.16 $\mu\text{g/ml.}$ y por último, en la cirrosis biliar primaria con 10 casos obtiene una media de 3.83 $\mu\text{g/ml.}$ con una desviación de 1.36 $\mu\text{g/ml.}$

En el trabajo realizado por Font y sus colaboradores⁴⁵, acerca de las alteraciones de la Beta 2 microglobulina sérica en el Lupus Eritematoso, tenían-

un grupo control formado por 57 individuos sanos en los que se obtuvieron unas cifras de Beta 2 microglobulina sérica con una media de 1.48 $\mu\text{g/ml}$. y una desviación de 0.52 $\mu\text{g/ml}$. Por el contrario, en los 56 pacientes afectos de Lupus, se encontraron unos valores de 2.98 con una desviación de 2.17 $\mu\text{g/ml}$.

En vista de lo mencionado anteriormente, nos podemos explicar el por qué hemos escogido nosotros para nuestro grupo control personas que no padecieran ningún tipo de enfermedad, de modo que no pudiera una enfermedad considerada benigna, es decir que no fuera una neoplasia maligna, elevarnos las cifras séricas de Beta 2 microglobulina de nuestro grupo control. En base a esto, podemos explicarnos la diferencia de valores medios de Beta 2 microglobulina obtenidos en nuestro grupo control y los obtenidos por el grupo de Teasdale¹⁰² en sus controles con enfermedad mamaria benigna o con enfermedad gastrointestinal benigna.

En nuestro trabajo, todos los componentes del grupo problema conservan una función renal que puede ser considerada como dentro de los límites de la normalidad, para ello hemos realizado una selección que nos ha permitido eliminar de la investigación a aquellos enfermos que tenían una función renal alterada, con lo que hemos descartado el factor de la filtración renal que influye sobre la concentración sérica de la Beta 2 microglobulina. De este modo descartamos el que las cifras séricas de Beta 2 microglobulina que podamos encontrar elevadas, tengan

un origen renal.

También hemos descartado a los enfermos que -
tuvieran otra patología añadida a su cáncer, de es
te modo podemos afirmar con un máximo razonable de
seguridad, que las cifras de Beta 2 microglobulina
elevadas que podamos encontrar en el suero de los-
enfermos son debidas sólo y exclusivamente al cán-
cer que sufren estas personas.

En este grupo problema, los resultados obteni
dos tienen una mayor dispersión que los resultados
conseguidos en el grupo control sano. Este hecho -
se puede explicar si consideramos dos aspectos muy
importantes en este grupo: el primero de ellos es-
la diversidad de afecciones cancerosas existentes-
en este grupo, lo que implica diferentes enfermedad
des dentro de la gran enfermedad que el cáncer en-
sí; el segundo aspecto importante a tener en cuen-
ta es el diferente grado de invasión o avance que
alcanza la enfermedad en el individuo al que afec-
ta, así tendremos enfermos en estadios evolutivos-
distintos en los diferentes tipos de cáncer que -
nos encontramos en este grupo.

Vemos pues, que las cifras séricas de Beta 2-
microglobulina en los enfermos cancerosos tienen -
un rango mucho más amplio, ya que llega desde los-
1.9 $\mu\text{g/ml.}$ a los 10.1 $\mu\text{g/ml.}$ de la cifra más baja-
a la mayor. El valor medio de estas cifras está si
tuado en 4.3 $\mu\text{g/ml.}$, cifra que como podemos apre-
ciar supera claramente los 3 $\mu\text{g/ml.}$ que hemos estata

blecido como nivel discriminatorio al igual que los demás autores. La desviación típica de este grupo es 2.01 $\mu\text{g/ml}$. Estas cifras son claramente superiores a las obtenidas del grupo control, en el que la media sérica de Beta 2 microglobulina es de 1.73 $\mu\text{g/ml}$. con una desviación típica de 0.62 $\mu\text{g/ml}$. (figura 24), existiendo pues una diferencia significativa entre ambos ($p < 0.001$).

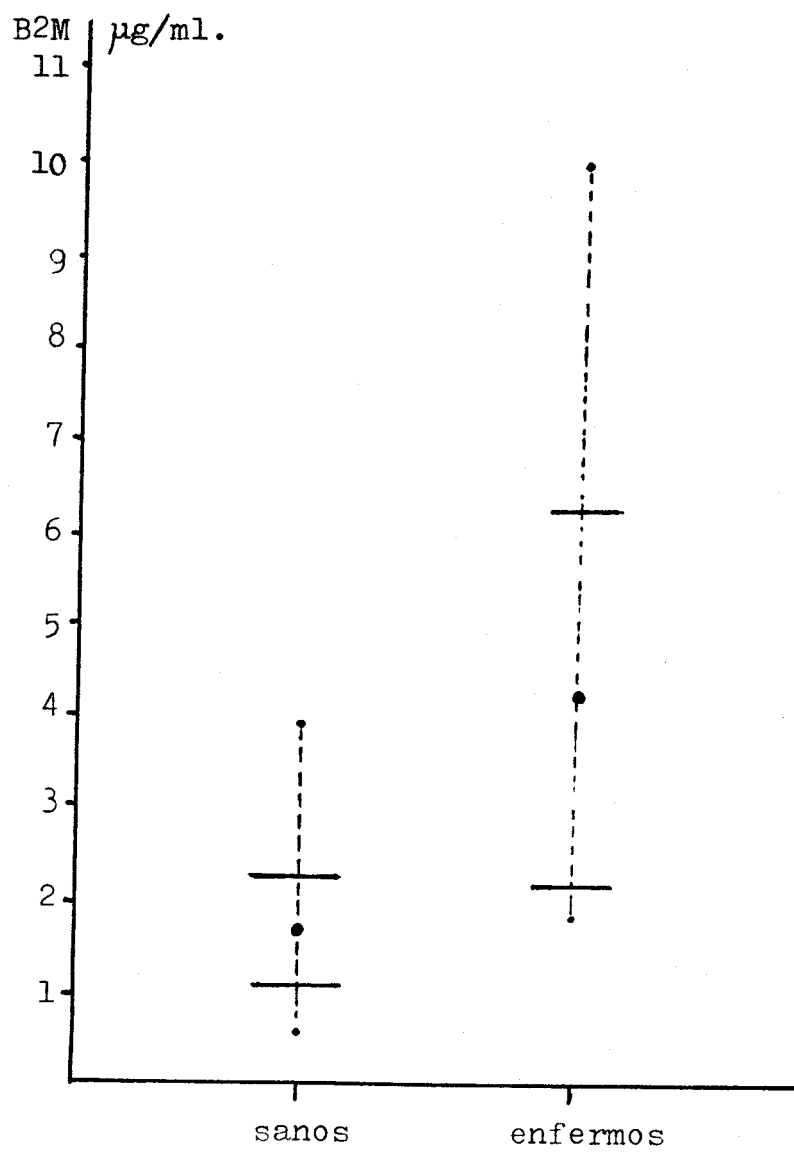
Consideramos mucho más interesante el estudiar las cifras de Beta 2 microglobulina sérica en este grupo problema considerando el tipo de neoplasia que afecta al individuo. Así, a lo largo de nuestro estudio, consideramos los niveles séricos de esta microproteína en las neoplasias malignas de pulmón; en los procesos leucémicos; en los linfomas, considerándolos en sus dos vertientes, enfermedad de Hodgkin y linfomas hodgkinianos; en las enfermedades cancerosas malignas que afectan al aparato digestivo; en los mielomas múltiples y en otros procesos malignos tales como cánceres de ovarios, diseminaciones metastásicas, cáncer de mama, tiroides, laringe y próstata.

Las neoplasias de pulmón constituyen el grupo más numeroso de nuestro estudio, ya que representan el 51.25% del total de nuestras muestras problema, esto es, 41 de los 80 enfermos con cáncer que forman nuestro grupo problema, padecen un cáncer de pulmón.

El diagnóstico en este grupo de enfermos con -

Figura 24

Niveles séricos medios de B2M en grupos control y problema



neoplasia de pulmón lo hemos obtenido en base a métodos diagnósticos tales como radiografía simple de tórax, tomografías torácicas y fibrobroncoscopias - con toma de aspirado y biopsia, siendo la biopsia así obtenida la prueba definitiva para el diagnóstico del cáncer de pulmón.

En nuestro estudio, hemos preferido el considerar todos los cánceres de pulmón en conjunto, al igual que hacen Poulik, Perry y Sekine en su estudio - en el que consideran a todos los pacientes con cáncer de pulmón en un sólo conjunto¹³⁷.

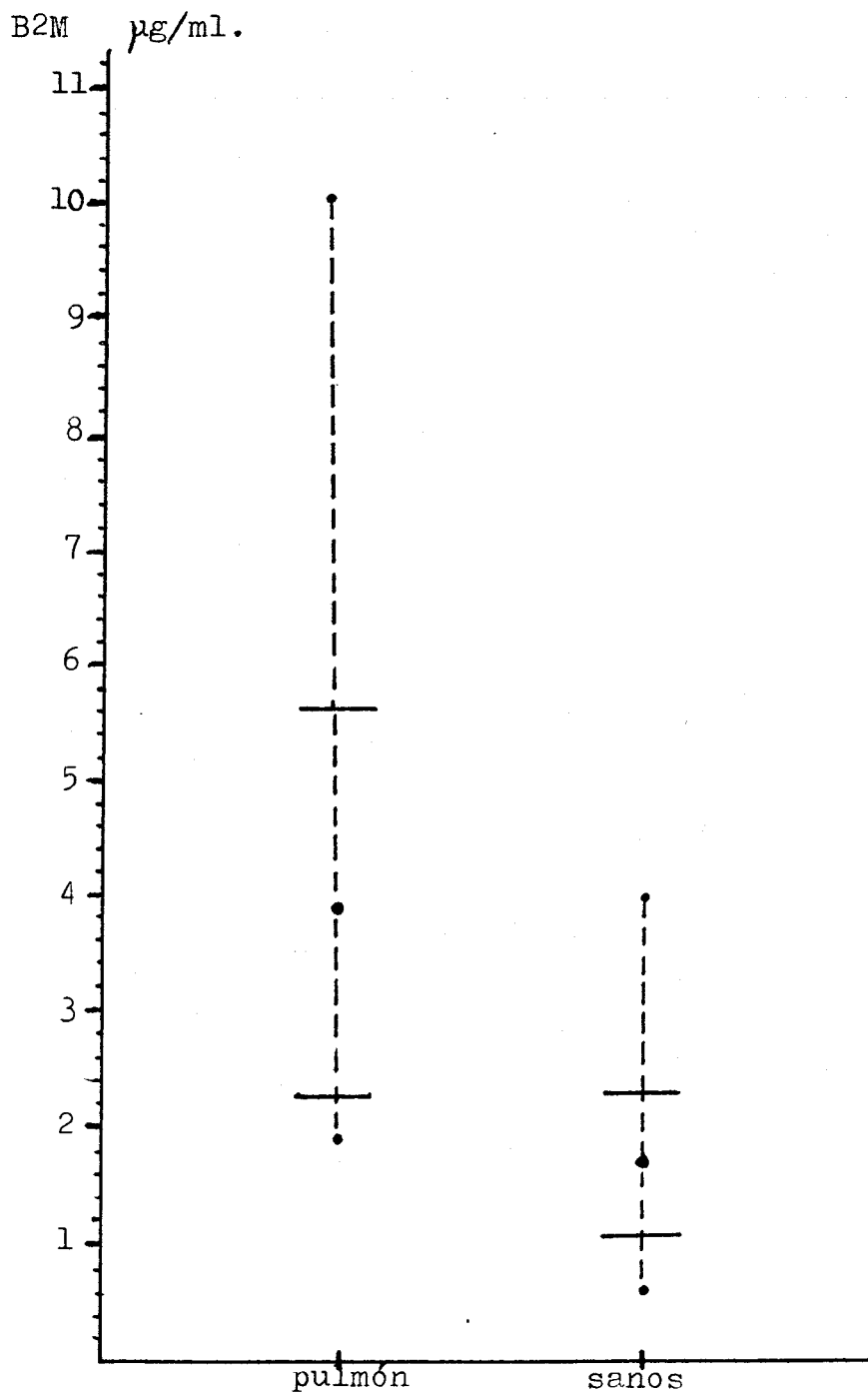
De todas maneras, los diferentes tipos de cáncer de pulmón estudiados por nosotros tienen unos niveles séricos medios de Beta 2 microglobulina similares, todos ellos elevados. Así vemos que los carcinomas microcíticos pulmonares tienen una cifra media de 4.16 $\mu\text{g/ml.}$, cifra que es más elevada que la del resto de los tipos de cáncer de pulmón. A saber, el tipo epidermoide tiene una cifra media de 3.54 $\mu\text{g/ml}$ el cáncer de pulmón de células grandes tiene un nivel medio de 3.65 $\mu\text{g/ml.}$ y por último los adenocarcinomas de pulmón tienen un valor sérico de 3.43 $\mu\text{g/ml.}$

Los cánceres de pulmón evaluados en conjunto, - tienen una cifra media de Beta 2 microglobulina sérica de 3.77 $\mu\text{g/ml.}$ con una desviación típica de 1.8 $\mu\text{g/ml.}$ (figura 25).

