

11237
2ej
32



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios Superiores
Centro Hospitalario "20 de Noviembre"
I. S. S. S. T. E.

**VALORES NORMALES SERICOS Y URINARIOS
DE BETA DOS MICROGLOBULINA EN UNA
POBLACION PEDIATRICA**

T E S I S
Que para obtener la Especialidad en
P E D I A T R I A M E D I C A
P r e s e n t a

Eduardo Emilio Carsi Bocanegra

Asesor: Dr. Jorge Hill Juárez



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Febrero de 1986



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INTRODUCCION

Hoy en día, la ciencia médica ha alcanzado un grandioso avance en todos los campos que la componen; ha requerido de ir paso a paso, con la revolución tecnológica, para poder avanzar en muchos aspectos a pasos agigantados.

Con el desarrollo de la tecnología, la ciencia médica conoce, cada vez más, las diminutas partículas que dan forma, estructura y funcionalidad a nuestros organismos.

Pero hablar de beta 2 microglobulina (B_{2m}), no es hablar de algo novedoso, aún cuando sea un descubrimiento relativamente reciente. En efecto, es en la década de los sesentas, cuando un científico, de nombre Ingenar Berggard descubrió, aisló y explicó los componentes de una proteína de bajo peso molecular (I).- Llama la atención que a esta proteína no se le conozca hoy en día como la proteína de Berggard. En su lugar, recibió el nombre de beta 2 microglobulina.

De ahí en adelante, B_{2m} ha sido multiestudiada y se le atribuyen varias funciones. En general, se le ha descrito relacionada con el sistema inmunológico como se ha corroborado (1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11).

B_{2m} es una proteína pequeña, con un peso molecular de 11,800 que está presente en la mayoría, si no es que en todos los líquidos de la economía (9, 10, 11,). Se ha mencionado que su producción en sujetos normales (adultos) es generalmente constante, alrededor de 0.13 mg/Kg/hr (17). El nivel sérico de B_{2m} está determinado por la tasa de filtración glomerular, así como la rapidez en la síntesis de la misma. Su catabolismo ocurre casi exclusivamente por eliminación renal. La proteína, dado su bajo peso molecular, atraviesa fácilmente la membrana glomerular; sin embargo, alrededor del 99.9% de la B_{2m} filtrada es reabsorbida a nivel tubular y solo aproximadamente 5 mcg/hr. de la proteína aparece en la orina excretada

(17). Una producción aumentada, con niveles séricos elevados se observa en casos de ciertas neoplasias malignas, en enfermedades inflamatorias que activan el sistema linfopoyético, en nefropatías primarias o secundarias - y, en otros compartimientos líquidos diferentes al plasma y orina, la cantidad de B_{2m} refleja generalmente, una producción local a ese nivel -- (12.17). En caso de daño renal importante, sus valores pueden aumentar - considerablemente (12, 13, 14, 15, 16).

Cabe señalar que en los últimos 5 años, se reportan en la literatura mundial tres estudios, en 1981 en Japón (33), en 1983 en EUA (34) y 1984 en Chile (35), sobre los valores séricos normales de B_{2m}.

Ante el desconocimiento de las concentraciones en sujetos sanos de edad -- pediátrica en México, surge la inquietud por determinar sus valores séri-- cos y urinarios.

ANTECEDENTES

Mucho se ha estudiado en lo concerniente a la composición química de la B_{2m}. En 1968, Berggard y Bearn (11), con técnicas de inmunodifusión, inmunoelectroforesis y ultracentrifugación, encontraron en la orina de pacientes con proteinuria de origen tubular una proteína con peso molecular de 11,600. Los análisis de aminoácidos indicaron la presencia de 100 residuos, lo que dió lugar a un peso molecular calculado en 11,815. La proteína parecía consistir de una cadena polipeptídica con dos residuos de cistina unidos por un puente disulfuro.

En 1972, Smithies y Peulik (11), en relación con la B_{2m} urinaria, la encontraron relacionada con la región constante de la cadena pesada de la IgG -- por lo que supusieron que su gen pudiese provenir de un gen originador de inmunoglobulinas.

