



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.

11221

N:7

2 Ej.

Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital General
Centro Médico ^La Raza^

**Utilidad de la Determinación de la Beta-2 Microglobulina en
líquido cefalorraquídeo,
para el diagnóstico de infiltración a Sistema Nervioso Central
en niños con leucemia linfoblástica**

T E S I S

**PARA OBTENER EL POSTGRADO EN:
PATOLOGIA CLINICA**

PRESENTA :

DR. NEVID MEZA MEDINA

Asesor:

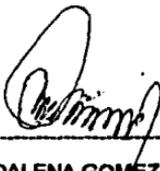
MA. TERESA DUEÑAS GONZALEZ
Médico Adscrito al Servicio de Hematología Pediátrica
del Hospital General Centro Médico la Raza

MEXICO D.F. DICIEMBRE 1993



DRA. MA. TERESA DUEÑAS GONZALEZ.

Asesor.



DRA. MAGDALENA GOMEZ ROMERO.

Coordinador.



HOSP. DE GINECOLOGIA
C.M.H. UNO XXI
DIV. DE ENFERMAZAS E
INVESTIGACION.



LABORATORIO CLINICO



HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
C. M. H.

AGRADECIMIENTOS.

Al Instituto Mexicano del Seguro Social.

Por brindarnos la oportunidad de la superación personal.

A la Q.F.B. Lourdes Irigoyen Coria y personal de laboratorio de inmunología.

Por su apoyo incondicional en la elaboración de esta tesis.

Al Lic. Armando Morales Reyna:

Por su valiosa colaboración en la culminación de esta tesis.

A nuestros coordinadores en la especialidad de Patología Clínica.

Por los consejos positivos que siempre nos brindaron.

A la Dra. Teresa Marín Palomares

Por sus consejos siempre estimulantes y comentarios acertados.

A la Dra. Ma. Teresa Dueñas González.

Como reconocimiento a su valiosa colaboración para poder lograr de este proyecto una importante herramienta para apoyo diagnóstico de aquellos pacientes que tanto lo necesitan, sin dejar de mencionar lo afortunados que fuimos por contar con su profesional asesoría.

A mi hijo:

Nevid Israel, quien me inyecta día con día fuerza y entereza para culminación de esta empresa, a cambio de su valioso tiempo.

A mi esposa:

María Isabel , por el amor y la valoración que le tengo de su constante superación .

A mi padre:

Jesús Meza, que con su recuerdo ejemplar siempre me ha permitido vencer cualquier obstáculo.

A mi madre:

Consuelo Medina, por que sin ella no estuviera aquí, entregado a mi profesión.

A María de los Angeles:

Por lo que vale en su persona, por el apoyo y preocupación por que continúe en éste camino.

Al Dr. Pámanes:

Por su orientación, confianza y apoyo para emprender, perseverar y culminar mi postgrado.

Al personal del Lab. Hosp. Cd. Satélite:

a quienes agradezco el gran apoyo brindado.

Al Dr. Grimaldo M. y a la Dra. Laura R. :

Con quienes he llegado a formar más que un equipo de trabajo.

I N D I C E .

CONTENIDO	PAGINA
Título	1
Resumen	2
Antecedentes Científicos	4
Objetivo	7
Justificación	8
Planteamiento del Problema	10
Hipótesis	11
Identificación de Variables.	12
Tipo de Estudio	14
Material y Métodos.	15
Criterios de Inclusión	16
Criterios de No Inclusión y de Exclusión	17
Metodología	18
Análisis Estadístico	20
Consideraciones Éticas	21
Resultados	22
Gráficas	24
Discusión	34
Conclusión	36
Bibliografía.	37

TITULO.

**UTILIDAD DE LA DETERMINACION DE LA BETA-2
MICROGLOBULINA EN LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO,
PARA DIAGNOSTICO DE INFILTRACION A SISTEMA
NERVIOSO CENTRAL, EN NIÑOS CON LEUCEMIA
LINFOBLASTICA.**

RESUMEN

La Beta-2 Microglobulina es una proteína con una distribución orgánica general, por encontrarse íntimamente relacionada con el sistema mayor de histocompatibilidad (HLA clase I), así, es posible localizarla en la membrana de las células nucleadas, por lo que es un excelente indicador para el seguimiento y valoración de diferentes procesos tumorales.

Es así, que en el presente trabajo trataremos de demostrar la relación de esta proteína de bajo peso molecular, con la evolución de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en relación con infiltración a Sistema Nervioso Central.