En el estudio realizado por Poulik¹³⁷ y sus colaboradores, no se especifican los niveles medios de Beta 2 microglobulina, sino que ellos señalan sola -

Figura 25

Cifras séricas de B2M en cáncer de pulmón



mente cuantos enfermos con cáncer de pulmón tienen cifras superiores o inferiores a los 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Nosotros vamos a adaptar nuestros resultados a los de este equipo de investigadores, por lo que vamos a considerar cuantos enfermos tienen mas de 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$. de Beta 2 microglobulina sérica y cuantos tienen menos, para así poder efectuar la comparación entre sus resultados y los nuestros.

En nuestra serie, en la que tenemos 41 casos de cáncer de pulmón, el 61% de ellos superan los 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$., con lo que podemos apreciar que de los 41 enfermos de cáncer de pulmón, 25 superan estas cifras y que 16 enfermos o lo que es lo mismo, el 39% de este grupo no supera este nivel.

En el estudio de Poulik al que estamos haciendo mención, se distribuye a los pacientes en dos grupos distintos no especificando si se ha seguido algún tipo de criterio para formar los grupos, o simplemente éstos han sido formados al azar. Ellos determinan la Beta 2 microglobulina por Radioinmunoensayo con doble anticuerpo. Es de señalar que los dos grupos proporcionan resultados que discrepan entre sí, ya que el primer grupo, compuesto por 25 casos de cáncer de pulmón, tiene 16 de los enfermos con cifras séricas de Beta 2 microglobulina superiores a los 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$., lo que supone un 64% de positivos, cifra muy similar al 61% obtenido en nuestro grupo. Por el contrario, en el segundo grupo que consta de 24 casos de cáncer de pulmón, se encuentran cifras consideradas positivas sólo en 4 casos, lo que supone un 16.7% de posi-

tivos frente a un 83.3% de negativos.

Los resultados obtenidos por estos investigadores difieren mucho de los nuestros en el caso del segundo grupo, mientras que son muy similares con los del primer grupo.

En nuestra serie, la mayoría de los cánceres están en estadios III y IV, mientras que en los dos grupos estudiados por Poulik, no se especifica el estadio de la enfermedad, por lo que se podría dar la circunstancia de que en el segundo grupo hubiese una mayoría de neoplasias pulmonares poco evolucionadas, lo que explicaría la gran disparidad de resultados entre ambos grupos.

Tomados en conjunto ambos grupos, ofrecen el siguiente balance: de un total de 49 enfermos con cáncer de pulmón, 20 de ellos presentan cifras séricas elevadas de Beta 2 microglobulina, lo que supone que el 41% de ellos tienen cifras positivas, mientras que el 59% presentan cifras negativas o con concentración sérica de Beta 2 microglobulina es inferior a 3 $\mu\text{g/ml}$.

Los resultados presentados por estos autores introducen en la dificultad de considerar a la Beta 2-microglobulina como un buen marcador tumoral en el caso de las neoplasias malignas pulmonares.

Los mencionados autores no tienen determinada la función renal de estos enfermos, aunque es de suponer que ésta ha de ser normal dados los resultados,



ya que si existiese un fallo en la función renal de estos enfermos, las cifras séricas de Beta 2 microglobulina estarían mas elevadas.

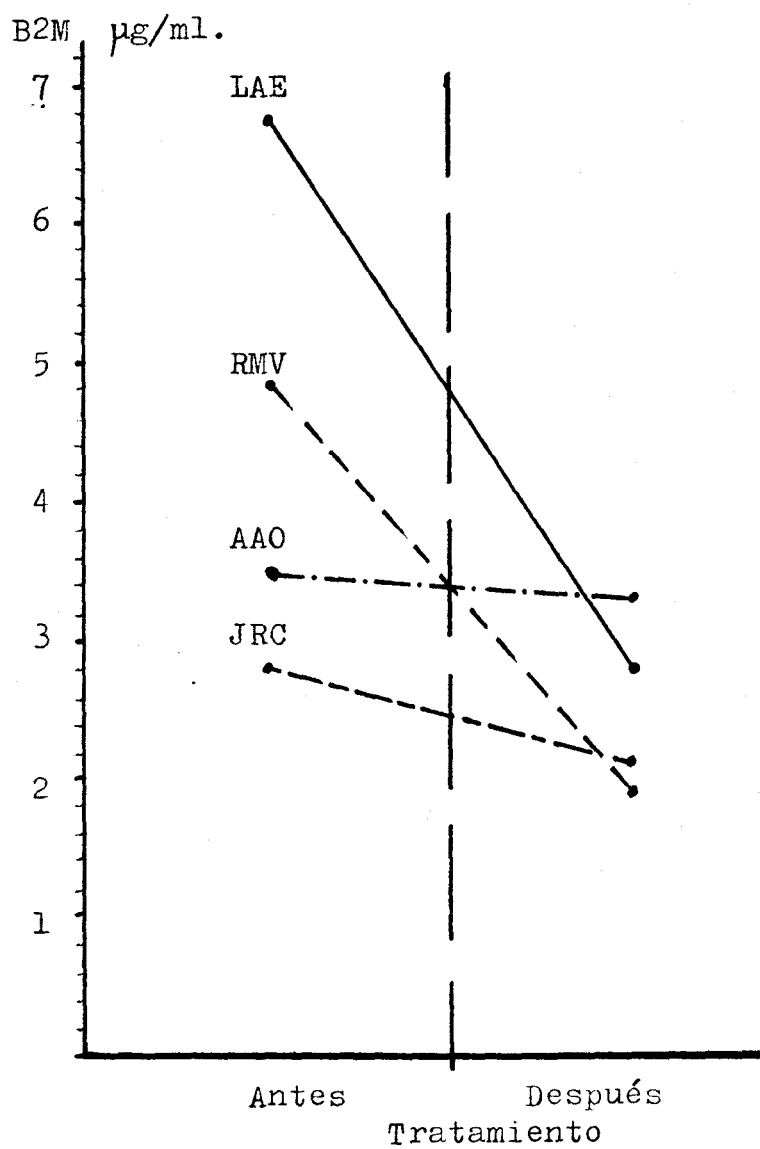
Durante la fase de tratamiento quimioterápico, a 4 de nuestros enfermos con cáncer de pulmón, se les efectuó una nueva determinación sérica de Beta-2 microglobulina, en estos enfermos se apreciaba mejoría clínica en el momento de la extracción de las muestras de sangre. En los 4 enfermos los niveles séricos de Beta 2 microglobulina descendieron, de modo que en la primera determinación la media sérica de esta sustancia fué de $4.87 \mu\text{g/ml.}$, mientras que en la segunda ésta fué de sólo $2.6 \mu\text{g/ml.}$ (figura 26). Como se puede apreciar, al disminuir la masa tumoral, han disminuido las cifras séricas de Beta 2 microglobulina.

En resumen, nuestros resultados presentan una mayor positividad que los obtenidos por Poulik en el segundo de los grupos, mientras que al compararlos con el primer grupo, ambos presentan similares resultados. Existe además una diferencia altamente significativa entre el grupo control y los cánceres de pulmon con una $p < 0.001$.

Nuestros enfermos con linfomas en sus dos vertientes de enfermedad de Hodgkin y linfomas no hodgkinianos, constituyen el 15% de la población de nuestro grupo problema. Todos ellos han sido diagnosticados de un modo similar, el primer signo que se evidenció de su enfermedad fué una adenopatía, o

Figura 26

Evolución cifras séricas de B2M en 4 casos de cáncer de pulmón durante el tratamiento



pérdida de peso y apetito, junto con fiebre o malestar general. El diagnóstico definitivo vino dado por la biopsia y estudio anatomopatológico del ganglio linfático mas asequible.

Los resultados obtenidos en este grupo de enfermos reflejan una cifra media de Beta 2 microglobulina de 5.58 con una desviación típica de 2.88, ambas cifras expresadas en $\mu\text{g/ml.}$, existiendo una diferencia significativa frente a los controles sanos ($p < 0.001$).

En este grupo podemos apreciar una clara diferencia entre los linfomas no hodgkinianos y los linfomas de Hodgkin, pues mientras que en la enfermedad de Hodgkin la media obtenida de Beta 2 microglobulina sérica es de $3.98 \mu\text{g/ml.}$ con una desviación típica de $1.24 \mu\text{g/ml.}$, en los linfomas no Hodgkin la cifra media obtenida en la determinación sérica de esta sustancia es de $6.74 \mu\text{g/ml.}$ con una desviación típica de $3.23 \mu\text{g/ml.}$

En ambos tipos de linfomas la cifra media de Beta 2 microglobulina sérica supera los $3 \mu\text{g/ml.}$ Concretamente dentro de la enfermedad de Hodgkin superan esta barrera el 80% de los individuos, mientras que en los linfomas no hodgkinianos esta barrera es superada por el 35% de los pacientes.

Los linfomas no hodgkinianos representan el 58% del total de los estudiados por nosotros, todos ellos están en estadio evolutivo IV-B salvo uno que lo está en un II-A, siendo éste el que presenta la



menor cifra sérica de Beta 2 microglobulina, con un valor de 1.9 $\mu\text{g/ml}$.

En el caso de la enfermedad de Hodgkin, que supone el 41.7% de la muestra de linfomas, existe una mayor variedad en cuanto a sus estadios evolutivos, ya que el 40% de ellos están en estadio II-B, el 40% está en estadio III-A o B y el 20% restante está en un estadio IV-B, presentando el estadio IV la cifra sérica mas alta de Beta 2 microglobulina con 5.6 $\mu\text{g/ml}$ y el estadio II-B la mas baja con 2.5 $\mu\text{g/ml}$.

Aunque nuestro grupo de linfomas es excesivamente pequeño en cuanto al número de individuos, pues consta solamente de 12 pacientes, estas cifras son altamente positivas, pues sólo dos de ellos tienen niveles séricos de Beta 2 microglobulina inferiores a los 3 $\mu\text{g/ml}$. señalados como nivel discriminatorio, lo que supone un 16.6% o lo que es lo mismo que el 83.4% del total de individuos estudiados presentan niveles séricos de Beta 2 microglobulina por encima de los 3 $\mu\text{g/ml}$. señalados como límites de la normalidad.

En el trabajo que Child, Spati y sus colaboradores¹⁴⁰ realizaron sobre 215 pacientes con enfermedad de Hodgkin y en 171 con linfomas no hodgkinianos, todos los enfermos, al igual que los estudiados por nosotros, presentaban una función renal normal.

En sus investigaciones comprobaron que un 47% de los enfermos con enfermedad de Hodgkin en estadio III o IV presentaban niveles elevados de Beta 2 mi -

croglobulina, mientras que en los estadios I y II sólo estaba incrementada en el 8% de los enfermos. En nuestra pequeña serie de casos de enfermedad de Hodgkin, los estadios III y IV presentan cifras séricas superiores a los 3 $\mu\text{g/ml}$. en todos los casos salvo - en uno de ellos en el que el nivel sérico de Beta 2-microglobulina se queda en 3 $\mu\text{g/ml}$. Por el contrario en nuestros casos en estadios I y II se supera este nivel en un caso, mientras que en el otro no se llega a éste.