En ese mismo año, Peterson describe que la estructura química de la B_{2m} y las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas, son semejantes en su secuencia de aminoácidos y los puentes disulfuro, hallazgo que sugiere que B_{2m} es una inmunoglobulina libre dominante, reportes similares encontrados -- por Cunningham en 1973 (11).

Muchos estudios se han efectuado en animales, primordialmente ratas, cobayos, y conejos, en quienes se ha encontrado B_{2m} semejante a la humana. Por ejemplo estudios sofisticados han sugerido que la B_{2m} de ratas y humanos localizada en la superficie de los linfocitos está generalmente asociada con la mayoría de los antígenos de histocompatibilidad (2).

Se ha buscado B_{2m} en linfocitos y eritrocitos de cobayos, ratas y conejos así como en humanos. El promedio de moléculas de B_{2m} por linfocito -- variaron entre 0.89×10^5 y 7.1×10^3 y que en los eritrocitos de ratas -- había 3.0×10^3 moléculas por célula. No fué detectada B_{2m} en los --

eritrocitos de las otras especies (18).

Al respecto del tejido linfoideo se ha investigado la distribución de B2m en los tejidos normales humanos, encontrándola en prácticamente todos los órganos de la economía, llamando la atención que en todos ellos existían células endoteliales, linfoideas y macrófagos (2,22) siendo estrecha su relación con los antígenos de histocompatibilidad.

Se ha llegado a proponer que se trata de una subunidad efectora de los antígenos de histocompatibilidad y que su papel fisiológico es el interactuar con una estructura "asesina" específica, situada en los linfocitos T citolíticos, iniciando así la destrucción celular (2,4,11).

Su localización en la superficie de los linfocitos ha sido relacionada con el sistema HLA, ambos ligados a la superficie de esta célula que de acuerdo a su secuencia de aminoácidos es homóloga a las cadenas ligera y pesada de las inmunoglobulinas, lo que sugiere sea un precursor de las cadenas polipeptídicas de las inmunoglobulinas (4,5,6, 7,11). Mediante estudios basados en la secuencia de aminoácidos se ha hecho evidente un origen común entre la región constante de los HLA-A y HLA-B y B2m (8).

De gran importancia es el aislamiento de esta proteína a partir de cultivos de linfocitos citándola como una globulina que es potencialmente activa, inmunológicamente hablando, de modo tal que su papel dentro de la inmunidad celular y humoral podrá ser dilucidada en breve.

Subsecuentemente se ha encontrado que la B2m de la superficie de las células se une a los antígenos de trasplante, constituyendo la cadena ligera de estos antígenos (9).

De ahí que B2m haya sido parte primordial de un estudio (15) donde se cuantificó la globulina diariamente posterior a un trasplante renal donde los niveles séricos disminuyeron a menos de 4 mcg/ml a los 4 días, mientras --

que la B2m urinaria disminuya por abajo de 0.5 mcg/m en un término de 6 - días. En algunos casos en que existía una excreción muy aumentada de B2m sin evidencia de rechazo de injerto se pudo definir dos tipos de alteraciones renales post-transplante: uno asociado a insuficiencia renal con aumento sérico de B2m y otra con disfunción tubular con excreción masiva de B2m urinaria.

De acuerdo a lo escrito, B2m no es específica. Existen factores que determinan su elevación y que están en relación con problemas de tipo inmunológico, como lo son los padecimientos infecciosos, inflamatorios, neoplásicos e inmunológicos per sé.

Hay situaciones que originan mediante otros mecanismos su aumento, como el síndrome febril o aún después de un esfuerzo físico importante como fue demostrado por Ogata y cols. en Japón, en 1978 (23).

En casos de nefropatías hay numerosos estudios donde se reporta una utilidad clínica como seguimiento y diagnóstico oportuno de nefropatía diabética. Se ha postulado que la cuantificación de B2m en sangre y orina rutinariamente, es un método simple capaz de determinar grados menores de daño renal y como monitorización de los efectos y el control del tratamiento diabético (36).

En neonatos se ha llegado a observar, mediante B2m en sangre, que con edad gestacional de alrededor de 32 semanas, tienen una tasa de baja reabsorción de la protreína y aquellos con edad gestacional mayor de 35 semanas excretan adecuadamente la misma (25).