Se tomaron para tal estudio pacientes captados de consulta externa y hospitalización de hematología pediátrica, las cuales se encontraban con diagnóstico inicial o en control de infiltración a Sistema Nervioso Central.

Fueron escogidos al azar un número estadísticamente significativo de pacientes afectados, obteniéndose Líquido Cefalorraquídeo para determinar niveles de Beta-2 Microglobulina por metodología de ELISA.

De esta manera se concluye que los pacientes con infiltración a Sistema Nervioso Central presentaron elevación de los niveles de Beta-2 Microglobulina en un mayor porcentaje, siendo el nivel más representativo aquellos pacientes que se encontraban por arriba de 2,400 microgramos/l. por lo que se puede decir, que la determinación de esta proteína sí es de

utilidad como auxiliar diagnóstico de infiltración a Sistema Nervioso Central en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS.

La Beta-2 microglobulina (2-M), es una proteína de peso molecular relativamente bajo (11,800 daltons), constituida por una cadena simple de 100 aminoácidos, con puentes de enlace disulfuro a la mitad de la cadena, a nivel de los dos residuos de cistina colocados en posición 25 y 81. Forma parte intrínseca del sistema HLA clase I, estando más probablemente involucrado en el reconocimiento celular (1,2). Los niveles de Beta-2 microglobulina en sangre y orina se encuentran influenciados por los niveles de producción de la misma y por aumento de la concentración secundaria a patología renal (1,2). La más promisoría aplicación de la Beta-2 microglobulina, como marcador tumoral, se presume, al parecer en: Linfoma Maligno y Leucemias Agudas (1,3). La Beta-2 microglobulina es sintetizada por todas las células nucleadas, encontrándose en su superficie, excepto en el eritrocito y en la capa trofoblástica de la placenta (2,4). El interés inmunológico de la Beta-2 microglobulina se inicia cuando se demuestra similitud importante entre ésta y la región constante (CH 3) de la Inmunoglobulina G (3,5). La Beta-2 microglobulina es una pequeña cadena polipeptídica invariable de los antígenos de histocompatibilidad A, B, C del sistema HLA, encontrándose unidos por enlaces no covalentes(1). Se ha observado que la producción de Beta-2 microglobulina es de 100 a 150 mg. por día y los linfocitos pueden ser responsables de

aproximadamente el 50% de ésta (50 mg.) y el remanente es distribuido en otras células nucleadas (1).

Se ha reportado que la Beta-2 microglobulina se encuentra en fluidos como orina en concentración menor de 370 microgramos en 24 horas, en suero de 0.6 a 3.0 mg/l., Líquido Cefalorraquídeo de 600 a 1,800 microgramos/l. Así mismo se ha reportado la presencia de esta proteína en otros fluidos corpóreos como saliva de 0.8 a 2.4 mg/l., Líquido sinovial de 1.2 a 3.5 mg/l., también en líquido amniótico y seminal (3). En comparación con estos fluidos, en el calostro se ha reportado cifras de Beta-2 microglobulina menores.

Estudios anteriores han demostrado que determinaciones seriadas de Beta-2 microglobulina en líquido cefalorraquídeo, pueden ser marcadores útiles y sensibles de infiltración a Sistema Nervioso Central por Leucemias Agudas (6), constituyendo ésta un grupo heterogéneo de pacientes hematológicos caracterizada por la proliferación y maduración desordenada de una clase de células hematopoyéticas, lo que conduce a la acumulación de elementos celulares inmaduros conocidos como blastos que reemplazan a la celularidad normal de la Médula Osea e infiltran los órganos de la economía conduciendo finalmente a falla orgánica y muerte (7). Las Leucemias Agudas son las formas más frecuentes de cáncer infantil. Suponen aproximadamente la tercera parte de todos los casos de cáncer diagnosticados cada año. De acuerdo a la FAB, se clasifican en L 1, L 2, L 3 (8).

Las manifestaciones clínicas son muy inespecíficas al inicio de el padecimiento y el diagnóstico puede llegar a realizarse

semanas o incluso meses después del inicio de los síntomas (7).

El niño experimenta fiebre de grado variable, anorexia, astenia, letargia, distensión abdominal, dolor osteoarticular, anomalías en la marcha o incapacidad para deambular, con menos frecuencia vómitos o cefaleas; al examen físico se le puede encontrar irritabilidad, palidez, taquicardia, petequias, equimosis, hepatoesplenomegalia, adenomegalia (7).