En los linfomas no hodgkinianos, estos autores concluyen que el 60% de los casos en estadios III y IV tienen cifras séricas de Beta 2 microglobulina superiores a los 3 $\mu\text{g/ml}$., mientras que en los estadios I y II esta cifra es superada en el 23% de los casos. En nuestra serie, todos los casos en estadios - III o IV, superan los 3 $\mu\text{g/ml}$., mientras que el único caso que hemos estudiado en estadio I o II no llega a esta cifra.

Es imprescindible añadir que estos autores cuando sólo consideraron los 17 casos de linfoma no Hodgkin que estaban en estadio evolutivo IV, se encontraron con que todos ellos tenían unos niveles séricos de Beta 2 microglobulina superiores a los 3 $\mu\text{g/ml}$., - hecho que acontece igualmente en todos nuestros casos de linfomas no hodgkinianos en estadio evolutivo IV.

Cuando Child y sus colaboradores estudiaron los casos viéndolos bajo en punto de vista de casos favora

rables o desfavorables, encontraron que la Beta 2 - microglobulina sérica está elevada en el 78% de los casos considerados desfavorables, cifras que nuestros resultados concuerden mejor con los obtenidos por estos autores; además volvemos a recordar que cuando estos autores consideran sólo el estadio IV del linfomas, sus cifras de incremento de Beta 2 microglobulina suben a un porcentaje del 100%.

En el estudio realizado por Leoni y su equipo sobre 71 casos de enfermedad de Hodgkin y 65 con linfoma no Hodgkin¹⁴³, encuentran que en la enfermedad de Hodgkin los niveles séricos de Beta 2 - microglobulina permanecen normales en los estadios I y II con una cifra media de 1.8 $\mu\text{g/ml}$. y una desviación típica de 0.4 $\mu\text{g/ml}$., mientras que en los estadios III y IV se elevan las tasas séricas de esta sustancia obteniéndose una media de 3 $\mu\text{g/ml}$. con una desviación típica de 0.5 $\mu\text{g/ml}$., cifras que estos autores en su estudio consideran elevada.

En los linfomas no hodgkinianos, estos mismos autores, encuentran una cifra sérica de Beta 2 microglobulina de 2.7 $\mu\text{g/ml}$. de media en los linfomas de bajo riesgo, mientras que en los que son considerados como de alto riesgo, la media sérica de esta sustancia se eleva hasta los 4.7 $\mu\text{g/ml}$. con una desviación típica de 2.1 $\mu\text{g/ml}$.

Los resultados que hemos obtenido en el caso de la enfermedad de Hodgkin tienen un valor medio de 3.35 $\mu\text{g/ml}$. en los estadios I Y II y en los esta

díos III y IV las cifras se elevan a 4.4 $\mu\text{g/ml.}$, cifras que son mas elevadas que las obtenidas por estos autores, esto probablemente sea debido a que el grupo estudiado por nosotros es poco numeroso, o al hecho de la existencia de enfermedad mas avanzada dentro de un mismo estadio evolutivo.

En los linfomas no Hodgkin en estadios I o II, en nuestro caso obtenemos una cifra de Beta 2 microglobulina sérica de 1.9 $\mu\text{g/ml.}$, mientras que los estadios mas avanzados presentan una media de 7.55 $\mu\text{g/ml.}$

Constantínides, Pathoulis y su equipo¹⁴¹, realizaron un estudio sobre un total de 20 casos de enfermedad de Hodgkin y 27 con linfoma no hodgkiniano. Ellos encontraron unas cifras séricas de Beta 2 microglobulina con un valor medio de 2.9 $\mu\text{g/ml.}$ y una desviación típica de 1.3 $\mu\text{g/ml.}$ en la enfermedad de Hodgkin. En los linfomas no Hodgkin la cifra media obtenida fue de 6 $\mu\text{g/ml.}$ con una desviación típica de 3.6 $\mu\text{g/ml.}$ y un 59.2% de los individuos con niveles séricos de Beta 2 microglobulina superiores a 3- $\mu\text{g/ml.}$

En los linfomas no Hodgkin, ninguno de los que estaban en estadios I o II presentaban cifras séricas de Beta 2 microglobulina elevadas, estas cifras estaban por el contrario elevadas en el 76% de los enfermos en estadio evolutivo III o IV. El resultado así obtenido es mas cercano al obtenido en nuestro grupo, en el cual todos los casos están en estadio -

IV y presentan todas cifras séricas de Beta 2 microglobulina elevadas.

En la enfermedad de Hodgkin ninguno de los casos estudiados por Constantinides en estadio I o II, presentaba niveles séricos de Beta 2 microglobulina elevados, mientras que el 61.5% de los que estaban en estadio III o IV presentaban tasas séricas de Beta 2 microglobulina superiores a los 3 $\mu\text{g/ml}$. En nuestro estudio los casos de enfermedad de Hodgkin en estadios III o IV con Beta 2 microglobulina sérica por encima de 3 $\mu\text{g/ml}$ suponen un 66% de los enfermos. Como podemos apreciar, esta cifra y la cifra obtenida por Constantinides son muy similares.

Hagberg, Killander y Simonsén¹³⁶, han estudiado la Beta 2 microglobulina en enfermos afectados de linfomas de Hodgkin y linfomas no hodgkinianos, estudiando un total de 149 linfomas no hodgkinianos y 40 linfomas de Hodgkin.

Observan que la Beta 2 microglobulina está incrementada en el 15% de los enfermos en estadios I y II y en el 65% de los que están en estadios III y IV del grupo de linfomas no Hodgkin, siendo las frecuencias correspondientes para la enfermedad de Hodgkin del 11% y 83% respectivamente.

Las cifras medias de Beta 2 microglobulina obtenidas son de 2.1 $\mu\text{g/ml}$ en la enfermedad de Hodgkin en los estadios I y II, mientras que en la misma enfermedad en estadios III y IV la cifra media es de 4.3 $\mu\text{g/ml}$. Nuestros resultados en esta enfermedad en



estadios I y II arrojan una cifra media de 3.35 $\mu\text{g}/\text{ml.}$, aunque es de señalar que nosotros no tenemos ningún caso en estadio I, lo cual podría explicar la diferencia encontrada entre nuestro grupo y el de Hagberg. En los estadios III y IV y dentro de la misma enfermedad, esta cifra de Beta 2 microglobulina es de 4.4 $\mu\text{g}/\text{ml.}$, cifras que como se puede apreciar, coinciden claramente con las obtenidas por Hagberg.

Estos mismos autores en los linfomas no Hodgkin obtienen una Beta 2 microglobulina sérica de 2.8 $\mu\text{g}/\text{ml.}$ en los estadios I y II y de 4.1 en los estadios III y IV. Los resultados obtenidos en nuestro grupo de linfomas no hodgkinianos muestran una clara diferencia, pues en estadios I y II la media de nuestros casos es de 1.9 $\mu\text{g}/\text{ml.}$ Mientras que en nuestros enfermos en estadios III y IV la media que obtenemos es de 7.55 $\mu\text{g}/\text{ml.}$, cifra que es muy elevada pero que podría ser explicada al considerar que todos nuestros casos están en estadios evolutivo IV-B, es decir, que se trata de enfermedades que están muy avanzadas y diseminadas.

En la enfermedad de Hodgkin hemos realizado una segunda determinación a tres de los enfermos durante el tratamiento una vez que se hubo observado mejoría clínica en los pacientes. En la primera determinación en cada enfermo las cifras de Beta 2 microglobulina sérica fueron las siguientes: en el enfermo nº 18 FCG, 4.6 $\mu\text{g}/\text{ml.}$; enfermo nº AVS, 4.2 $\mu\text{g}/\text{ml.}$ y enfermo nº 45 JCD, 3 $\mu\text{g}/\text{ml.}$ En la segunda determinación, las cifras fueron de 2.5 $\mu\text{g}/\text{ml.}$ en el nº 18, -

de 2.6 $\mu\text{g/ml}$. en el nº 21 y de 1.9 $\mu\text{g/ml}$. en el nº 45, respectivamente. En conjunto, la media de los resultados obtenidos en la primera determinación fue de 3.93 $\mu\text{g/ml}$. y en la segunda fue de 2.33 $\mu\text{g/ml}$.

Como se puede apreciar, estas cifras medias presentad una gran diferencia la una con la otra, por lo que podemos comprobar, al igual que otros muchos autores mencionados con anterioridad, que las cifras séricas de Beta 2 microglobulina están en relación con la masa tumoral.

También hemos efectuado esta misma operación en un enfermo afecto de un linfoma no hodgkiniano, es la muestra que lleva el número 8, RVR, en el que la primera determinación sérica de la Beta 2 microglobulina tenía un valor de 4.2 $\mu\text{g/ml}$. y la segunda de 2.4 $\mu\text{g/ml}$.

En resumen, nuestros resultados en este grupo de los linfomas, coinciden con autores como Child y sus colaboradores¹⁴⁰, Amlot y Adinolfi¹⁰⁴, Cnostonides y su equipo¹⁴¹ y Leoni¹⁴³, en afirmar que la Beta 2 microglobulina sérica se encuentra elevada en general en los linfomas, que esta elevación se correlaciona con la masa del tumor y que esta elevación es mayor en enfermedad diseminada que en enfermedad localizada.

Las neoplasias del aparato digestivo suponen el 11.25% del total de neoplasias que hemos estudiado.

Este grupo fue diagnosticado mediante el estudio de los síntomas que presentaban, pruebas radioló

gicas, ecografías, TAC, viniendo dado el diagnóstico definitivo por el análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica obtenida en el acto operatorio, como es el caso de los carcinomas de intestino delgado y colon, o por el estudio del material obtenido durante la fibrogastroscoopia o por punción hepática.

Poulik¹³⁷, realiza un estudio de la Beta 2 microglobulina sérica en neoplasias malignas del tracto gastrointestinal, estudiando un total de 54 enfermos. En su estudio señala el número de casos que tienen tasas séricas de Beta 2 microglobulina elevadas. Divide los cánceres gastrointestinales en dos grupos sin especificar cómo los ha dividido. En el primer grupo, que consta de 24 enfermos, 19 tienen la Beta-2 microglobulina sérica elevada, mientras que en el segundo grupo, que consta de 30 enfermos, 15 ofrecen una elevación de esta sustancia. Estos resultados arrojan una positividad del 79% y 50% respectivamente para cada grupo, resultando en conjunto una positividad del 63%, esto es, el 63% de los sujetos con neoplasia gastrointestinal maligna estudiados por Poulik, presentan cifras séricas de Beta 2 microglobulina por encima de los 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

En nuestro estudio sobre el grupo de neoplasias gastrointestinales malignas, el número de casos que superan los 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$. de Beta 2 microglobulina sérica suponen el 77.7% del total de la muestra, con una tasa sérica media de 4.32 $\mu\text{g}/\text{ml}$. y una desviación típica de 1.08 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Presentando con respecto al grupo-control sano una diferencia altamente significativa-

($p < 0.001$).

Este autor consigue resultados muy prometedores en el primer grupo, con una positividad del 79%, cifra que es muy similar a la obtenida por nosotros en nuestro estudio. Sin embargo, en el segundo grupo la positividad es menor que la conseguida con el grupo anterior, ya que en éste baja al 50%.

Por lo tanto podemos resumir concluyendo que nuestros resultados coinciden con los obtenidos por Poulík en el primer grupo y discrepan de los obtenidos por este investigador en el segundo de los grupos.

Teasdale y sus colaboradores realizaron un estudio sobre 44 neoplasias malignas gastrointestinales¹⁰², de las que 24 eran carcinomas gástricos y 20 lo eran colorectales.

Ellos encontraron que los carcinomas gástricos tenían una cifra media de Beta 2 microglobulina en el suero de 3.57 $\mu\text{g/ml}$. con una desviación típica de 2.08 $\mu\text{g/ml}$.

En nuestro grupo de carcinomas gástricos, nosotros hemos obtenido una media sérica de esta sustancia de 3.8 $\mu\text{g/ml}$., cifra que si bien es mayor que la que obtiene Teasdale, guarda una gran similitud con ella.