En casos de meningitis viral, existe un aumento considerable, hasta 50 veces más de lo normal de B2m en LCR. Lo mismo ocurre en casos de virus sistémica. Esto es concluyente para considerar a B2m como un parámetro más de referencia para detectar un foco infeccioso activo (26,32).

Se ha demostrado su utilidad en casos de neoplasias malignas como en el linfoma de Hodgkin, leucemias, mielomas y otras.

En cuanto a valores normales, ya desde 1971, Ervin y cols. (11), mencionan que en diez varones adultos sanos, los niveles séricos y urinarios fueron - 1.5 mg/lt y 0.073 mg por vol. de 24 hrs. respectivamente. En diez mujeres sanas, cuantificándose en sangre, saliva y calostro fueron 1.3, 1.1 y 19.7 mg/lt, respectivamente. Koyama en 1979 (12), reporta una concentración - de B_{2m} de 44.5 ± 25.2 mcg/ml en líquido seminal y 1.2 ± 0.4 y 0.12 ± 0.06 mcg/ml en sangre y orina respectivamente.

MATERIAL Y METODOS

Prevía autorización de los respectivos padres, fueron seleccionados al azar cien niños sanos divididos en cuatro grupos de acuerdo a lo establecido para la etapa pediátrica, a saber:

Grupo I.- 25 niños recién nacidos, hasta los 30 días de vida extrauterina, que fueron de término y eutróficos para su edad gestacional.

Grupo II.- 25 niños, entre los 31 días de vida y los primeros 23 meses de edad.

Grupo III.- 25 niños, comprendidos entre los dos años y los cinco años once meses de edad.

Grupo IV.- 25 niños escolares con edad comprendida entre los seis años y hasta los 13 años de edad.

Con el fin de determinar la función renal de cada uno de los niños estudiados, se efectuaron mediciones sanguíneas de creatinina, así como la depuración de creatinina en orina de seis horas. Ya están bien establecidos los rangos normales de uno y otro examen. A aquellos niños que mostraron alteraciones en uno u otro, se les excluyó del estudio.

Se determinó B_{2m} en sangre y orina con el método de inmunoenzimánalisis con el equipo de Pharmacy Diagnostic

A cada uno de ellos se le extrajo, mediante punción venosa, dos ml. de sangre, la cual fué centrifugada para separar el suero y a partir de éste se determinó la creatinina sérica. El sobrante se mantuvo a (-) 8° para determinar posteriormente B_{2m}.

De la orina colectada, se le determinó el pH urinario y cuando era menor

de 6.0, se alcalinizó con sosa cáustica -está bien establecido que B_{2m} - puede inactivarse en pH ácido-. Se tomó una alícuota que se congeló a - (-) 8°C para determinar posteriormente B_{2m}.

En cuanto al funcionamiento del equipo para determinar beta dos microglobulina, se dice que ésta compete con una enzima marcada por los sitios de unión de anticuerpos anti-B_{2m} unidas a partículas de Sephadex.

Una vez obtenidos los resultados se procedió al análisis de los mismos - para determinar de acuerdo a cada grupo, cuales fueron los valores promedio, esto es la media de cada grupo y, mediante la desviación estándar, establecer los rangos mínimo y máximo del valor normal promedio.

RESULTADOS

Los resultados de cada uno de los grupos, se describen a continuación:

GRUPO I.- De los veinticinco neonatos, se incluyeron doce recién nacidos de sexo femenino y trece del sexo masculino, con un promedio de edad de 3.4 días de edad. La menor edad fué un día y el de mayor edad de 28 días. Todos fueron catalogados como recién nacidos de término, eutróficos para su edad gestacional y durante el parto tuvieron puntuaciones normales entre la valoración de Apgar. Los valores séricos de B_{2m} fueron una media de 1.7 ± 0.62 mcg/ml. El valor mínimo fué 0.7 mcg/ml y el mayor de 3.0 mcg/ml. A nivel urinario la media fué de 1.4 ± 1.1 mcg/ml con una mínima de 0.2 mcg/ml y máxima 5.0 mcg/ml (en un solo caso). Las cifras individuales en cuadro 1.