Estos pacientes desarrollan generalmente infiltraciones leucémicas extramedulares, siendo el principal órgano blanco, el Sistema Nervioso Central, con una frecuencia de aproximadamente el 10%. El proceso de infiltración se inicia a nivel de aracnoides, invadiendo células blásticas el líquido cefalorraquídeo, e incrementándose progresivamente hasta invadir el parénquima cerebral (8). Los niños con infiltración a Sistema Nervioso Central presentan signos y síntomas inespecíficos, observándose en aproximadamente el 90% de los pacientes datos de hipertensión craneal (vómitos, cefalea, papiledema, letargia), siendo infrecuentes estados convulsivos y rigidez de nuca.

OBJETIVO.

Conocer la utilidad de la Beta-2 microglobulina en Líquido Cefalorraquídeo para el diagnóstico de Infiltración a Sistema Nervioso Central en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda.

JUSTIFICACION :

Como sabemos, en la actualidad, las Leucemias Agudas son una forma de cáncer en la edad pediátrica.

Nuestro Hospital, otorga sus servicios a una población en su mayoría infantil, siendo uno de los problemas de atención médica más importantes los pacientes hematológicos y de estos pacientes básicamente Leucémicos. De acuerdo a estudios estadísticos realizados en este hospital, un 13% de los pacientes con Leucemia Linfoblástica presentan infiltración a Sistema Nervioso Central correlacionando con el 10% reportado en literatura mundial.

Uno de los factores asociados en el manejo de estos pacientes, es el diagnóstico temprano de los mismos; y es de esta detección oportuna que dependerá el manejo temprano que puede producir una prolongación en la vida del enfermo.

En consecuencia, el método diagnóstico con que cuenta el laboratorio del Hospital General del Centro Médico la Raza es la citocentrifugación y tinción de la muestra de líquido cefalorraquídeo. El principio del estudio es la detección de células malignas en líquido cefalorraquídeo, en ocasiones por problemas técnicos, los linfoblastos son difíciles de identificar, por lo que es necesaria una técnica auxiliar para apoyar el

diagnóstico.

Es por eso que consideramos que la determinación de la Beta-2 microglobulina en líquido cefalorraquídeo es una prueba altamente sensible, pudiendo ser para el paciente una alternativa en el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno de la enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Es de utilidad la determinación de la Beta-2 microglobulina en líquido cefalorraquídeo en el diagnóstico de infiltración a Sistema Nervioso Central en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda ?

HIPOTESIS

HIPOTESIS GENERAL :

Es útil la determinación de la Beta-2 Microglobulina en el diagnóstico de infiltración a Sistema Nervioso Central en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda.

HIPOTESIS NULA:

Los resultados obtenidos en la determinación de la Beta-2 microglobulina en Líquido Cefalorraquídeo son iguales tanto en pacientes con infiltración a Sistema Nervioso Central como en pacientes que no la presentan.

IDENTIFICACION DE VARIABLES:***VARIABLE INDEPENDIENTE:***

Niveles de Beta-2 Microglobulina en Líquido Cefalorraquídeo. La Beta-2 Microglobulina es una proteína de peso molecular relativamente bajo (11,800 daltons), constituida por 100 aminoácidos, con puentes de enlace disulfuro a la mitad de la cadena a nivel de los residuos de cistina colocados en posición 25 y 81. Forma parte intrínseca del sistema HLA clase I. Variable Nominal ; Tipo de Indicador : Cuantitativo: 0.0 a 12,000 microgramos /l..

VARIABLE DEPENDIENTE:

Infiltración a Sistema Nervioso Central .

Si presentan infiltración a Sistema Nervioso Central, el diagnóstico se establece por síntomas clínicos que pueden estar presentes o no, como cefalea, vómitos, alteraciones en visión, parálisis facial, y la presencia de mínimo 5 células mononucleares más 1 blasto en el estudio citológico de Líquido

Cefalorraquídeo.

Variable Nominal ; Tipo de medición : Presente o Ausente.

Indicadores

NO: cifras menores de 1,800microgramos/l

SI : cifras mayores de 1,800 microgramos/l.

TIPO DE ESTUDIO:

El presente protocolo se basa en un estudio de tipo:

- 1) Prospectivo.**
- 2) Transversal .**
- 3) Descriptivo.**
- 4) Observacional.**

MATERIAL Y METODOS.

Universo de Trabajo.