Sin embargo, este autor obtuvo en sus investigaciones de esta sustancia sobre los carcinomas colorectales una cifra media de Beta 2 microglobulina sé

rica de 2.65 $\mu\text{g/ml.}$, con una desviación típica de 1.35 $\mu\text{g/ml.}$ En el caso del carcinoma de colon estudiado por nosotros, hemos obtenido una cifra sérica de Beta 2 microglobulina de 2.8 $\mu\text{g/ml.}$, cifra que es muy similar a la obtenida por Teasdale en sus investigaciones.

Entre las conclusiones que extrae Teasdale de sus experiencias, destaca el hecho de la existencia de un mayor nivel sérico de Beta 2 microglobulina en los carcinomas gástricos frente a los carcinomas colorrectales, hecho que nosotros hemos podido comprobar en nuestra corta serie de determinaciones.

Dentro de la serie de casos que hemos podido estudiar, la mas alta tasa sérica de Beta 2 microglobulina vino dada por los carcinomas de páncreas, con una tasa sérica media de 5.35 $\mu\text{g/ml.}$, seguidos por los hepatocarcinomas con 5 $\mu\text{g/ml.}$, tras ellos, los carcinomas gástricos arrojaron una cifra media de 3.8 $\mu\text{g/ml.}$ El valor mas pequeño vino dado por el caso del carcinoma de colon, valor que caía dentro de los límites de la normalidad, ya que era de 2.8 $\mu\text{g/ml.}$

Las leucemias forman el 7.5% del total de neoplasias malignas que hemos estudiado. El diagnóstico de estas afecciones fue efectuado tras el estudio de los signos y síntomas que presentaban los enfermos y las analíticas que les fueron realizadas. El diagnóstico definitivo de la enfermedad vino dado por el estudio de la muestra obtenida mediante la punción de-



la médula ósea.

Constantinides y Pathoulis¹⁴¹, estudian 27 casos de leucemia linfocítica crónica y 17 casos de leucemia linfoblástica aguda, obteniendo unas cifras séricas medias de Beta 2 microglobulina de 4.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ en las leucemias linfocíticas crónicas, con una desviación típica de 2.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$. con un 74% de los casos con valores séricos de esta sustancia por encima de 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Sin embargo, las cifras que estos mismos investigadores obtienen en las leucemias linfoblásticas agudas es menor, presentando un valor medio de 2.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$., con una desviación típica de 1.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$., presentando sólo un 23.5% de los casos cifras séricas de Beta 2 microglobulina superiores a los 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

La principal conclusión que obtienen de sus investigaciones es que un valor sérico de esta microproteína por encima de los 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$. empeora el pronóstico de la enfermedad frente al mejor pronóstico que presentan los valores séricos inferiores a los 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$. o iguales a esta cifra.

Leoni¹⁴³, efectúa un estudio sobre 62 pacientes con leucemia linfoblástica crónica llegando a obtener unas cifras séricas medias de Beta 2 microglobulina de 3.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$. con una desviación típica de 1.7- $\mu\text{g}/\text{ml}$., niveles que son para este investigador medianamente elevados, y mas bajos que los obtenidos por Constantinides. Leoni no refiere encontrar una exceciva relación de las cifras séricas de Beta 2 micro-

globulina con la masa tumoral ni con la linfocitosis que presentan los enfermos.

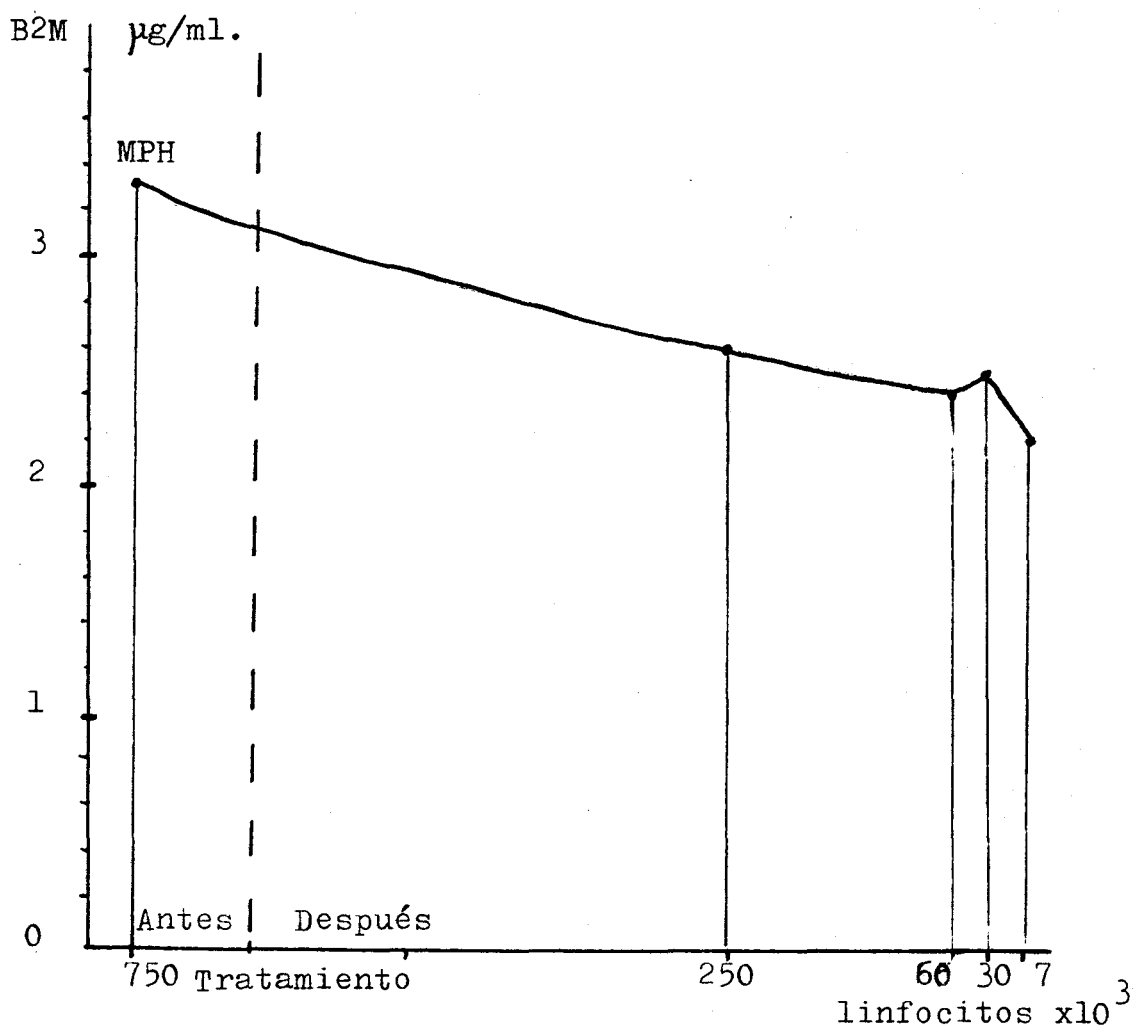
En conjunto los casos de leucemia que hemos estudiado arrojan una cifra sérica media de 5.23 $\mu\text{g/ml}$ de Beta 2 microglobulina, con una desviación típica de 3.06 $\mu\text{g/ml}$. Comparados con los resultados obtenidos en el grupo control, existe una diferencia significativa entre ambos grupos ($p < 0.001$).

Nosotros hemos seguido el comportamiento de las cifras séricas de Beta 2 microglobulina en un caso de leucemia mieloide crónica que en el momento de su diagnóstico tenía unas cifras séricas de esta sustancia de 3.3 $\mu\text{g/ml}$. con una cifra de 740.000 leucocitos, tras ser instaurado el tratamiento quimioterápico adecuado, los leucocitos descendieron a 250.000 existiendo en esos momentos unos niveles séricos de Beta 2 microglobulina de 2.6 $\mu\text{g/ml}$. En el transcurso de los diferentes ciclos de que consta el tratamiento, se efectuaron nuevas determinaciones de esta sustancia cuando el paciente tenía cifras leucocitarias del orden de 60.000, 35.000 y 7.500, esta última ya en remisión completa, obteniéndose valores séricos de Beta 2 microglobulina de 2.4 $\mu\text{g/ml}$., 2.5 $\mu\text{g/ml}$. y 2.3 $\mu\text{g/ml}$. respectivamente (figura 27).

Este hecho nos hace coincidir con autores como Ellegard⁹⁸, Schuster y Gold⁹⁹, Norfolk y Child¹³⁵, Simonson y Wibell¹⁰³, y Spati y Teasdale¹⁰² que consideran que la Beta 2 microglobulina sérica está en los procesos linfoproliferativos en relación con la-

Figura 27

Evolución cifras séricas de B 2 M en leucosis tratada



masa tumoral.

Solamente hemos estudiado tres enfermos con mieloma múltiple, debido a que hemos preferido considerar únicamente enfermos con una buena función renal, algo que es muy difícil de conseguir en los mielomas que acuden por lo general en estadios avanzados.

El diagnóstico y clasificación por estadios de estos enfermos se ha realizado en base al sistema de Durie y Salmon¹⁴⁴.

En estos enfermos hemos efectuado determinaciones de sus cifras de hemoglobina, de calcio sérico, - hemos realizado mapas óseos radiográficos, determinaciones de inmunoglobulinas e inmunolectroforesis y determinación de la creatinina sérica.

De todo esto resultó que los tres enfermos padeían un mieloma múltiple tipo Ig.G, uno de los cuales estaba en estadio II-A y los dos restantes en estadio III-A.

Las tasas séricas de Beta 2 microglobulina en estos enfermos presentaban un valor medio de 3.76 $\mu\text{g/ml}$. presentando una desviación típica de 0.75 $\mu\text{g/ml}$ estas cifras son significativamente estadísticas al enfrentarlas al grupo control sano ($p < 0.001$).

En el estudio realizado por Leoni¹⁴³, éste efectúa determinaciones séricas de Beta 2 microglobulina a 54 pacientes con mieloma múltiple de los que 32 - son del tipo Ig.G, encuentra un nivel medio de esta microproteína de 5.34 $\mu\text{g/ml}$. con una desviación típi

ca de 4.99 $\mu\text{g/ml}$. No encuentra diferencia significativa entre los enfermos y los sanos debido a la gran dispersión de los valores obtenidos en los enfermos.

Encuentra sin embargo, una estrecha relación en tre la masa tumoral y las tasas séricas de Beta 2 mi croglobulina.

Child estudia 129 casos de mieloma⁶⁴ y encuentra que el nivel pretratamiento de la Beta 2 microglobulina sérica tiene una estrecha relación con la supervivencia del individuo, de modo que una cifra menor o igual a 3 $\mu\text{g/ml}$. implica unas mayores posibilidades de supervivencia. Nosotros no hemos estudiado aún este aspecto de la Beta 2 microglobulina sérica.

Norfolk y Child¹³⁵, estudian la Beta 2 microglobulina sérica en un grupo de 36 pacientes afectos de mieloma múltiple y efectúan una separación entre aquellos que presentan unas cifras superiores de esta sustancia a los 4 $\mu\text{g/ml}$. y los que la presentan menor.

En el grupo que supera los 4 $\mu\text{g/ml}$., la supervivencia media se halla localizada en torno a los 15 meses, mientras que en el que no llega a los 4 $\mu\text{g/ml}$ la supervivencia sube hasta los 46 meses. Encuentra pues diferencias altamente significativas ($p < 0.001$), entre ambos grupos. También encuentra una clara relación entre la masa tumoral y los niveles séricos de Beta 2 microglobulina.

En conclusión expone que la determinación de la

Beta 2 microglobulina es mas simple y menos problemática que los sistemas de estadiaje existentes y que las determinaciones de paraproteínas; y que puede aplicarse particularmente a la estratificación y subsecuente monitorización de pacientes con mielomatosis.

En resumen, los tres casos de mieloma múltiple que hemos estudiado presentan una diferencia significativa ($p < 0.001$) con el grupo control, aunque son pocos los casos estudiados para poder extraer otras conclusiones.

En el total de los enfermos, los carcinomas ováricos suponen el 3.75%. Sólo hemos podido estudiar tres enfermos que tienen cifras séricas de Beta 2 microglobulina comprendidas entre 2.1 $\mu\text{g/ml}$. y 6.7 $\mu\text{g/ml}$. con una media sérica de 3.9 $\mu\text{g/ml}$. y una desviación típica de 2.45 $\mu\text{g/ml}$.