GRUPO II.- Los lactantes fueron once de sexo femenino y 14 de sexo masculino y de acuerdo a sus edades el promedio fué de 13.2 meses. El lactante de mayor edad fué de 23 meses y el menor de 2 meses. Los valores séricos de B_{2m} tuvieron una media de 2.65 ± 0.97 mcg/ml con mínimo de 1.2 mcg/ml y máximo de 5.3 mcg/ml (una sola determinación). A nivel urinario, la media fué de 0.15 ± 0.06 mcg/ml con valor mínimo de 0.05 mcg/ml y máximo 0.28 mcg/ml. Se presenta el grupo en el cuadro 2.

GRUPO III.- Se incluyeron para el estudio 12 preescolares de sexo femenino y trece de sexo masculino. La edad máxima fué de 5 años once meses y la mínima 2 años un mes de edad. El promedio de edad fué de 3 años 8 meses. Los valores séricos de B_{2m} reportada fueron de una media de 2.04 ± 0.65 mcg/ml con un valor mínimo de 0.71 mcg/ml y máximo 3.2 mcg/ml. Los valores urinarios con una media de 0.16 ± 0.13 mc/ml siendo el valor máximo 0.27 mcg/ml y mínimo 0.04 mcg/ml. Ver cuadro 3.

GRUPO IV.- El último grupo se formó con 13 escolares del sexo femenino y 13 del sexo masculino. El promedio de edad fué de 8,9 años con máxima de 12 años y mínima de 6. Los valores séricos reportados de B2m tuvieron una media de 2.1 ± 0.62 mcg/ml. El valor máximo fué 3.16 y el mínimo 1.07 - mcg/ml.

Los valores urinarios tuvieron una media de 0.11 ± 0.07 mcg/ml y el valor máximo fué 0.37 mcg/ml mientras que el mínimo fué 0.05 mcg/ml. Cabe señalar que para sacar el valor máximo y la media de B2m urinaria en este grupo se excluyó al escolar número 3 que tuvo un valor de 2.2 mcg/ml de B2m y que no concordaba con las cifras reportadas en el resto del grupo. Las cifras individuales corresponden al cuadro 4.

Una vez obtenidas la media y desviación estandard de cada uno de los grupos, procedimos a efectuar mediante la "t" de student el análisis estadístico con el fin de determinar si las diferencias eran significativas en los diversos grupos de edad.

De acuerdo a ellos los resultados fueron como se describe a continuación:

	B2m serica	B2m urinaria
Grupo I con grupo II :	$p < 0.05$	$p < 0.05$
Grupo I con grupo III:	$p > 0.05$	$p < 0.05$
Grupo I con grupo IV :	$p < 0.05$	$p < 0.05$
Grupo II con grupo III:	$p < 0.05$	$p > 0.05$
Grupo II con grupo IV :	$p < 0.05$	$p < 0.05$
Grupo III con grupo IV:	$p > 0.05$	$p > 0.05$

DISCUSION

Los resultados obtenidos evidenciandiferencias importantes no sólo entre - sí, sino comparativamente con aquellos valores reportados en los adultos, con respecto a la B_{2m} sérica ya que en estos últimos los reportes generales los citan con valores que oscilan alrededor de los 3 mcg/ml.

Por otra parte, las diferencias de B_{2m} urinaria es estadísticamente significativa en los neonatos, con respecto a los demás grupos de edad. Esto - era algo esperado por cuanto sabemos con exactitud que el recién nacido - tiene alteraciones transitorias a nivel renal en lo tocante a la capacidad de concentración y la de reabsorción, esta última de importancia primordial para B_{2m}. La diferencia reportada a nivel urinario entre los lactantes y - los escolares aunque significativa no debiera ser concluyente sobre todo -- al hacer la comparación entre estos y los valores entre los preescolares y escolares.

El porqué existen diferencias entre la B_{2m} sérica en las etapas neonatal y de lactantes puede explicarse porque aún cuando ya existe producción de -- B_{2m} desde el nacimiento si esta está relacionada con el sistema inmunoló-- gico los valores tenderán a ser crecientes conforme madure dicho sistema.

Como podemos observar los grupos pre-escolar y escolar permanecen prácti- camente constantes y probablemente el momento en que se eleven las canti- dades de B_{2m} sérica a las encontradas en adultos se inicie en la pubertad, etapa donde el sistema inmune nuevamente observa una curva ascendente.