Se estudiarán pacientes del servicio de hematología pediátrica, del Hospital General del Centro Médico La Raza con diagnóstico de Leucemia Linfooblástica Aguda y desconociendo la presencia de recaída a Sistema Nervioso Central, tratados en el área de hospitalización y consulta externa con edades comprendidas entre los 0 a 10 años, incluyendo pacientes de ambos sexos, en un tiempo comprendido del 1ro. de mayo al 31 de octubre de 1993.

CRITERIOS DE INCLUSION.

- 1) Pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda.
- 2) Pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 0 a 18 años.
- 3) Pacientes con y sin infiltración a Sistema Nervioso Central.
- 4) Pacientes que cuenten con el consentimiento informado por escrito del familiar o el tutor..
- 5) Pacientes del sexo masculino y del femenino.
- 6) Pacientes que no presenten insuficiencia Renal.
- 7) Pacientes que no tengan seropositividad al VIH.
- 8) Pacientes que no presenten neoplasias de etiología diversa.
- 9) Muestras de pacientes que no sean obtenidas en forma traumática.

CRITERIOS DE NO INCLUSION.

- 1) Pacientes mayores de 16 años.
- 2) Pacientes con procesos inflamatorios meníngeos diferentes a los producidos por infiltración blástica.
- 3) Pacientes con diagnóstico de Leucemia No Linfoblástica.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

- 1) Pacientes que adquieran procesos inflamatorios meníngeos durante el estudio.
- 2) Pacientes que durante el estudio adquieran Insuficiencia Renal, VIH y/o Neoplasias.

METODOLOGIA :

Los pacientes fueron inicialmente interrogados y explorados por médicos tratantes del servicio de hematología pediátrica, los cuales se encargaron de la selección de acuerdo a si cumplían los criterios de inclusión, no inclusión y exclusión.

Se procede posteriormente a realizar la punción lumbar, para obtención del líquido cefalorraquídeo, procesándose en el laboratorio central del Hospital General del Centro Médico la Raza.

Se realiza búsqueda de datos clínicos en el expediente para fundamentar infiltración a Sistema Nervioso Central en el momento de la toma de líquido cefalorraquídeo.

Así mismo, realizamos búsqueda de blastos en Líquido Cefalorraquídeo, por medio del procedimiento de citocentrifugación .

Correlacionamos los resultados del objeto de estudio (es decir la Beta-2 microglobulina) con la forma tradicional de diagnóstico de infiltración a Sistema Nervioso Central (citocentrifugación).

ANALISIS ESTADISTICO.

El análisis estadístico se efectuó mediante el cálculo de CHI cuadrada para 2 muestras independientes, obteniéndose una $P = 0.001$.

RELACION DE NIVELES DE B-2 M CON INFILTRACION A S.N.C.

	Infiltración a S.N.C.	Sin Infiltración a S.N.C.	TOTAL
< ó más 1800 microgramos/l	3	39	42
> de 1800 microgramos/l	10	10	20
TOTAL	13	49	62

CONSIDERACIONES ETICAS.

A todos los pacientes se les pidió consentimiento informado por escrito, por medio de sus familiares mayores de edad, se les explicó que los procedimientos a los cuales fueron sometidos no entrañaban ningún riesgo, y explicándoles los beneficios que el estudio reportaría a ellos.

Se les dijo a los autorizantes que se les informaría de los resultados del estudio y los datos obtenidos oportunamente a los médicos tratantes y a su vez a ellos mismos.

RESULTADOS.

En el presente estudio se demuestra la importancia de la determinación de la Beta-2 Microglobulina como auxiliar en el diagnóstico de infiltración a Sistema Nervioso Central.

Nuestra población se conforma de pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, en edad pediátrica, teniendo mayor frecuencia en el rango de edades comprendidas de los 5 a los 7 años y con un predominio del sexo masculino (Gráficas 1 y 2).

El resultado más concluyente de éste trabajo, es el hecho de que los pacientes con infiltración a Sistema Nervioso Central presentaron elevación en los niveles de Beta-2 Microglobulina en un 77% siendo el valor más representativo el de aquellos pacientes que se encontraban por arriba de los 2,400 microgramos/l (Gráfica 3).

Realizando una relación entre niveles elevados de Beta-2 Microglobulina con presencia de blastos y sintomatología se pudo apreciar que con niveles mayores de 2,400 microgramos/l hay una correlación importante con la presencia de blastos en Líquido Cefalorraquídeo a diferencia de los demás rangos manejados; así mismo se evidencia la presencia de sintomatología únicamente en éste grupo por lo que debemos hacer incapié en la representatividad de esta cifra (Gráfica 4).