El diagnóstico de estas enfermas fué realizado en base a técnicas ecográficas, viniendo dado el definitivo diagnóstico por el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica.

Kikuchi¹⁰⁶, estudia diferentes marcadores tumorales en 76 pacientes con carcinoma de ovarios, resultando de los análisis realizados que la mayor positividad obtenida es la conseguida por la Beta 2 microglobulina, que presenta un 57.1% de resultados positivos, es decir, con un 57.1% de las cifras séricas de esta sustancia por encima de los 3 $\mu\text{g/ml}$.

Dos de nuestros enfermos sufren diseminación me

tastásica, en ambos casos cursan con tasas séricas - de Beta 2 microglobulina elevadas. Estas cifras superan los 4 $\mu\text{g/ml}$. El origen de estas diseminaciones - no ha sido filiado, y representan el 2.5% del total - de la muestra estudiada.

Nos quedan aún por analizar los resultados obtenidos en cuatro enfermos más cada uno de ellos representando una neoplasia distinta.

El primero de estos enfermos padecía un carcinoma de próstata con una cifra de Beta 2 microglobulina sérica de 5.8 $\mu\text{g/ml}$. Otro de los casos es un cáncer laríngeo con 4.2 $\mu\text{g/ml}$. como cifra sérica de esta sustancia. Un paciente con cáncer de tiroides presenta 2 $\mu\text{g/ml}$. de esta sustancia en su suero. Y por último nuestra única enferma con cáncer de mama presentaba una tasa sérica de Beta 2 microglobulina de 3.2 $\mu\text{g/ml}$.

Teasdale, Mander y sus colaboradores¹⁰², estudiaron 70 enfermas con cáncer de mama. Ellos encuentran una cifra media de esta sustancia en el total - de las enfermas de 2.58 $\mu\text{g/ml}$. Sin embargo, al estudiar los estadios de la enfermedad por separado, encuentra que mientras que en el estadio I la cifra media es de 2.13 $\mu\text{g/ml}$., en el estadio IV esta cifra - es de 3.38 $\mu\text{g/ml}$.

La enferma que hemos estudiado, presentaba un - estadio de la enfermedad avanzado, con lo que las cifras que hemos obtenido en ella y las conseguidas en estadios avanzados por Teasdale son similares.

Esta enferma fue intervenida quirúrgicamente, - fue mastectomizada y se le extirpó la cadena ganglionar afectada. Trás la intervención, le fue efectuada una nueva determinación de la Beta 2 microglobulinasérica encontrándose una cifra de 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$. (figura - 28).

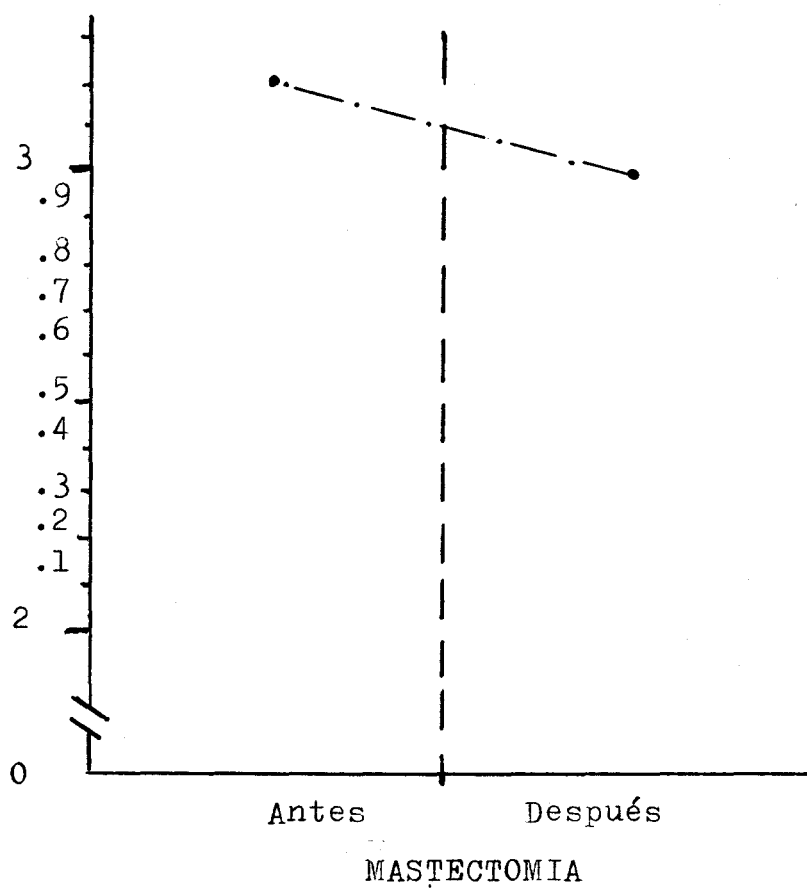
Podemos apreciar por lo tanto que también en este caso han disminuído las cifras séricas de esta - sustancia al erradicarse la enfermedad.

Teasdale¹⁰² concluye diciendo que existe una relación significativa entre el estado de la enfermedad y la Beta 2 microglobulina sérica.



Figura 28

Evolución cifras séricas B 2 M en Ca.de mama



CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

=====

- 1.- La Beta 2 microglobulina sérica tiene en los sujetos sanos unos niveles que por lo general es-tan por debajo de los 3 $\mu\text{g/ml}$. Dentro de las - personas sanas, las mujeres presentan una mayor tasa sérica de esta sustancia que los hombres,- aunque en nuestro grupo control esto no es así, pues los valores obtenidos en los hombres supe-ran en pequeño nivel los de las hembras. Los niveles séricos de la Beta 2 microglobulina van - incrementándose con la edad del individuo, de - modo que en las personas sanas este nivel es mayor en los ancianos que en los jóvenes.

- 2.- En los cánceres pulmonares que hemos estudiado, encontramos un incremento de las tasas séricas-de la Beta 2 microglobulina. Los diferentes ti-pos de neoplasias pulmonares tienen unos nive - les séricos de esta sustancia similares, siendo de todos ellos el cáncer de pulmón microcítico-el que presenta la mayor elevación sérica de es-ta sustancia, con 4.16 $\mu\text{g/ml}$. Tomados los cánceres pulmonares en conjunto, presentan un nivel-sérico de 3 $\mu\text{g/ml}$. Al comparar la tasa sérica - de esta sustancia en esta enfermedad con los niveles que hemos encontrado en nuestros contro -

les, encontramos una diferencia altamente significativa ($p < 0.001$).

- 3.- En nuestro grupo de linfomas los niveles séricos de Beta 2 microglobulina presentan una gran elevación, con un nivel medio de 5.59 $\mu\text{g/ml.}$, existiendo diferencias entre el grado de elevación que acontece entre los linfomas de Hodgkin y los no Hodgkin, pues mientras en los primeros obtenemos cifras de 3.98 $\mu\text{g/ml.}$, en los segundos el nivel llega a 6.74 $\mu\text{g/ml.}$ Encontramos un mayor grado de elevación en los estadios III-IV de la enfermedad que en los estadios iniciales de la misma.
- 4.- Los enfermos de nuestro grupo con carcinoma del tracto gastrointestinal presentan una cifras séricas de Beta 2 microglobulina con una media de 4.32 $\mu\text{g/ml.}$ que cuando las comparamos con las que hemos obtenido en el grupo control ofrecen una diferencia altamente significativa ($p < 0.001$) Dentro de los carcinomas gastrointestinales que hemos estudiado, los carcinomas gástricos presentan un mayor índice de elevación de la Beta-2 microglobulina con 3.8 $\mu\text{g/ml.}$ que los colorectales, en los que obtenemos una cifra menor.
- 5.- Las leucemias presentan una media sérica de Beta 2 microglobulina que es de 5.23 $\mu\text{g/ml.}$, cifra que es netamente superior a la que obtene-

mos en los controles sanos, en los que es de 1.73 $\mu\text{g}/\text{ml}$. En las leucemias unas cifras séricas de Beta 2 microglobulina por encima de los 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$. empeoran el pronóstico. En esta enfermedad la tasa sérica de Beta 2 microglobulina parece estar en relación con la masa tumoral, es decir con los leucocitos, tal como se demuestra en un caso que hemos estudiado, de tal modo que al disminuir los niveles leucocitarios en el enfermo, disminuyen las tasas séricas de esta sustancia.

6.- Los mielomas presentan un nivel medio de Beta 2 microglobulina sérica muy elevado, en nuestro de 3.76 $\mu\text{g}/\text{ml}$., cifra que es claramente superior a la obtenida en los sujetos sanos. Existe una clara relación entre la masa tumoral del mieloma y la concentración sérica de Beta 2 microglobulina. La supervivencia de los enfermos con mieloma está en relación con el nivel sérico de esta sustancia, de modo que los individuos que superan los 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de esta sustancia, tienen un peor pronóstico que aquellos que no llegan a este nivel.

7.- La Beta 2 microglobulina presenta un buen índice de positividad, es decir de cifras séricas superiores a los 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$. en los casos de carcinomas de ovario.

- 8.- En el cáncer mamario, la tasa sérica de Beta 2-microglobulina está en correlación con el estadio evolutivo del cáncer, existiendo pues una relación significativa entre la masa tumoral y las cifras séricas de Beta 2 microglobulina.
- 9.- En el compendio de nuestros enfermos con cáncer acontece una elevación de los niveles séricos de Beta 2 microglobulina que llega a los 4.3 $\mu\text{g/ml.}$, de modo que existe una diferencia estadísticamente significativa entre las cifras séricas de esta sustancia de sujetos sanos y enfermos.
- 10.- En nuestros enfermos, el mayor grado de elevación de la Beta 2 microglobulina sérica tiene lugar en los procesos linfoproliferativos, sobre todo en los linfomas y dentro de estos en los linfomas no hodgkinianos.
- 11.- Las tasas séricas de Beta 2 microglobulina están en relación con la masa tumoral. Se presentan mayores niveles séricos de esta sustancia en los estadios avanzados de la enfermedad frente a los niveles menores existentes en los estadios iniciales. Los niveles séricos de la Beta-2 microglobulina disminuyen al remitir la enfermedad. Unos niveles séricos de Beta 2 microglobulina elevados por encima de los 3 ó 4 $\mu\text{g/ml.}$ en el momento del diagnóstico de la enfermedad,

empeoran el pronóstico de la misma, disminuyendo las posibilidades de supervivencia del individuo.

- 12.- La Beta 2 microglobulina es una microproteína - que tiene posibilidades de éxito al ser empleada para la detección y seguimiento de la enfermedad cancerosa. Su determinación se efectúa - por el método del Radioinmunoanálisis, que es - una técnica asequible a la mayoría de los hospitales y que resulta de coste asequible.

RESUMEN

RESUMEN

=====

En el presente trabajo hemos efectuado un estudio acerca del valor que tiene la Beta 2 microglobulina para ser empleada como marcador tumoral.

Esta sustancia es una microproteína que es producida por casi todas las células del organismo excepto los eritrocitos y las células trofoblásticas⁵¹, es liberada a la circulación y es filtrada a nivel glomerular siendo reabsorbida por los túbulos renales en cuyas células es catabolizada y degradada hasta aminoácidos.

Los niveles séricos de esta proteína se encuentran incrementados en el transcurso de diversas enfermedades, entre ellas las afecciones neoplásicas, sobre todo los procesos linfoproliferativos de células B⁹⁸.

Diversos autores han señalado la relación existente entre las tasas séricas de esta sustancia y la masa tumoral.

En este trabajo pretendemos efectuar una evaluación de la bondad de la Beta 2 microglobulina sérica como marcador tumoral mediante la comparación de los resultados obtenidos de la determinación de los niveles séricos de esta sustancia en un grupo de perso-

nas sanas y en otro grupo formado por enfermos con cáncer, con los resultados que han obtenido otros investigadores en sus experiencias.

La técnica que hemos empleado para efectuar la determinación de la Beta 2 microglobulina sérica en nuestras muestras, ha sido en Radioinmunoensayo.

