

---

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

# Importância de dosagem de beta 2 microglobulina em líquidos pleurais

## Importance of beta 2 microglobulin dosage in pleural effusions

CARLOS LEONARDO CARVALHO PESSÔA<sup>1</sup>, CYRO TEIXEIRA DA SILVA JUNIOR<sup>2</sup>,  
NICOLAU PEDRO MONTEIRO<sup>3</sup>

Universidade Federal Fluminense – Hospital Universitário Antônio Pedro  
Niterói, Rio de Janeiro, Brasil

---

<sup>1</sup> Mestre em Pneumologia pela Universidade Federal Fluminense, Professor adjunto da disciplina de Pneumologia da Universidade Iguazu e Professor da disciplina de Pneumologia aplicada a Fisioterapia das Faculdades Integradas Bennett.

<sup>2</sup> Doutor em Pneumologia pela Universidade Federal Fluminense e Professor adjunto da disciplina de Pneumologia da Universidade Federal Fluminense.

<sup>3</sup> Doutor em Pneumologia pela Universidade Federal de São Paulo e Professor adjunto da disciplina de Pneumologia da Universidade Federal Fluminense

**Recebido para publicação: 02.01.18**

**Aceite para publicação: 02.05.10**

### RESUMO

A beta 2 microglobulina é uma proteína encontrada em todas as membranas de células nucleadas, particularmente os linfócitos.

Procurou-se determinar a importância da dosagem de beta 2 microglobulina no diagnóstico diferencial da síndrome de derrame pleural; definir a importância de dosagem da beta 2 microglobulina na investigação de síndromas de derrames pleurais consequentes a tuberculose pleural. Determinar, estatisticamente, o limiar crítico discriminativo com eficiência máxima da beta 2 microglobulina pleural, em derrames pleurais tuberculosos.

Realizou-se um estudo prospectivo com base na dosagem de beta 2 microglobulina, pelo método da quimioluminescência, em 42 líquidos pleurais de pacientes entre 14 e 88 anos de idade, entre Março de 1998 e Março de 1999, do Ambulatório de Pneumologia da Universidade Federal Fluminense.

Trinta e nove líquidos pleurais foram avaliados e a casuística composta por 21 (54%) indivíduos do sexo masculino e 18 (46%) do sexo feminino. Vinte (51%) casos de tuberculose pleural, 5 (13%) derrames pleurais malignos, 4 (10%) embolias pulmonares, 4 (10%) derrames par apneumónicos, 2 (5%) empiemas, 1 (3%) caso de lúpus eritematoso sistémico e 3 (8%) transudatos.

A dosagem pleural de beta 2 microglobulina é útil como auxiliar ao diagnóstico diferencial de derrames pleurais visto apresentar-se em níveis elevados em derrames pleurais com riqueza linfocitária. A utilidade de dosagem da beta 2 microglobulina para o diagnóstico de derrames pleurais de origem tuberculosa também foi comprovada. O limiar crítico discriminativo em derrames pleurais por tuberculose foi de 3 923,0 ng/ml com eficiência de 69,23%.

REV PORT PNEUMOL 2002; VIII (3):

**Palavras-chave:** Beta 2 microglobulina; derrame pleural; tuberculose pleural.

#### ABSTRACT

Beta 2 microglobulin is a protein found on all nucleated cell membranes, particularly in lymphocytes.

The aims of this study was to determine the importance of the beta 2 microglobulin dosage for differential diagnosis of the pleural effusion syndrome; define the most efficient cutoff and the importance of this dosage for the investigation of pleural effusion syndrome caused by pleural tuberculosis.

An prospective study was accomplished through dosages of beta 2 microglobulin (chemiluminescence method) to 42 pleural effusions from patients between 14 and 88 years of age, between March 1998 and March 1999, at the Pleurology Ambulatory of Federal Fluminense University.

Thirty-nine pleural effusions were evaluated and the sample was then composed of 21 males (54%) and 18 females (46%). Twenty (51%) cases of pleural tuberculosis, 5 (13%) malignant effusions, 4 (10%) pulmonary infarction, 4 (10%) parapneumonic effusions, 2 (5%) empyemas, 1 (3%) case of systemic lupus erythematosus and 3 (8%) transudates.