Se observa también que la mayoría de las punciones lumbares

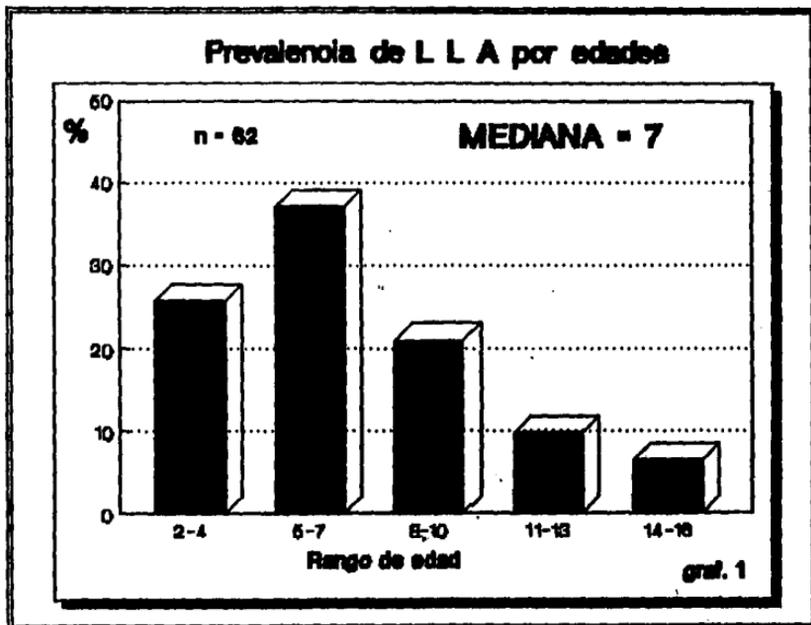
realizadas a los pacientes son de vigilancia o mantenimiento (Gráfica 5).

Estos pacientes presentan antecedentes de infiltración a Sistema Nervioso Central en un bajo porcentaje. Es importante hacer notar que estos pacientes, no presentaron en el momento de la determinación de Beta-2 Microglobulina, niveles superiores a los 1,800 microgramos/l, independientemente de que presentaran o no infiltración actual (Gráficas 8 y 9).

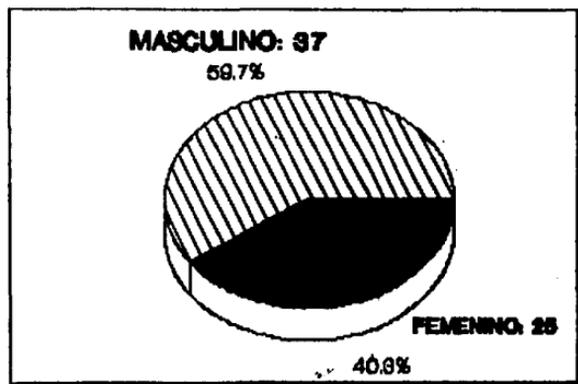
Así mismo, en la correlación citológica encontramos que solo el 17.7% del total de pacientes estudiados presentaban blastos (Gráfica 7).

En lo que respecta a la prevalencia de infiltración a nivel de Sistema Nervioso Central, se encontró que casi la cuarta parte de la población estudiada la presentaba, demostrado esto por la presencia en mayor proporción de blastos y solo una pequeña proporción sustentada por síntomas, caracterizados por crisis convulsivas y cefalea. Solo 2 pacientes de esta población presentaron simultáneamente sintomatología y presencia de blastos en Líquido Cefalorraquídeo (Gráfica 8).

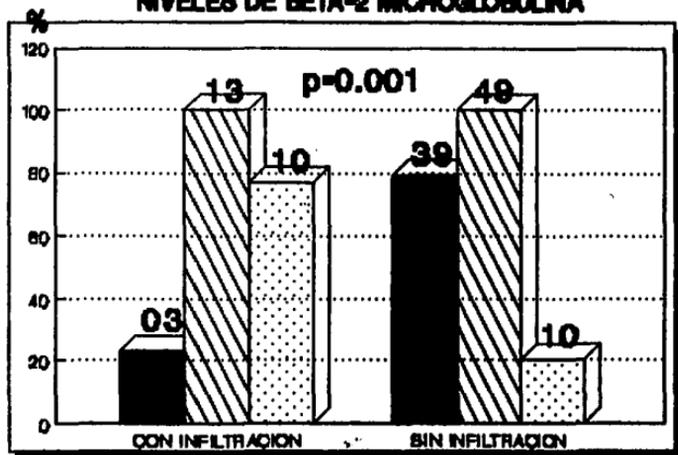
Finalmente basados en la relación encontrada entre la positividad blástica y niveles de Beta-2 Microglobulina, la mayoría de la población en estudio presentaron blastos en Líquido Cefalorraquídeo y niveles de Beta-2 Microglobulina mayores a 1,800 microgramos/l (Gráfica 10).