Nos llama la atención nuestras cifras reportadas en los valores urinarios de los neonatos con lo reportado por William (34) en su estudio de recién nacidos de diferentes edades gestacionales donde las de término muestran mayores cantidades de las obtenidas en nuestro grupo.

Sin embargo como ese estudio y el nuestro son prácticamente los únicos no podremos efectuar conclusiones ni análisis en cuanto a la raza y nos falta acceso a los valores reportados por un estudio japonés (33).

CONCLUSIONES

Excluyendo a los neonatos, los valores séricos de B_{2m} son mayores en la etapa pediátrica en comparación con los adultos. Aunque no podemos asegurarlo, ello probablemente esté en relación con la actividad del sistema inmunológico en los niños.

Existen diferencias significativas en la excreción urinaria de B_{2m} en los neonatos con respecto a etapas posteriores de la vida. Aunque casi aseguramos que esto obedece a la inmadurez funcional del riñón del recién nacido, queda la pregunta de si es este realmente el motivo o bien se debiera a una producción mayor de B_{2m} por el organismo en ese momento de la vida. Para poder diferenciar estas posibilidades se requeriría un estudio mayor de neonatos donde además se estudiara la tasa de filtración glomerular, la depuración de B_{2m} y la tasa de reabsorción tubular.

Tenemos ya unos valores dados en una población pediátrica mexicana y podemos considerar ello un apoyo real, bien definido, para cuando requiramos de B_{2m} sérica o urinaria- como un paraclínico más de orientación en determinadas patologías de nuestros pacientes.

C U A D R O 1

G R U P O 1

RECIEN NACIDOS

EDAD días	SEXO	DEP CREAT ml/min	B2m S mcg/ml	B2m U mcg/ml
28	F	11.6	1.3	1.05
04	F	15.0	2.4	5.07
02	M	15.0	2.5	3.5
01	F	9.5	2.4	0.95
10	M	12.0	2.2	1.84
02	F	18.0	2.6	1.0
01	M	19.0	0.8	0.36
02	F	15.0	0.9	1.55
01	M	13.5	0.8	1.0
01	M	11.0	1.4	0.5
03	F	13.7	3.0	0.4
05	M	14.0	0.7	3.1
06	M	14.0	1.1	2.5
03	M	10.0	1.5	1.2
03	F	11.0	1.3	1.9
04	M	10.7	1.6	2.2
03	F	15.0	1.6	0.8
01	F	15.0	1.5	2.5
02	M	10.0	2.1	0.7
01	M	13.5	1.4	0.2
03	F	11.0	1.9	0.04
05	M	18.0	2.0	2.1
02	F	10.0	2.2	1.6
04	M	15.0	2.1	0.85
03	F	13.2	1.3	0.7

C U A D R O 2

G R U P O I I

LACTANTES

EDAD meses	SEXO	DEP CREAT ml/min	B _{2m} S mcg/ml	B _{2m} U mcg/ml
05	M	24	2.2	0.15
22	F	23	1.9	0.14
03	F	12	5.3	0.05
16	M	30	1.6	0.10
06	M	26	1.8	0.06
23	F	38	2.5	0.05
14	M	32	3.1	0.11
05	F	24	3.9	0.17
12	M	28	2.9	0.14
10	M	25	4.3	0.15
02	F	18	2.8	0.28
17	M	31	2.7	0.14
18	M	24	1.8	0.10
22	M	35	1.5	0.08
19	M	25	3.8	0.17
07	F	23	1.8	0.11
07	M	26	1.9	0.12
11	M	32	3.0	0.22
15	F	42	3.4	0.24
18	M	30	2.6	0.23
20	F	29	2.3	0.16
03	F	21	2.1	0.27
18	F	29	1.2	0.16
23	F	25	3.6	0.19
14	M	31	2.4	0.27