Beta 2 microglobulin dosage in pleural effusions is helpful as an auxiliary tool as far as differential diagnosis of pleural effusions once it presents itself in high levels in pleural effusions rich in lymphocytes. There was also proof of the utility of beta 2 microglobulin dosage for pleural effusion diagnosis originated from tuberculosis. The discriminatory cutoff in pleural effusions caused by tuberculosis was of 3 923,0 ng/ml with an accuracy of 69,23%.

REV PORT PNEUMOL 2002; VIII (3):

**Key-words:** Beta 2 microglobulin; pleural effusions; pleural tuberculosis.

#### INTRODUÇÃO

A beta 2 microglobulina é uma proteína de 11800 daltons, encontrada principalmente nas superfícies de linfócitos, sendo actualmente sua sequência de 100 aminoácidos completamente conhecida. Foi isolada e caracterizada, pela primeira vez, na urina humana em 1968<sup>1</sup>. Trata-se da mais pequena das unidades do complexo *major* de histocompatibilidade.

A síntese da proteína ocorre nos linfócitos, nas células malignas e noutras células e suspeita-se que a biossíntese e secreção da substância guarde relação com a actividade das células em questão. Não há grande variação da concentração de beta 2 microglobulina no soro de homens entre 22 e 40 anos e a excreção da mesma varia de 31,5 a 88,7 µg por dia<sup>2</sup>.

Como consequência de seu baixo peso molecular, 95% da beta 2 microglobulina livre é rapidamente eliminada por filtração glomerular, sendo reabsorvida por células dos túbulos proximais renais por endocitose para posteriormente ser degradada em aminoácidos<sup>3</sup>.

Investigou-se os níveis sorológicos de beta 2 microglobulina em indivíduos normais, entre 17 e 76 anos. As dosagens de beta 2 microglobulina foram efectuadas através da técnica de radioimunoensaio, detectando-se valores de beta 2 microglobulina que variavam entre 0,9 e 3,0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ .

Concentrações elevadas de beta 2 microglobulina no soro de pacientes com filtração glomerular normal pode ser interpretada como consequência de um aumento de produção ou libertação da mesma, contudo, em razão dos inúmeros factores que podem afectar as suas concentrações, os seus níveis no soro não têm grande valor diagnóstico. Mais promissor talvez seja a dosagem dessa substância em líquidos orgânicos como: sinovial, cerebrospinal e pleural, visto que mudanças nas concentrações nestes líquidos podem reflectir efeitos inflamatórios e talvez neoplásicos nestes locais<sup>5</sup>.

O estudo em questão objectivou determinar a importância de dosagem da beta 2 microglobulina no diagnóstico diferencial da síndrome de derrame pleural; definir a importância da dosagem de beta 2 microglobulina na investigação de síndromas de derrames pleurais consequentes a tuberculose pleural e determinar, estatisticamente, o limiar crítico discriminativo com eficiência máxima da beta 2 microglobulina pleural em portadores de tuberculose pleural.

## MATERIAL E MÉTODOS

Os exames foram realizados no laboratório do Hospital Universitário Antônio Pedro. No soro realizaram-se exames bioquímicos: dosagem de glicose, desidrogenase láctica e proteínas totais e albumina. No líquido pleural doseou-se glicose, desidrogenase láctica, proteínas totais, albumina, adenosina desaminase (ADA), pelo método de Giusti e Galanti e antígeno carcinoembrionário (CEA), pelo método de ELISA.

Realizaram-se exames de Microbiologia com pesquisa de bacilos álcool ácido resistentes, realizado pela técnica de Kinyoun em líquido pleural citocentrifugado, com 5 000 U de heparina/10 mL de material. Cultura de Micobactérias em meio sólido de Loewenstein e Jensen. Material heparinizado (5 000 U/10 mL de líquido pleural). Exame directo para fungos com KOH a 20%. Cultura para fungos em meios de Sabouraud e selectivo para fungos. Coloração pelo método de Gram; cultura em meios convencionais para bactérias gram positivas e gram negativas; antibiograma com discos contendo antibióticos seleccionados e concentrações específicas.

Leucometria total e diferencial (coloração com corante de Wright, após colheita em frascos contendo EDTA).

Citopatologia: células neoplásicas (coloração pela técnica de Papanicolau, após fixação em álcool do material sedimentado após macrocentrifugação; colheita em frascos contendo 5 000 U de heparina/10 mL de material); células mesoteliais (coloração pela técnica de Papanicolau; anticoagulante: heparina).