Prevalencia L L A por sexo
n=62



graf.2

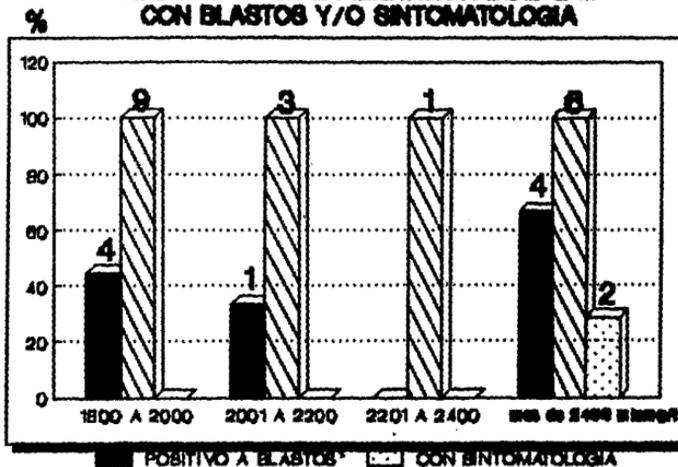
RELACION ENTRE INFILTRACION A S.N.C Y NIVELES DE BETA-2 MICROGLOBULINA**n=62**

■ < 1800 microg/l

□ > 1800 microg/l

graf.03

ASOCIACION DE LA ELEVACION DE B-2 M CON BLASTOS Y/O SINTOMATOLOGIA

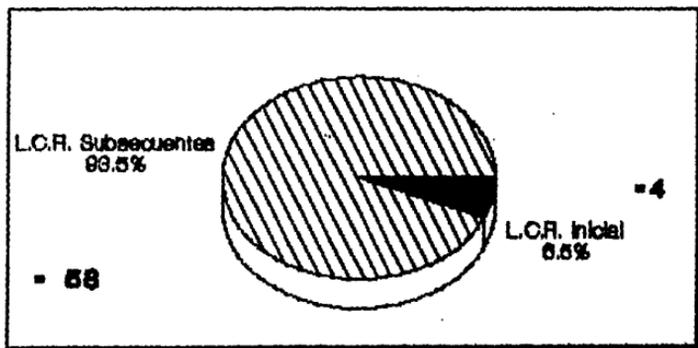


n=20

CONCENTRACION B-2 M

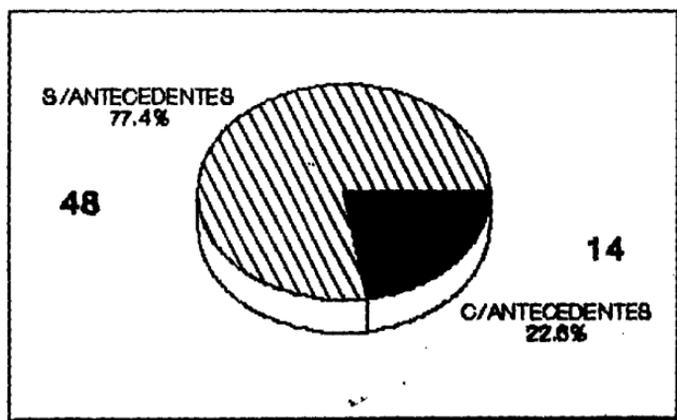
graf A

RELACION ENTRE TOMAS INICIALES Y SUBSECUENTES DE L.C.R.



n=62

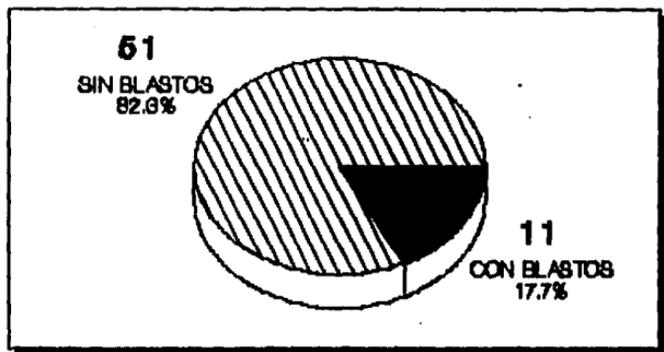
graf.5

ANTECEDENTES DE INFILTRACION A S.N.C.