C U A D R O 3
G R U P O I I I P R E - E S C O L R E S

EDAD meses	SEXO	DEP CREAT nl/min	B2m S mcg/ml	B2m U mcg/ml
28	M	32	2.5	0.05
60	M	35	1.81	0.06
36	M	41	1.93	0.15
36	F	44	1.96	0.08
60	M	59	0.86	0.15
34	M	48	1.73	0.26
28	M	29	0.71	0.20
45	F	34	2.19	0.70
60	F	55	2.80	0.21
30	M	36	2.80	0.15
53	F	45	3.10	0.10
48	M	48	2.90	0.17
46	M	37	2.24	0.27
62	F	51	1.80	0.12
60	F	53	1.98	0.04
25	M	41	0.92	0.21
43	F	31	2.0	0.19
48	F	47	1.52	0.22
71	M	52	2.59	0.18
57	M	51	2.15	0.18
30	F	39	2.10	0.08
60	M	48	1.92	0.07
56	F	46	2.40	0.25
48	F	42	3.20	0.04
36	F	37	1.70	0.09

C U A D R O 4
G R U P O I V

ESCOLARES

EDAD años	SEXO	DEP CREAT ml/min	B2m S mcg/ml	B2m U mcg/ml
07	M	50	1.73	0.05
12	M	79	2.78	0.20
12	M	61	2.66	2.20
06	M	38	3.16	0.23
12	M	83	2.29	0.07
12	F	68	1.83	0.09
12	M	84	2.78	0.20
06	F	52	1.91	0.05
09	F	88	1.12	0.11
08	F	52	1.07	0.37
09	F	71	2.04	0.05
08	M	55	2.73	0.05
06	F	50	1.58	0.05
06	F	49	2.29	0.07
11	F	65	2.83	0.09
08	F	59	1.15	0.11
10	M	62	2.75	0.08
07	M	56	2.00	0.09
06	F	42	2.30	0.15
08	F	55	1.23	0.09
07	M	51	1.60	0.06
10	M	59	2.20	0.11
12	F	75	1.50	0.20
08	M	53	2.30	0.06
11	F	61	2.90	0.20

C U A D R O 5

RESULTADOS DE LOS CUATRO GRUPOS DE BETA DOS

MICROGLOBULINA URINARIA

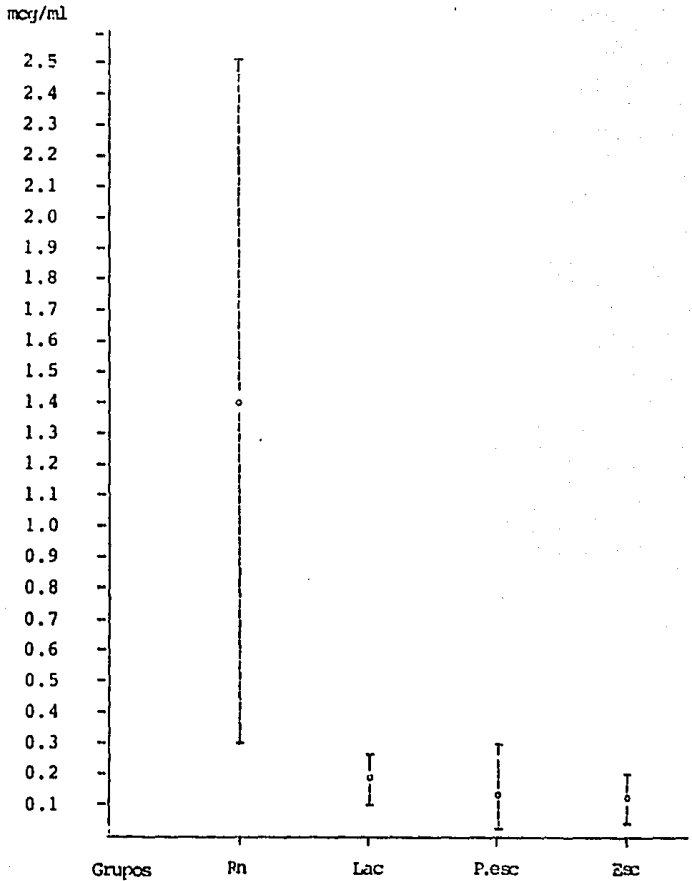
GRUPO	\bar{X} mcg/ml	D.S.
I	1.4	<u>+</u> 1.1
II	0.15	<u>+</u> 0.06
III	0.16	<u>+</u> 0.13
IV	0.11	<u>+</u> 0.07