Dentro del conjunto de resultados que hemos obtenido, en primer lugar hemos podido comprobar que la Beta 2 microglobulina en los sujetos sanos tiene unos niveles séricos que, por lo general, permanecen por debajo de los 3 $\mu\text{g/ml}$.

También y dentro de los controles sanos, hemos constatado que esta sustancia aumenta sus niveles en el suero al aumentar la edad del individuo, de modo que se presentan unos niveles séricos de esta sustancia que son mayores en los ancianos que en los jóvenes. Existe una diferencia entre los niveles medios de esta sustancia entre el sexo femenino y el masculino, de modo que autores como Poulik¹⁴² o Teasdale¹⁰², encuentran cifras séricas medias mas elevadas en las mujeres que en los hombres, en nuestro grupo, hemos encontrado una mayor elevación en las cifras medias del grupo masculino debido a la mayor dispersión que tienen nuestros controles masculinos.

El grupo problema presenta en conjunto unos niveles séricos de Beta 2 microglobulina superiores a los niveles de los controles sanos, la diferencia existente entre ambos grupos, control y problema es estadísticamente significativa, ($p < 0.001$).

La media sérica de Beta 2 microglobulina obtenida en el grupo problema supera los 3 $\mu\text{g/ml}$. que hemos establecido como límite de la normalidad, ya que su valor es de 4.3 $\mu\text{g/ml}$.

Al considerar las distintas neoplasias por separado, podemos apreciar que también sus medias séricas superan los límites de la normalidad.

Cuando hemos comparado los resultados obtenidos en nuestros enfermos con cáncer de pulmón con los de otros autores como Poulik, Perry y Sekine¹³⁷, nos encontramos con que en el estudio realizado por estos autores dividen a los enfermos en dos grupos, en uno de ellos el 64% de los enfermos superan los 3 $\mu\text{g/ml}$, mientras que en el otro sólo lo hace en un 16.7%. En nuestros enfermos esta cifra es superada por el 61%. Si tomamos los dos grupos de Poulik en conjunto, vemos que supera este nivel en un 41% de los enfermos.

Nuestro grupo esta formado en su mayoría por enfermos en estadíos III y IV, mientras que el de estos autores tiene enfermos en todos los estadíos, lo que podría explicar la diferencia existente entre sus resultados y los nuestros.

Hemos realizado el seguimiento de las cifras séricas de Beta 2 microglobulina durante el tratamiento en algunos de los enfermos con cáncer de pulmón y hemos podido comprobar que al remitir la enfermedad, disminuyen los niveles séricos de esta sustancia, como se puede apreciar en la figura 26 que aparece en la discusión.



Los linfomas también presentan una elevación en sus tasas séricas de Beta 2 microglobulina, siendo ésta mas pronunciada en los linfomas no hodgkinianos que en la enfermedad de Hodgkin. Investigadores como Child y Spati¹⁴⁰, realizaron estudios sobre esta sustancia en enfermos con linfoma y apreciaron que en estadios avanzados de la enfermedad, las cifras séricas de esta sustancia presentan una mayor elevación que en los estadios tempranos, esto mismo hemos podido comprobar en nuestros enfermos.

Leoni¹⁴³ efectúa un estudio sobre los linfomas y aprecia igualmente que en los linfomas no hodgkinianos se presenta una mayor tasa de elevación, y que esta elevación es mayor en los estadios avanzados de la enfermedad. Esto mismo lo corroboran las investigaciones de Constantinides¹⁴¹ que evidencia una mayor tasa de elevación en los linfomas no hodgkinianos y en estadios avanzados de la enfermedad.

Al efectuar nuevas determinaciones en algunos de los componentes de este grupo, hemos podido apreciar cómo disminuyen los valores séricos de la Beta-2 microglobulina al remitir la enfermedad. Razon por la que podemos apreciar que esta sustancia guarda relación con la masa tumoral, como afirman los anteriores autores mencionados.

En las neoplasias digestivas podemos apreciar en un estudio realizado por Poulik¹³⁷, que el 63% de los portadores de neoplasia digestiva maligna presentan cifras séricas de Beta 2 microglobulina por enci

ma de los límites de la normalidad, en nuestro estudio, el 77.7% de los enfermos superan este nivel.

En nuestros enfermos, la mas alta elevación viene dada por los carcinomas de páncreas, seguidos de los hepatocarcinomas y siendo los carcinomas de colon los que presentan las cifras mas bajas.

Hemos estudiado también un pequeño grupo de leucemias. En este tipo de enfermedad autores como Constantinides y Pathoulis¹⁴¹ llegan a la conclusión de que el pronóstico de la enfermedad se vé ensombrecido en aquellos casos en que las tasas séricas de Beta 2 microglobulina superan los 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

En los casos que hemos estudiado, encontramos una cifra media sérica de esta sustancia de 5.23 $\mu\text{g}/\text{ml}$. existiendo una diferencia significativa con respecto al grupo control.

En nuestro estudio hemos querido comprobar la relación existente entre la masa tumoral y las cifras séricas de Beta 2 microglobulina. Para ello hemos estudiado un caso de leucemia mieloide crónica y hemos podido evidenciar cómo las cifras séricas de esta sustancia han tenido relación directa con la leucocitosis, es decir, con la masa tumoral, tal y como se puede apreciar en la figura 27 de la discusión.

En los enfermos estudiados que padecían un mieloma múltiple, hemos podido apreciar un aumento de los niveles séricos de Beta 2 microglobulina, obteniendo una diferencia significativa con respecto al grupo control.

Autores como Leoni¹⁴³, Child⁶⁴ o Norfolk¹³⁵, es tudian estas enfermedades llegando a concluir que existe una relación estrecha entre la masa tumoral y las cifras séricas de Beta 2 microglobulina, y que las posibilidades de supervivencia son mayores en aquellos individuos que no llegan a tener cifras séricas de esta sustancia por encima de los 4 $\mu\text{g/ml}$.

Los casos de carcinomas ováricos que hemos estudiado, presentan una elevación de las cifras séricas medias por encima de los límites de la normalidad, - en un estudio realizado por Kikuchi¹⁰⁶ con diferen - tes marcadores tumorales en este tipo de enfermedad, pudo evidenciar que la mayor tasa de positividades - tenía lugar con la Beta 2 microglobulina, de manera - que la Beta 2 microglobulina era mas sensible a la - enfermedad que las demás sustancias empleadas.

En el resto de las neoplasias hemos podido evi - denciar elevaciones de las tasas séricas de la Beta - 2 microglobulina excepto en el caso del carcinoma de tiroides que hemos estudiado.

Hemos estudiado los niveles séricos de esta sus tancia en una enferma con cáncer de mama, tras el - diagnóstico de la enfermedad se le intervino quirúr - gicamente y se le efectuó una nueva determinación de la Beta 2 microglobulina evidenciándose una disminu - ción del nivel sérico de esta sustancia, lo cual se - purde apreciar en la figura 28 de la discusión.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Bartuska, D.:" Humoral manifestations of neoplasms ". Semin. Oncol. 2:405-409, 1975.
- 2.- Baylin, S.:" Ectopic production of hormones and others proteins by tumors". Hosp. Pract. 10:117-126, 1975.
- 3.- Herberman, R.B.:" Immunodiagnostics for cancer-testing. A look at the future". Antibiot. Chemother. 26:38,1979.
- 4.- Hirai, H.:" The development of laboratory test-for cancer in Japan, with special reference to-carcinoembrionic antigen proteins". Antibiot. - Chemother. 22:67,1978.
- 5.- Sell, S." Alphafetoprotein: developmental, diagnostic and carcinogenic implications". En el libro Tumor asociated markers, de Wolf, P.J. Ed.- Masson Pub. N. York 1979.
- 6.- Rouslaht, E.; Seppala, H.; Rasanen, J.A.; Vuopi P.; Helse, J.:" Alphafetoprotein and hepatitis B antigen in acute hepatitis and primary cancer of the liver". Scand. J. Gastorenterology 8:1 - 1973.
- 7.- Herberman, R.B.:" Immunodiagnostics and its applicatibility for cancer screening". Antibiot.- Chemother. 22:59,1978.

- 8.- Gold, P.; Freedman, S.O.:" Specific carcinoem -
bryonic antigens of the human digestive system"
J. Exp. Med. 122:467,1965.
- 9.- Schuster, J., Gold, P.:" The use of CEA as a tu
mor marker". En el libro Tumor asociated marker
de Wolf, P.L. Ed. Masson N. York, 1979.
- 10.- Martin, E.W.:" Carcinoembryonic antigen: clini-
cal and historical aspects". Cancer 37:62-81,19
79.
- 11.- Hakkinen, I.:" Fetal sulfoglycoprotein (FSA)".-
En el libro Immunodiagnosis for human cancer v.
I de Herberman, R.B., Ed. Elsevier. North Ho -
lland. New York, p.241-246, 1979.
- 12.- Björklund, B.; Graham, J.B.; Björklund, V.:" An
tigenicity of pooled human malignant and normal
tissues by cytoimmunological technique: presen-
ce of an insoluble, heat-labile tumor antigen".
Int. Arch. Allergy 10:153, 1975.
- 13.- Menéndez-Botet, C.J.; Oettgen, H.F.; Pinsky, C.
M.; Schwartz, M.K.:" A preliminarry evaluation-
of tissue polypeptide antigen in serum or orine
(or both) of patients with cancer or benign neo
plasns". Clin. Chém. 24:868, 1978.
- 14.- Stolbach, L.; Krant, H.; Fishman, W.:" Ectopic-
production of alkaline phosphatase isoenzyme in
patients with cancer". New Engl. J. Med. 218: -
757, 1969.



- 15.- Fishman, W.:" Perspectives on alkaline phosphatase isoenzyme in patients with cancer". *Amer.- J. Med.*, 56:617, 1974.
- 16.- Nathanson, L.; Fishman, W.:" New observations of the Røgan isoenzyme of alkaline phosphatase in cancer patients". *Cancer* 27:1388, 1971.
- 17.- Wolf, D.L.:" The importance of identifying tumor markers". En tumor markers, de Wolf, P.L.,- Ed. Masson, New York, 1979.
- 18.- Foti, A.G.; Cooper, J.F.; Herschman, H.; Malvaez, R.:" Detection of prostatic cancer by solid phase radioimmunoassay of serum prostatic acid-phosphatase". *New Engl. J. Med.* 297:1357, 1979.
- 19.- Hobs, J.R.; Campbell, D.M.; Scheuer, P.J.:" The clinical value of serum 5 nucleotidase assay".- En *Clinical enzymology*, de Wiold, O. Switserland, S. Karger vol. 2, 1966.
- 20.- Goldman, E.D.; Kaplan, N.O.; Hall, T.C.:" Lactic dehydrogenase in human neoplastic tissues". *Cancer Res.* 24:389, 1964.
- 21.- Boone, D.J.; Routh, J.I.; Schrantz, R.:"Gamma - glutamyl-transpeptidase and 5 nucleotidase". *Amer. J. Clin. Pathol.* 61:321, 1974.
- 22.- Rosalki, S.B.; Rav, D.; Lehmann, D.:" Determination of serum gamma-glutamyl-transpeptidase activity and its clinical applications". *Ann. Clin Biochem.* 7:143, 1970.

- 23.- Batsakis, J.G.; Kremers, B.J.; Thiessen, M. G.:
"Biliary tract enzymology: a comparison of serum
alkaline phosphatase, leucine aminopeptidase &
5 nucleotidase". Amer. J. Clin. Pathol. 50:485,
1968.
- 24.- Baylin, S.B.; Weisburger, D.S.; Eggleston, J.C.
Mendelshom, G.; Beaven, M.L.; Abeloff, M.D.; Et
tinger, D.S.: "Variable content of histaminase,
L-dopa decarboxylase and calcitonin in small -
cell carcinoma of the lung". New Engl. J. Med.-
299:105, 1978.
- 25.- Osserman, D.F.; Lawlor, D.P.: "Serum and urina-
ry lysozyme (muraminidase) in monocytic and mie
lomonocytic leukemia". J. Exp. Med. 124:921, 1966.
- 26.- Podolsky, D.K.; Weisec, H.M.; Isselbacher, K.J.
Cohen, A.M.: "A cancer associated galactosyl
transferase isoenzyme". New Engl. J. Med. 299:-
703, 1977.
- 27.- Senra, A.; Palmeiro, R.; Millan, J.: "Test de -
laboratorio en el diagnóstico del cáncer. Marca
dores biológicos del cáncer". Rev. Clin. Esp. -
166, 1-2, pg. 4, 1982.
- 28.- Braunstein, G.D.; Vartukaitis, J.L.; Carbone, P
P.; Ross, G.T.: "Ectopic production of human -
Chorionic gonadotrophin by neoplasms". Ann. In-
ter. Med. 78:89, 1973.