Fragmentos de biópsia pleural biopsados com técnica convencional utilizando-se agulha tipo Cope com exame histopatológico convencional, após fixação em formol a 20% e coloração pela hematoxilina-eosina.

Os soros avaliados eram sempre não hemolisados para que não se obtivessem resultados falsos. Todas as dosagens foram efectuadas pelo mesmo técnico no laboratório, orientado por um bioquímico supervisor. Quando os exames não podiam ser realizados imediatamente, o soro e/ou os líquidos pleurais, protegidos da luz, eram mantidos em refrigerador a 4,0° C, no máximo por 48 horas.

A distinção entre derrames pleurais transudativos e exsudativos foi efectuada através da aplicação do critério de Light<sup>6</sup>.

Os derrames foram considerados neoplásicos quando se detectou a presença de células de origem maligna na citologia ou evidências do seu tipo histológico à biópsia pleural.

O diagnóstico de tuberculose pleural foi considerado quando se observou a pesquisa de bacilos álcool ácido resistentes ou a cultura para o *Mycobacterium tuberculosis* positiva. A demonstração de granuloma caseoso de células epitelióides à biópsia pleural também foi considerada diagnóstica, assim como a evidenciação de níveis de adenosina desaminase acima de 40 U/L, quando o quadro clínico do paciente e as

demais análises laboratoriais eram compatíveis com a patologia e o tratamento específico para a mesma obtinha sucesso, com conseqüente cura.

Derrames eram considerados como conseqüentes a tromboembolismo pulmonar quando presentes em portadores de quadros clínicos, radiológicos, laboratoriais e cintilográficos, compatíveis com a patologia em questão associados a exames negativos quanto as demais patologias investigadas.

O derrame pleural por lúpus eritematoso sistêmico foi obtido de paciente com quadro clínico e laboratorial compatível com a doença e evidência de células LE na análise do líquido.

Foram considerados empiemas aqueles derrames que acompanhavam quadros de pneumonias, com aspecto purulento ou não, com glicose abaixo de 30 mg% e com a evidência do microrganismo causador do mesmo, à cultura. Quanto aos derrames parapneumônicos que, como o próprio nome evidencia, ocorrem também conseqüentes ao estabelecimento de pneumonias, são em geral, menores que os empiemas, não possuem aspecto purulento e têm características bioquímicas contrárias às supra-citadas para os empiemas.

Na dosagem de beta 2 microglobulina utilizou-se de um ensaio imunométrico enzimático quimioluminescente de fase sólida para dosagem de beta 2 microglobulina nos líquidos pleurais.

Quanto aos métodos estatísticos: tabelas de contingência 2x2; teste do qui-quadrado, sem correção de Yates<sup>7</sup>; características da beta 2 microglobulina em derrames pleurais, em relação à sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e eficiência diagnóstica<sup>8,9</sup>.

Três pacientes foram retirados do estudo, por terem obtido o diagnóstico de insuficiência renal crônica.

## RESULTADOS

Os 39 derrames pleurais restantes foram avaliados e a casuística passou a ser constituída por 21 indivíduos do sexo masculino (54%) e 18 do sexo feminino (46%), com idades variando de 14 a 88 anos (média: 46,2).

Três (8%) dos derrames eram transudativos e 36 (92%) exsudativos.

Na Tabela I, vê-se a divisão do grupo de acordo com os diagnósticos, com 20 (51%) casos de tuberculose pleural, 5 (13%) adenocarcinomas, 4 (10%) derrames conseqüentes a tromboembolismo pulmonar, 4 (10%) derrames parapneumônicos, 2 (5%) empiemas, 1 (3%) caso de lúpus eritematoso sistêmico e 3 (8%) transudatos.

**TABELA I**  
Etiologias dos Derrames Pleurais Comprovadas pelo Pleurograma, Quadro Clínico e Imagem

Diagnóstico	n
Transudatos	3 (8%)
Exsudatos	36 (92,%)
Tuberculose	20 (51%)
Adenocarcinoma	5 (13%)
Tromboembolismo pulmonar	4 (10%)
Parapneumônico	4 (10%)
Empiema	2 (5%)
Lúpus Eritematoso Sistêmico	1 (3%)

Fonte: Ambulatório de Pesquisa em Pleurologia da UFF (1998-1999)

Avaliou-se limiares de reactividade na casuística de pacientes portadores de adenocarcinoma, com intuito de se determinar um limiar crítico discriminativo que pudesse auxiliar no diagnóstico de tal doença, contudo, como mostra a Tabela II, nenhum dos valores estipulados demonstrou-se útil nesse sentido.