C U A D R O 6

RESULTADOS DE LOS CUATRO GRUPOS DE BETA DOS
MICROGLOBULINA SERICA

GRUPO	\bar{X} mcg/ml	D.S.
I	1.70	± 0.62
II	2.65	± 0.97
III	2.04	± 0.65
IV	2.10	± 0.62

Cuadro 7



Valores urinarios de Bzm en los diferentes grupos de edad

Rn = Recién nacidos

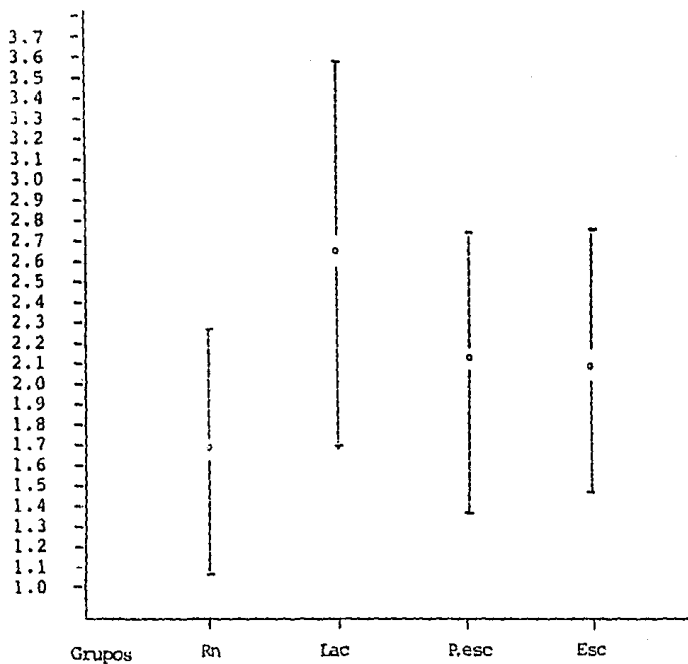
Lac = Lactantes

P.esc = Pre escolares

Esc = Escolares

Cuadro 8

mcg/ml



Valores séricos de Bzm en los diferentes grupos de edad

Rn = Recién nacidos

Lac = Lactantes

P.esc = Pre escolares

Esc = Escolares

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Berggard B., et al, Beta, two-microglobulin, Scand J. Clin. Lab. Invest, 1980, 40, suppl 154; 13-25.
- 2.- Cigen R., Berggard B., Beta,two-microglobulin and histocompatibility antigens, Scand. J. Immunol., 1977;10: 6369
- 3.- Zeuthen J., et al, Structural abnormalities in chromosome 15 in cell lines with reduced expressions of beta-2-microglobulin, Den Immunogenetics (N.Y.), 1977;4: 567-579.
- 4.- Goding J.W. and Walter I.D., Allelic forms of beta-2-microglobulin in the mouse, Proc, Natl. Acad. 1980;77;7395-99
- 5.- Karlsson F.A., et al Turnover in humans of beta-2-microglobulin, - the constant chain of HLA-antigens, Eur. J. Clin Invest., 1980: 10: 293-300
- 6.- Tragardh L., et al. Amino acid sequence of and immunoglobulin-like HLA antigen heavy chain domain, Proc. Natl. Acad. Sci, 1979;76: 5839-42.
7. Hyafil F. and Streminger J.L., Dissociation and exchange of the - - beta-2-microglobulin subunit of HLA-A and HLA-B- antigens, Proc. - Natl. Acad. Sci., 1979;76: 5834-38.
- 8.- Streminger J.L. et al An evaluation of the significance of amino acid sequence homologies in human histocompatibility antigens with - - - immunoglobulins and other proteins, San. J. Immunol., 1980;11; 5-7392
- 9.- Peterson P.A., et al, Beta-2-microglobulin : Structure, occurrence and functions, Swe. Cah. Med. Trav., 1978;14: 920 (summary in French)
- 10.- Kvist S. and Peterson P.A., Isolation and partial characterization of a beta-2-microglobulin containing, H-2 antigen-like murine - - protein, Biochemistry (USA), 1978;-17; 4794-4801.
- 11.- Beta-2-microglobulina.- Folleto de recopilación no publicado, otorgado por el laboratorio André Bigaux.
- 12.- Koyama K., et al Studies of beta-2-microglobulin in human semen, - Acta Obstet Gynaecol Jpn, 1979;31-; 867-71
- 13.- Braren V., et al, Beta-2-microglobulin and renal diagnostic agent, Urology, 1979;13: 624-28