- 29.- Hattori, M.; Fukase, M.; Yoshimi, H.:" Ectopic-production of human chorionic gonadotrofin in -malignant tumors". *Cancer*.42:2328, 1978.
- 30.- Azzopardi, J.G.; Williams, G.D.:" Pathology of-non endocrine tumors associated with Cushing's-syndrome". *Cancer* 22:274, 1968.
- 31.- Schwartz, W.B.; Bennet, W.; Curelop, S.; Barter F.C.:" A syndrome of renal soddium loss and hyp~~o~~natremia probably resulting from inapropiated secretion of antidiuretic hormone". *Amer. J. - Med.* 23:529, 1967.
- 32.- Shames, J.M.; Dhurandhar, N.R.; Blackard, W.G.: " Insulin-secreting bronchial carcinoid tumor - with widespead metastasis". *Amer. J. Med.* 23: - 529, 1967.
- 33.- Telenius-Berg, M. *Acta Med. Scand.* (supp.) 597, 1976.
- 34.- Gropp, C.; Haveman, K.; Lehmann, G.F.:"Carcino-embryonic antigen and ferritin in patients with lung cancer before and during therapy". *Cancer*-42:2802, 1978.
- 35.- Uruschizaki, I.; Niitzu, Y.; Ishitani, K.:" Cli-nical evaluation of serum ferritin as a posible tumor marker". *En Compendium of assays for immu-nodiagnosis of human cancer*, de Herberman, R.B. Elsevier North Holland Inc., 1979.

- 36.- Searle, F.; Bagshawe, K.D.:" K-casein". En compendium of assays for immunodiagnosis of human-cancer, de Herberman, R.B.Elsevier North Hollan Inc., 1979.
- 37.- Brady, R.O.; Fishman, P.H.:" Biosynthesis of glycolipids in virus transformed cells". Biochim.-Biophys. Acta, 355:121-148, 1974.
- 38.- Kostic, D.; Buchbeat, F.:" Gangliosides in human brain tumors". Life Sci. 9:589-596, 1970.
- 39.- Katopodis, N.; Hirshaut, Y.; Geller, N.; Stock, C.:" Lipid-associated sialic acid test for the detection of human cancer". Cancer Res. 42:5270-5275. Dec. 1982.
- 40.- Nakamura, R.M.:" Laboratory tests for the diagnosis and evaluation of human tumors". En Immunopathology. Ed. Little Brown and Co., Boston - p. 527-566, 1974.
- 41.- Wood, W.C.; Morton, D.L.:" Host response to a common cell surface antigen in human sarcoma".- New Engl. J. Med., 284:569, 1971.
- 42.- Morton, D.L.; Holmes, E.C.; Eilber, F.R.; Wood, W.C.:" Immunological aspects of neoplasia: a rational basis for immunotherapy". Ann. Int. Med. 74:587, 1971.
- 43.- Lewis, M.G.; Phillips, T.M.:" The specificity of surface membrane immunofluorescence in human malignant melanoma". Int. J. Cancer 10:105,1975.

- 44.- Berggard, I.; Bearn, A.G.:" Isolation and properties of a low molecular weight beta 2 globulin occurring in human biological fluids". J. - Biol. Chem. 243:4095, 1968.
- 45.- Font, J.; Coca, A.; Molina, R.:" Beta 2 microglobulina en el Lupus eritematoso sistémico". - Rev. Diag. Biol. 32:336-341, 1983.
- 46.- Poulik, M.D.; Reisfeld, R.:" Beta 2 microglobulin". Contemp. Top. Mol. Immunol. 4:157-201, 1975.
- 47.- Poulik, M.D.; Gold, P.; Schuster, J.:" Beta 2 - microglobulin methods and clinical applications". Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 10:225-245, 1979.
- 48.- Berggard, B.; Bjorkl, L.; Cigen, R.; Logdberg, L.:" Beta 2 microglobulin". Scan. J. Clin. Lab. Invest. 40 (suppl. 145):13, 1980.
- 49.- Bosch, J.A.; Ruibal, A.; Monné, J.:" La Beta 2-microglobulina". Med. Clín. (Barcelona), 76:73-76, 1981.
- 50.- Goberna, M.; Biguzzi, S.:" Beta 2 microglobulin distribution in human normal tissues". Eur. J.- Immunol. 6:830, 1976.
- 51.- Revillard, P.J.:" Significance of Beta 2 microglobulin in liver diseases". Vox. Sang. 38:339-342, 1980.
- 52.- Kin, K.; Kasahara, T.:" Beta 2 microglobulin in cell culture stimulated with various mitogens". Immunology 36:47, 1979.

- 53.- Manicourt, D.; Orloff, S.; Brauman, H.:" Plasma and urinary levels of Beta 2 microglobulin in rheumatoid arthritis". Ann. Rheum. Dis. 37:-328, 1978.
- 54.- Riska, H.; Peterson, T.; Froseth, B.; Karlson, K.:" Serum Beta 2 microglobulin in Sjögren's syndrome". Scand. J. Rheumatol. 7:97, 1978.
- 55.- Karlsson, F.A.; Wibell, L.; Evrin, P.E.:" Beta-2 microglobulin in clinical medicine". Scand.J. Clin. Lab. Invest. 40(suppl 154):27, 1980.
- 56.- Wibell, L.; Evrin, P.E.; Berggard, I.:" Serum - Beta 2 microglobulin in renal disease". Nephron 10:320, 1973.
- 57.- Smithies, O.; Poulik, M.D.:" Initiation of protein syntesis at an unusual position in an immunoglobulin gene?". Science, 175:187, 1972.
- 58.- Peterson, P.A.; Cunnigham, B.A.; Berggard, I.:" Beta 2 microglobulin a free immunoglobulin domain". Proc. Natl. Acad. Sci. USA 69:1697, 1972.
- 59.- Cunningham, B.A.; Wang, J.L.; Berggard, I.:" Beta 2 microglobulin its complete aminoacid sequence". Biochemistry 12:4811-4822, 1973.
- 60.- Poulik, M.D.:" Initiation of protein synthesis at an unusual position in an immunoglobulin gene". Science 175:187-189, 1972.

- 61.- Tanigaki, N.; Nakamura, K.; Appella, E.; Poulik M.D.:" Identity of HLA common position fragment and human Beta 2 microglobulin". Biochem. Bio - phys. Res. Commun. 55:1234, 1973.
- 62.- Edelman, G.M.; Berggard, I.:" Beta 2 microglobu lin. A free domain of immunoglobulins". Proc. - Nat. Acad. Sci. 69:1697, 1972.
- 63.- Berggard, I.:" Beta 2 microglobulin: isolation, properties and distribution". Fed. Proc. 35: - 1167-1170, 1976.
- 64.- Child, J.A.; Crawford, S.M.; Norfolk, D.R.:" Ev valuation of serum Beta 2 microglobulin as a - prognostic indicator in myelomatosis". Br. J. - Cancer 47: 111-114, 1983.
- 65.- Bernier, G.M.; Conrad, M.E.:" Catabolism of hu man Beta 2 microglobulin by the rat kirney".Am. J. Physiol. 217:1358, 1969.
- 66.- Peterson, P.A.; Rask, L.; Lindbloom, J.B.:" Hi ghly purified papainsolubilized HLA antigens - contains Beta 2 microglobulin", Proc. Natl. Ac. USA 71:35-39, 1974.
- 67.- Karlsson, F.A.; Sege, K.; Beaduin, M.:" Turno-- ver studies of Beta 2 microglobulin in normal - persons and in patients with increased serum le vels of the protein" In Peterson and Lauwerys.- Beta 2 m in proliferative disorders and heavy = metal intoxication, p.49-66 European Press. Gen 1978.

- 68.- Evrin, P.E.; Perthoff, H.:" Beta 2 microglobulin in human cells". J. Immunol. 111:1147, 1973.
- 69.- Bernier, G.M.:" Beta 2 microglobulin: structure function and significance". Vox. Sang. 38:323--327, 1980.
- 70.- Bernier, G.M.; Fanger, M.W.:" Synthesis of Beta 2 microglobulin in stimulated lymphocytes". J. Immunol. 109:407, 1972.
- 71.- Hutteroth, T.H.; Cleve, H.; Litwin, D.S.; Poulik, M.D.:" The relationship between Beta 2 microglobulin and immunoglobulin in cultured human lymphoid cell lines". J. Exp. Med. 137:838, 1973.
- 72.- Nilsson, K.; Evrin, P.E.; Berggard, I.; Ponten, J.:" Involvement of lymphoid and non-lymphoid cell in the production of Beta 2 microglobulin, a homologue of the constant domains of Ig G". Nature New Biol. 244:44, 1973.
- 73.- Nilsson, K.; Evrin, P.E.; Welsh, I.:" Production of Beta 2 microglobulin by normal and malignant human cells lines and peripheral lymphocytes". Transplant. Rev. 21:53, 1974.
- 74.- Goodfellow, P.N.; Jones, E.A.; Heyningen, V.:" The Beta 2 microglobulin is on chromosome 15 and not in the HLA region". Nature 254:267, 1975
- 74.- Faber, H.E.; Kucherlapati, R.S.:" Beta 2 microglobulin gene locus in chromosome 15". Somatic-Cell. Genet. 2:141, 1976.

- 76.- Appella, E.; Tanigaki, N.; Naturi, T.:" Partial aminoacid sequence of mouse Beta 2 microglobulin". Biochem. Biophys. Res. Commun. 70:425, - 1976.
- 77.- Poulik, M.D.; Bloom;A.D.:" Beta 2 microglobulin production and secretion by lymphocytes in culture". J. Immunol. 11:1430, 1973.
- 78.- Poulik, M.D.; Motwani, N.:" Demostration of a - Beta 2 microglobulin on membrane of B-lymphocytes". Clin. Res. 20:795, 1972.
- 79.- Poulik, M.D.:" Presence of Beta 2 microglobulin on B and T cells and lymphocytotoxicity of anti Beta 2 microglobulin sera". Immunol. Commun. 2: 403, 1973.
- 80.- Fanger, M.W.; Bernier, G.M.:" Subpopulations of human lymphocytes defined by Beta 2 Microglobulin". J. Immunol. 111:609, 1973.
- 81.- Evrin, P.E.; Perthoff, H.: " Beta 2 microglobulin in human cells". J. Immunol. 111:1147, 1973
- 82.- Plesner, T.:" Affinity chromatography of Beta 2 microglobulin from human lymphocytes on Concavalin A, Sepharose". Scand. J. Immunol. 5:1097, 1976.
- 83.- Grey, H.M.; Kobo, R.T.; Colon, S.M.; Poulik, M. D.:"The small subunit of HLA antigens is Beta-2 microglobulin". J. Exp. Med. 138:1608, 1973.

- 84.- Miyana, Y.; Tanigaki, N.; Kreiter, V.P.; Moore, G.G.: "Characterization of soluble substances in the plasma carrying HLA allögenic activity and-HLA common antigenic ativity". Transplantation-15:312, 1973.
- 85.- Karlsson, F.A.; Sege, K.; Beauduin, M.: "Turnover studies of Beta 2 microglobulin in normal - persons and in patients with increased serum le_uvels of the protein". En Phadedoc Diagnostic Co_omunications 3. Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala Sweden, 31-48, 1978.
- 86.- Vincent, C.; Pozet, N.; Revillard, J.P.: "Plasma Beta 2 microglobulin turnover in renal insuf_ficiency". Acta Clin. Belg. 35:2-13, 1980.
- 87.- Peterson, P.A.; Evrin, P.E.; Berggard, I.: "Dif_ferentiation of glomerular, tubular and normal-proteinuria. Determination of urinary excretion of Beta 2 microglobulin, albumin and total pro_otein". J. Clin. Invest. 48:1189, 1969.
- 88.- Hall, P.W.; London, M.; Vacca, C.V.; Chung-Park M.: "Renal metabolism of Beta 2 microglobulin - (experimental animal studies)". Clin. Res. 25:-629, 1977.
- 89.- Maunschbach, A.B.; Christensen, E.I.: "Lysoso_omal accumulation and digestion of Beta 2 microglobulin in rat kidney tubules". Ircs. 2:1737,-1974.