n = 62

graf.6

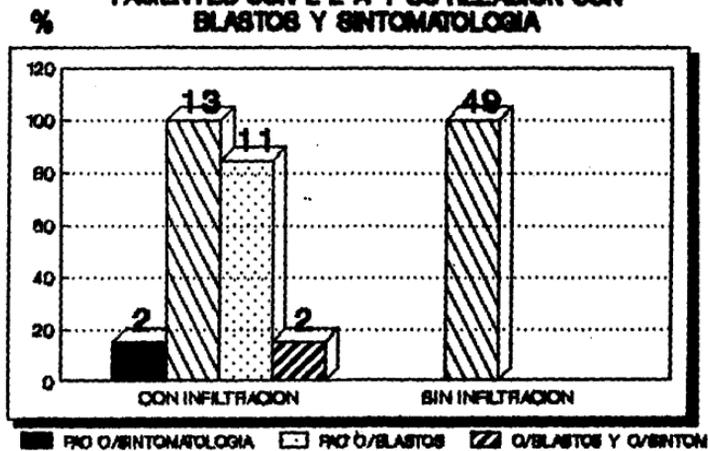
ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CORRELACION CITOLOGICA

n = 62

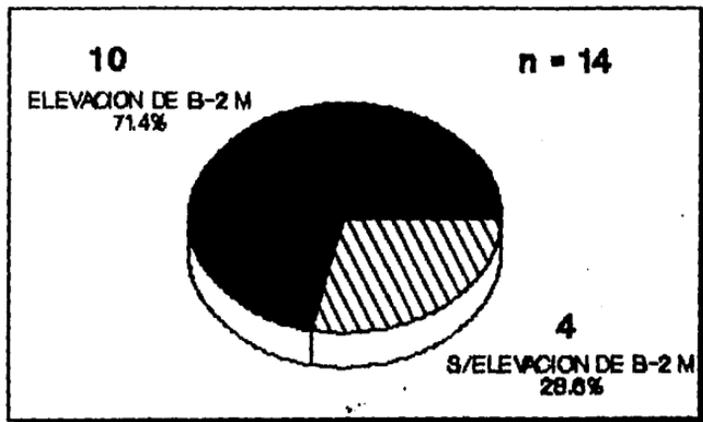
graf.7

PREVALENCIA DE INFILTRACION A S.N.C. EN
 PACIENTES CON L. L. A Y SU RELACION CON
 BLASTOS Y SINTOMATOLOGIA



n = 62

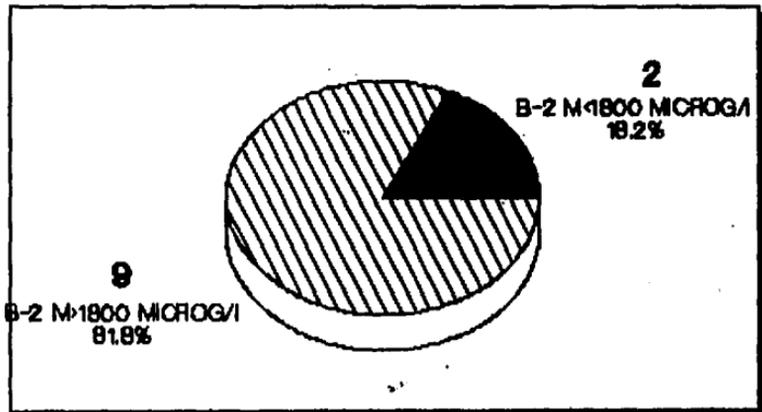
graf.8

**ASOCIACION DE B-2 M EN PACIENTES CON
ANTECEDENTE DE INFILTRACION A S.N.C.**

graf.9

CORRELACION ENTRE PRESENCIA DE BLASTOS Y NIVELES DE B-2 M

n=11 Total de Pacientes o/blastos



graf.10

DISCUSION.

El presente trabajo es seleccionado por la importancia de tener un método diagnóstico auxiliar en la infiltración a Sistema Nervioso Central, ya que hasta la fecha solo se realiza dicho diagnóstico por medio de la clínica y/o el método de citocentrifugación y visualización de blastos.

Como sabemos, la Beta-2 Microglobulina forma parte intrínseca del sistema HLA clase I, por lo que se encuentra íntimamente relacionada con células nucleadas, es por eso que una infiltración de estas células al Sistema Nervioso Central será detectada en Líquido Cefalorraquídeo por acumulación de las mismas, de ahí la importancia de la determinación de los niveles de la Beta-2 Microglobulina como auxiliar diagnóstico.