**TABELA II**  
Características Diagnósticas de Beta 2 Microglobulina ( $\beta_2M$ ) em Líquidos Pleurais para Adenocarcinoma.  
Método: Quimioluminescência

Limiar de Reactividade $\beta_2M$ – ng/mL	S%	E%	A%
> 2,86	20	2,9	5,1
> 3009,0	60	38	41,02
> 3154,0	40	30	38,46
> 3640,55	25	47	43
> 3923,0	0	58	51,8

Fonte: Ambulatório de Pesquisa em Pleurologia da UFF (1998-1999)

Na Tabela III observa-se uma selecção de limiares discriminativos com resultados mais expressivos de sensibilidade, especificidade e grau de confiança.

A Tabela IV mostra os parâmetros diagnósticos do teste de beta 2 microglobulina para tuberculose pleural. Considerando-se a especificidade e o grau de confiança como itens mais importantes a serem considerados, estimou-se como limiar crítico discriminativo o valor >3 923,0 ng/mL, obtendo-se sensibilidade de 55%, especificidade de 84,21%, valor preditivo positivo de 78,57%, valor preditivo negativo de 64% e grau de confiança de 69,23% ( $\chi^2 = 6,51$  e  $p < 0,05$ ).

**TABELA III**  
Seleção de Limiares de Reactividade Efectuados na Casuística em Relação a Beta 2 microglobulina ( $\beta_2M$ ) para Tuberculose. Método: Quimioluminescência

Limiar de Reactividade $\beta_2M$ – ng/mL	S%	E%	A%
> 2295,0	100	47,36	74,35
> 3154,0	80	63,15	71,79
> 3640,55	65	68,42	66,66
> 3878,0	60	78,54	69,23
> <b>3923,0</b>	<b>55</b>	<b>84,21</b>	<b>69,23</b>
> 4305,0	45	89,47	66,66

Fonte: Ambulatório de Pesquisa em Pleurologia da UFF (1998-1999)

**TABELA IV**  
Parâmetros do Estudo da Beta 2 Microglobulina Pleural pelo Método Quimioluminescência

Parâmetros	Índices (%)
Sensibilidade	55
Especificidade	84,21
Valor Preditivo Positivo	78,57
Valor Preditivo Negativo	64
Grau de confiança	69,23

Fonte: Ambulatório de Pesquisa em Pleurologia da UFF (1998-1999)

Em relação a adenosina desaminase, que foi dosada em 38 pacientes, verifica-se que esta é um excelente método auxiliar ao diagnóstico de tuberculose pleural, obtendo-se sensibilidade de 75%, especificidade de 94%, valor preditivo positivo de 97,75%, valor preditivo negativo de 77,27% e grau de confiança de 84,21%, em se efectuando limiar discriminativo em 40 U/L.

## DISCUSSÃO

Não se sabe até os dias actuais a função da beta 2 microglobulina. O facto de estar presente, em grande número, nas superfícies de linfócitos, não determina que a mesma tenha alguma participação no processo de interacção celular<sup>10</sup>. O seu papel, especificamente nos derrames pleurais, também permanece desconhecido. Sabe-se, no entanto, que os níveis da proteína se elevam de 4 a 7 vezes nos soros de pacientes portadores de insuficiência renal crónica<sup>11</sup> e por esta razão descartaram-se os pacientes portadores de insuficiência renal do estudo, efectuando-se análises estatísticas em casuística composta pelos 39 pacientes restantes.

Quanto às dosagens de adenosina desaminase, os resultados obtidos com o limiar de reactividade 40 UI, para tuberculose pleural, foram similares aos descritos (com o mesmo limiar) em outras oportunidades<sup>12</sup>, justificando-se tal elevação pelo facto de haver maior actividade desta enzima na patologia em questão. Outro estudo<sup>13</sup> demonstrou resultados um pouco diversos mas ainda satisfatórios. Assim, a dosagem de adenosina desaminase em líquidos pleurais traduz-se em bom método auxiliar ao diagnóstico de tuberculose pleural.