- 90.- Fermin, E.A.; Johnson, C.A.; Eckel, R.E.; Bernier, G.M.:" Renal removal of low molecular weight proteins in mueloma and renal transplant - patients". J. Lab. Clin. Med. 83:681, 1974.
- 91.- Hall, P.V.; Ricanati, E.S.; Vacca, C.V.:" Renal metabolism of Beta 2 microglobulin". Vox. Sang. 38:343-347, 1980.
- 92.- Conrad, M.E.; Bernier, G.M.:" Catabolism of human Beta 2 microglobulin in the rat kidney". Amer. J. Physiol. 217:1359-1362, 1969.
- 93.- Yamashida, V.; Logdberg, L.; Berggard, I.; Shevach, E.M.:" The activation of guinea pig T lymphocytes by anti Beta 2 microglobulin serum". J. Immunol. 122:1427, 1979.
- 94.- Bjorck, L.; Cigen, R.; Logdberg, L.:" Beta 2 microglobulin". Scand. J. Clin. Lab. Invest. 40:13-26, 1980.
- 95.- Cunningham, B.A.;" Structure and significance of Beta 2 microglobulin". Fed. Proc. 35:1171-1176, 1976.
- 96.- Hesters, R.B.; Kubo, R.T.; Grey, H.M.:" Studies on the cytophilic properties of human Beta 2 microglobulin. II.Role of histocompatibility antigens". Scand. J. Immunol. 9:125-134, 1979.
- 97.- Hammerschmidt, D.E.; Moldow, C.E.:" Impaired fibrin polymerization in viral hepatitis. Report of a case; probable identity of the inhibitor with Beta 2 microglobulin". J. Lab. Clin. Med.-92:1002, 1978.

- 98.- Ellegard, J.; Mogensen, C.E.; Kragballe, K.: "Serum Beta 2 microglobulin in acute and chronic leukemia". *Scand. J. Haematol.* 25:275-285, 1980
- 99.- Schuster, J.; Gold, P.; Poulik, M.D.: "Beta 2 microglobulin levels in cancerous and other disease states". *Clin. Chim. Acta*, 67:307-313, 1976.
- 100.- Spati, B.; Cooper, E.H.; Child, J.A.: "Beta 2 microglobulin in lymphoproliferative disorders". *Lancet* 1978, 2:897-898.
- 101.- Spati, B.; Cooper, E.H.; Stone, J.; Child, J.A.: "Beta 2 microglobulin in non-Hodgkin's lymphoma". *Br. J. Haematol.* 40:177-178, 1978.
- 102.- Teasdale, C.; Mander, A.M.; Fifield, R.; Keyser J.V.: "Serum Beta 2 microglobulin in controls and cancer patients". *Clin. Chim. Acta*, 78:135-143, 1977.
- 103.- Simonsson; B.; Wibell, L.; Nilsson, K.: "Beta 2 microglobulin in chronic lymphocytic leukemia". *Scand. J. Haematol.* 24:174-180, 1980.
- 104.- Amlot, P.L.; Adinolfi, M.: "Beta 2 microglobulin: a tumor marker of lymphoproliferative disorders". *Lancet*, 2:476, 1980.
- 105.- Koch, T.R.; Lichtenfeld, K.M.; Wiernik, P.H.: "Detection of central nervous system metastasis with cerebrospinal fluid Beta 2 microglobulin". *Cancer*, 52:101-104, 1983.

- 106.- Kikuchi, Y.; Kizawa, I.; Koyama, E.; Kato, K.:
" Significance of serum tumor markers in pa- -
tients with carcinoma of the ovary". *Obstet. Gy
necol.* 63:561-566, 1984.
- 107.- Bernier, G.M.: " Beta 2 microglobulin structure,
function and significance". *Vox. Sang.* 38:322 -
327, 1980.
- 108.- Bieva, C.; Wikler, R.M.: " A simplified method -
of isolation of pure HLA antigens and Beta 2 mi
croglobulin". *Acta Clin. Chim. Belg.* (suppl 8),
31:27, 1976.
- 109.- Cooper, E.H.; Bunning, R.; Illingworth, S.: " Se
rial measurement of Beta 2 microglobulin, acute
phase reactant proteins and the ESR in non-Hodg
kin lymphomas and chronic lymphocyte leukemia".
Scand. J. Haematol. 24:174, 1978.
- 110.- Curry, R.; Thoen, J.; Shelborne, Ch.; Gaudernac
G.; Messner, R.: " Antibodies to and elevations-
Beta 2 microglobulin in the serum of ankylosing
spondylitis patients". *Arthrit. Rheum.* 25:375,-
1982.
- 111.- Falus, A.; Miik, A.; Permin, H.: " High serum Be
ta 2 microglobulin levels and circulating immu-
ne complexes containing Beta 2 microglobulin
and Beta 2 microglobulin antibodies in Felty's-
syndrome". *Arthrit. Reum.* 26:721, 1983.

- 112.- Weissel, M.; Scherak, O.; Fritzsche, H.; Kolarz, G.: "Serum Beta 2 microglobulin and SLE". *Arthritis. Rheum.* 19:968, 1976.
- 113.- Michalsky, J.P.; Daniels, T.E.; Talal, N.; Grey H.M.: "Beta 2 microglobulin and lymphocytic infiltration in Sjögren's syndrome". *New Engl. J. Med.* 293:1228, 1975.
- 114.- Talal, N.; Grey, H.M.; Zwaifler, N.; Michalski, Daniels, T.E.: "Elevated salivary and synovial-fluid Beta 2 microglobulin Sjögren's syndrome - and Rheumatoid Arthritis". *Science*, 187:1196, - 1975.
- 115.- Ruibal, A.; Monne, J.; Ortega, V.; Garcia, M.C; Domenech, F.M.: "Beta 2 microglobulina y tumores". *Oncología* 80, 7:19, 1978.
- 116.- Mornex, J.F.; Revillard, J.P.; Vincent, C.; De-teix, P.: "Elevated serum Beta 2 microglobulin-levels and Clq-binding immune complexes in sarcoidosis". *Biomed. Expr.* 37:210, 1979.
- 117.- Descos, L.; Andre, L.; Beorchia, S.; Vincet, C; Revillrd, J.P.: "Serum Beta 2 microglobulin: a new marker of activity in Crohn's disease". *New Engl. J. Med.* 301:440, 1979.
- 118.- Bunning, R.; Illingworth, S.; Spati, B.: "Serial measurement of Beta 2 microglobulin, acute phase reactant proteins and the ESR in non-Hodgkin lymphomas". *Biomedicine*, 29:154, 1978.

- 119.- Hallgren, R.:" Serum Beta 2 microglobulin in liver disease". Scand. J. Clin. Lab. Invest. 33:-441, 1979.
- 120.- Rodbard, D.; Frazier, G.R.:" Radioimmunoassay - data procesing" Listing's 2nd. ed. NIH Report - RIA, 72, 2, 1972.
- 121.- Mancini, G.; Carbonara, A.O.; Weremans, J.F.: - " Immunochemical quantitation of antigens by ~~the~~ ple radial immunodifusion". Immunochemistry, 2: 235, 1965.
- 122.- Vincent, C.; Revillard, J.P.:" Comparison of radioimmunoassay and lymphocy inhibition techniques for determination of Beta 2 microglobulin". J. Immunol. Methods, 10:253, 1976.
- 123.- Evrin, P.E.; Peterson, P.A.; Wilde, L; Bergard, I.:"Radioimmunoassay of Beta 2 microglobulin in human biological fluids". Scand. J. Clin. Lab.-Invest. 29:69, 1972.
- 124.- Plesner, T.; Norgaard-Pedersen, B.; Boenisch, - T.:" Radioimmunoassay of Beta 2 microglobulin". Scand. J. Clin. Lab. Invest. 35:729, 1975.
- 125.- Berggard, I.; Bearn, A.G.:" Isolation and properties of a low molecular weight Beta 2 microglobulin occirring in human biological fluid". J. Biol. Chem. 243:4095-4103, 1968.
- 126.- Berggard, I.:" Beta 2 microglobulin isolation, - properties and distribution". Fed. Proc. 35:1167-1170, 1976.

- 127.- Berson, S.A.; Yalow; R.S.:" Immunoassay of endogenous plasma insulin in man". J. Clin. Invest. 39:1157, 1960.
- 128.- Adami, H.O.; Hallgren, R.; Lundquist, G.:" Serum Beta 2 microglobulin in women with breast cancer and in age-matched, non hospitalized controls". Clin. Chim. Acta, 93:43-49, 1979.
- 129.- Bunning, R.; Haworth, S.L.; Cooper, E.H.:" Serum Beta 2 microglobulin levels in urological cancer". J. Urol. 121:624-625, 1979.
- 130.- Cassuto, J.P.; Krebs, B.T.; Joyner, M.V.:" Beta 2 m croglobulin in lymphoproliferative disorders with special reference to gammapaties". Path. - Biol. Paris, 26: 345-347, 1978.
- 131.- Kithier, K.; Cejka, J.; Belamaric, J.; Al-Sarra M.:" Beta 2 microglobulin occurrence in fetal life and malignancy". Clin. Chim. Acta, 52:293-299, 1974.
- 132.- Poulik, M.D.:" Beta 2 microglobulin". En Herberman. Compendium of assays for immunodiagnosis of human cancer, pg. 107-111. Elsevier- North - Holland, Amsterdam 1979.
- 133.- Poulik, M.D.; Schuster, J.; Gold, P.:" Beta 2 microglobulin: methods and clinical applications". Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 10:225-246, - 1979.

- 134.- Schuster, J.; Gold, P.; Poulik, M.D.:" Beta 2 - microglobulin levels in cancerous and others di seases states". Clin. Chim. Acta, 67:307, 1976.
- 135.- Norfolk, D.; Child, J.A.; Cooper, E.H.; Keruist S.:" Serum Beta 2 microglobulin in myelomatosis : potential value in stratification and monito- ring". Br. J. Cancer, 39:510-515, 1980.
- 136.- Hagberg, H.; Killander, A.; Simonson, B.:" Se - rum Beta 2 microglobulin in malignant lymphoma" Cancer, 51:2220-2225, 1983.
- 137.- Poulik, M.D.; Perry, D.J.; Sekine, T.:" Statisti cal analysis of Beta 2 microglobulin levels in sera of lung and GI Tract cancer patients". Vox Sang. 38:328-333, 1980.
- 138.- Revillard, J.P.; Vincent, C.:" La Beta 2 Micro- globuline". Nouv. Press. Med. 5:2707, 1976.
- 139.- Martinez-Vea, A.; Gatell, J.M.; Segura, F.; Hei man, C.:" Diagnostic value of tumoral markers - in serous effusions". Cancer, 50:1783-1788, 1982.
- 140.- Child, J.A.; Spati, B.; Illingworth, S.; Barnar D.:" Serum Beta 2 microglobulin and C-reactive- protein in the monitoring of lymphomas". Cancer 45:318-326, 1980.
- 141.- Constantinides, I.P.; Pathoulis, C.; Karvountzi G.; Papadopoulos, P.:" Serum Beta 2 microglobu- lin in malignant lymphoproliferative disorders" Cancer, 55:2384-2389, 1985.

- 142.- Poulik, M.D.: "Beta 2 microglobulin: present - status". En Trace components of plasma. Vol. 5, Jamieson G.A. and Greenwalt T.J. Eds.; Alan R.-Liss, New York, pg.155, 1976.
- 143.- Leoni. P.; Sprovieri, G.; Recchioni, A.; Orrico C.; Olivieri, A.: "Beta 2 microglobulina nei disordini linfoproliferativi". Clin. Med. 64:315, 1983.