En la literatura se han propuesto varios límites de referencia para considerar al paciente en ese momento con infiltración a Sistema Nervioso Central, por lo que en el presente trabajo se manejaron diferentes rangos en los niveles de Beta-2 Microglobulina, concluyendo que el nivel más representativo corresponde a cifras superiores a 2,400 microgramos/l. La determinación de esta proteína fue realizada por metodología de ELISA, siendo esta altamente sensible, en comparación con el método de citocentrifugación que hasta el momento es utilizado.

De esta manera pudimos observar que al relacionar todos los pacientes que presentaron blastos en Líquido Cefalorraquídeo,

con sus respectivos niveles de Beta-2 Microglobulina, el mayor porcentaje se encontró a niveles superiores de 1,800 microgramos/l (80 %).

Sin embargo, es importante recordar que los niveles de Beta-2 Microglobulina presentan elevación secundaria a tratamiento con quimioterapia intratecal y a la radioterapia, según información reportada en la literatura, lo cual explicaría la elevación de la Beta-2 Microglobulina en nuestros pacientes sin diagnóstico clínico o citológico de infiltración a Sistema Nervioso Central. En estos casos se debieran vigilar estrechamente mediante estudios clínicos y del líquido cefalorraquídeo para detectar en forma temprana la infiltración a Sistema Nervioso Central y correlacionarle posteriormente con la elevación previa de la misma.

CONCLUSION.

1.- La determinación de la Beta-2 Microglobulina es de utilidad como auxiliar diagnóstico de infiltración a Sistema Nervioso Central en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda.

2.- Es concluyente el hecho de que todos los pacientes con infiltración a Sistema Nervioso Central presentaron cifras de Beta-2 Microglobulina por arriba de 1,800 microgramos/l. en un alto porcentaje, aunque niveles mayores o iguales a 2,400 microgramos/l se asocian más frecuentemente a infiltración y son más representativos en este trabajo.

3.- Se debe aumentar el tamaño de la muestra para que se obtengan resultados más representativos.

4.- Se debe vigilar la evolución de pacientes con elevación de Beta-2 Microglobulina en Líquido Ceforraquídeo, mediante examen clínico y estudio del mismo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Cooper E.H, Plesner. Beta-2 Microglobulina Review:Its Relevance in Clinical Oncology. MED PEDIATR ONCOL. 1980; vol.8 (3) : 323-334.
- 2.- Jeffery G.M, Frampton C.M, Legge H.M. Cerebrospinal Fluid Beta-2 Microglobulina Levels in Meningeal Involvement by Malignancy . PATHOLOGY. 1990; vol. 22 (1): 20-23.
- 3.- Berggard B, Bjork L, Cigán R. Beta -2 Microglobulin . SCAN J CLIN LAB INVEST . 1980; vol. 40 (1) : 13-43.
- 4.- Bernard A.M, Vyskocil A, Lauwrys R.R. Determination of Beta-2 Microglobulin in Human Urine and Serum by Latex Immunoassay. CLIN CHEM . 1981; vol. 27 (6) : 832-837.
- 5.- Forman D.T. Beta-2 Microglobulina . En: Kaplan L.A. and Pesce A.J. QUIMICA CLINICA . Ed. Médica Panamericana . 1990: 24-28.
- 6.- Hansen P. B, Kjeldsen , Dalhoff. Cerebrospinal Fluid Beta-2 Microglobulin in Adults Patients with Acute Leukemia or Lymphoma: a Useful Marker in Early Diagnosis and

Monitoring of CNS Involvement. ACTA NEUROL SCAND. 1992;
vol.85 (3) : 224-227.

7.- Farfán J. M. Trastornos de la Serie Blanca. En: Palacios
Treviño J.L. INTRODUCCION A LA PEDIATRIA. Ed. Méndez
Oteo - Méndez Cervantes. 4a. Ed. 1990: 557-570.

8.- Behrman R.E, Vaughan V.C. Leuemias Agudas. Behrman
R.E, Vaughan V.C.T. TRATADO DE HEMATOLOGIA
PEDIATRICA. Ed. Interamericana. 1989: 390-420.

9.- Rowley J.D. Chromosomal Abnormalities in Childhood
Tumors. En: Nathan D.G. Oski F.A. HEMATOLOGY OF
INFANCY AND CHILHOOD. Ed. Philadelphia, WB Saunders.
1987: 1479-1496.