Não houve possibilidade de se traçar um paralelo, avaliando-se os limiares de reactividade realizados na casuística com os efectuados em trabalhos anteriores, visto que nestes os métodos usados para dosagem de beta 2 microglobulina foram, em geral, a imunodifusão radial e radioimunoensaio, ou seja, diferentes do utilizado no presente estudo, que foi o método de quimioluminescência. Optou-se por tal método, em virtude de não se terem obtido as explicações definitivas a respeito da função da beta 2 microglobulina através dos outros métodos anteriormente aplicados e não haver dados na literatura a respeito de dosagens de beta 2 microglobulina através da quimioluminescência.

Em estudos anteriores comprovou-se a utilidade da dosagem de beta 2 microglobulina nos soros<sup>14</sup> e nos derrames pleurais<sup>15</sup>, como auxiliar ao diagnóstico de enfermidades malignas, contudo neste estudo a avaliação de limiares de reactividade efectuada na pequena amostra de pacientes com neoplasias (exclusivamente do tipo adenocarcinoma) não se mostraram eficientes neste sentido<sup>16,17,18</sup>. Importante ressaltar porém que a maior importância de dosagem de beta 2 microglobulina em doenças malignas se dá no grupo das enfermidades linfoproliferativas<sup>19</sup>.

A beta 2 microglobulina foi observada em diversos fluidos biológicos, onde a concentração da proteína era, em geral, inferior à verificada no plasma, excepto se houvesse alguma enfermidade local, que determinaria elevações em tal concentração, conseqüente à produção local da substância<sup>11,20</sup>.

Detectaram-se altas concentrações de beta 2 microglobulina, assim como as relações das suas dosagens no líquido pleural e no soro, encontravam-se consistentemente elevadas na artrite reumatóide e de maneira menos importante, mas ainda significativamente, nos casos de tuberculose. Justificou-se tal facto pela riqueza linfocitária que caracteriza os derrames pleurais conseqüentes a estas patologias<sup>17,21</sup>. No estudo actual não se efectuaram dosagens serológicas de beta 2 microglobulina.

Em relação às dosagens de beta 2 microglobulina, no presente estudo elegeu-se como mais eficiente o limiar de reactividade de valor  $>3\ 923,0$  ng/ml em conseqüência de este, quando comparado aos demais limiares efectuados, demonstrar-se com sensibilidade razoável (55%) e alta especificidade (84,21%), o que resultou em um grau de confiança próxima a 70% (69,23%) e, assim, caracterizar a dosagem de beta 2 microglobulina pleural como um método auxiliar ao diagnóstico de tuberculose pleural. Outro limiar crítico discriminativo realizado no valor de  $4\ 305,0$  ng/ml, apresentou resultados semelhantes ao supracitado, contudo, apesar de se obter através dele uma leve melhora de especificidade (89,47%), houve uma queda de sensibilidade (45%) e de grau de confiança (66,66%), tornando-o assim menos eficiente como auxiliar na distinção dos derrames pleurais por tuberculose.

## CONCLUSÕES

É importante a dosagem de beta 2 microglobulina no líquido pleural para o diagnóstico diferencial da síndrome de derrame pleural. Comprovou-se a utilidade de dosagem da beta 2 microglobulina como método auxiliar ao diagnóstico de tuberculose pleural. O limiar crítico discriminativo da beta 2 microglobulina pleural para tuberculose pleural, através do método de quimioluminescência, foi de 3 923,0 ng/mL, com eficiência de 69,2%.

## AGRADECIMENTOS

À Doutora Roberta Suarez Pessôa pela colaboração na elaboração de Figuras e Gráficos computadorizados.  
Ao Doutor Paulo Albuquerque da Costa pelo auxílio em relação aos recursos de informática durante a tese.

### Correspondência:

Carlos Leonardo Carvalho Pessôa  
Av. Rui Barbosa 562 – Casa 2  
São Francisco – Niterói – Rio de Janeiro  
Brasil – CEP: 24.360-440.  
E-MAIL: clpessoa@gbl.com.br