- 14.- Chung-Park W., et al, Demonstration of beta-2-microglobulin in the kidney, USA Sang, 1980;38, 348-52
- 14.bis.- Radenic M., Beta-2-microglobulin in Balkan endemic nephropathy, Pathol Biol, 1978;26; (317-20)
- 15.- Vicent C. and Revillard J.C., Plasma concentration and urinary excretion of beta-2-microglobulin after renal transplantation (fren), Path Biol (paris); 1978;26; 307-11
- 16.- Itoh H., et al, Study on low molecular proteins Beta-2-microglobulin in serum and urinary excretion in children suffering from primary glomerular disease. Tokyo Jikeikai Med. J. 1979, 94; 895-900
- 17.- Karlesen F.A., et al, Beta-2-microglobulin in clinical medicine, -- Scand J. Clin Lab Invest, 1980;40; 27-37
- 18.- Bjercek L., et al. Occurrence of beta-2-microglobulin in mammalian lymphocytes and erythrocytes, Eur J. Immunol, 1979;9:9: 486-90
- 19.- Welfe, P.L.B., et al, The primary structure of guinea-pig beta-2 - microglobulin, Mol Immunol, 1980;17: 1493-1505
- 20.- Cigen R., et al, Guinea pig beta-2-microglobulin. Purification, properties and partial structure, Biochemistry 1978;17: 947-55
- 21.- Stites D.P. Ontogeny of beta-2-microglobulin synthesis in the human fetus; Dev Comp Immunol; 1978;2; 185-91
- 22.- Governa M. and Bigussi S., Beta-2-microglobulin distribution in - human normal tissues, Eur J. Immunol, 1976; 6: 830-831
- 23.- Ogata M, et al, Increase in the urinary beta-2-microglobulin after hard loading, Ind Health, 1978;16; 103-109
- 24.- Jansse E.G. et al, Serum beta-2-microglobulin level in type I diabetes mellitus, Acta Paed Hung; 1984;25;111-7
- 25.- Aperia A. and Breberger U., Beta-2-microglobulin an indicator of renal tubular maturation and dysfunction in the newborn, Acta - Paed Scand; 1979;68; 668-76
- 27.- Ibsen K.K., et al beta-2-microglobulin in cerebrospinal fluid from children with different diseases, Acta Paed Scand, 1980;69; 633-35
- 28.- Child J.A., et al, Beta-2-microglobulin in monitoring lymphomas, - finding in a multicenter study, Cancer, 1980;45; 318-316

- 29.- Vladutiu A.Ao., et al Diagnostic value of biochemical analysis of pleural effusions.- Beta-2-microglobulin; Am J Clin Pathol, 1979;71; 219-14
- 30.- Spati B., et al Behaviour of serum beta-2-microglobulin and acute - phase reactant proteins in chronic lymphocytic leukaemia, Acta - - Haematol, 1980;63: 79-86
- 31.- Herfelk D., et al Serum beta-2-microglobulin in myelomatosis, Br. J. Cancer, 1980; 42; 510-15
- 32.- Cooper E.H., et al, Serum beta dos microglubilin and C. reactive - - protein concentrations in viral infections, J. Clin Pathol, 1984, 37; 1140-3
- 33.- Normal values of serum beta-2-microglobulin in Japanese subjects -- classified by sex and age, In Health, 1981;19: 255-58
- 34.- William D.E. and Arant B. Renal handling of beta-2-microglobulin in the human neonate Kid Int. 1983; 24; 358.63
- 35.- Serum protein electrophoresis in newborn infants, Rev. Child Ped, 1984;55; 85-8
- 36.- Serum beta-2-microglobulin level.in type I diabetes: its dependence on the duration of diabetes and the quality of metabolic control, Acta Paedung, 1984: 25; 111-7