## BIBLIOGRAFIA

1. BERGGÅRD I, BEARN AG. Isolation and Properties of a Low Molecular Weight Beta-2-Gobulin Occuring in Human Biological Fluids. *The Journal of Biological Chemistry* 1968 Aug; 243 (15): 4095-4103.
2. KAWAI T, KIN K. Diurnal Variation of Serum Beta-2-Microglobulin in Normal Subjects. *Correspondence* 1975; Vol. 293, n.17: p. 879.
3. EVRIN PE, WIBELL L. The Serum Levels and Urinary Excretion of Beta-2-Microglobulin in Apparently Healthy Subjects. *The Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation* 1972 Feb; 29 (1): 69-74.
4. EVRIN PE, WIBELL L, KARLSSON FA. Beta-2-Microglobulin in Clinical Medicine. *The Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation* 1980; 40 (154): 27-37.
5. FRANKLIN EC. Beta-2-Microglobulin – Small Molecule – Big Role? *The New England Journal of Medicine* 1975 Dec; 293 (24): 1254-1255.
6. LIGHT RW, MACGREGOR I, LUCHSINGER PC, BALL WCJR. Pleural Effusions: The Diagnostic Separation of Transudates and Exudates. *Ann Inter Med* 1972; 77: 507-513.
7. SPIEGEL MR. *Schaum's Outline of Theory and Problems of Statistics*. 2<sup>nd</sup> Ed. New York: Mc Graw-Hill Inc, 1961; 643.
8. GRINER PF, MAYEWSKI RJ, MUSHLIN AI, GREENLAND P. Selection and Interpretation of Diagnostic Tests and Procedures. *Ann Inter Med* 1981; 94: 453-600.
9. ARMITAGE P, BERRY G. *Statistical Methods in Medical Research*. 3<sup>rd</sup> Ed. London: Blackwell Science Ltd 1994; 620p.
10. REVILLARD JP, VINCENT C. La Beta-2-Microglobulin. *La nouvelle Presse Médicale* 1976 Nov; 5 (40): 2707-2712.
11. KARLSSON FA, GROTH T, SEGE K, WIBELL L, PETERSON PA. Turnover in Humans of Beta 2 Microglobulin: The Constant Chain of HLA-Antigens. *Eur J Clin Invest* 1980; 10 (4)12: 293-300.
12. PETERSON T, RISK A, NYBERG P, NORDSTROM D. Similar Pleural Fluid Findings in Pleuropulmonary Tularemia and Tuberculous Pleurisy. *Chest* 1996 Feb; 109: 572-575.
13. SILVA JR CT, ALENCAR RA, BERALDO RCF, MONTEIRO EA, CALDAS LA, VERBICÁRIO LP. Adenosina Desaminase: Casuística do Ambulatório de Pleurologia do Hospital Universitário Antônio Pedro, Niterói, Rio de Janeiro. *Jornal de Pneumologia* 1998 Out; 24 (Suplemento 1): S145.
14. KLEISBAUER JP, ROUX F, POIRIER R, BISSET JP, SAUVAN R, RAZZOUK H. Beta-2-Microglobuline et Tuberculose Pulmonaire. *Pathologie Biologie* 1978; 26 (6): 390-391.
15. MILANO G, KREBS BP, DUPLAY H, LALANNE CM. Use of Tumor Markers as a Supplement to Cytology in Diagnosis of Malignant Effusions. *Clinical Chemistry* 1980; 26 (11): 1632.

16. VLADUTIU AO, ADLER RH, BRASON FW. Differential Diagnosis of Pleural Effusions – Clinical Usefulness of Cell Marker Quantitation. *Chest* 1981 Mar; 79: 297-301.
17. RISKÅ H, PETERSSON T, FROSETH B, KLOCKARS M. Beta 2 Microglobulina in Pleural Effusions. *Acta Med Scand* 1982; 211 (1-2): 45-50.
18. MARTINEZ-VEA A, GATELL JM, SEGURA F, HEIMAN C, ELENA M, BALLESTA AM, RIBAS MUNDO M. Diagnostic Value of Tumoral Markers in Serous Effusions. *Cancer*, n.9, p.1783-1788, Nov 1982.
19. CASSUTO JP, KREBS BP, JOYNER MV, VIOT G, DUJARDIN P, AUDOLY P, MASSEYEFF R. Beta-2-Microglobulin in Lymphoproliferative Disorders with Special Reference to Gammopathies. *Pathologie Biologie* 1978 Sep; 26 (6): 345-347.
20. PAVESI F, LOTZNIKER M, CREMASCHI P, MARBELLO L, ACQUISTAPACE L, MORATTI R. Detection of Malignant Pleural Effusions by Tumor Marker Evaluation. *European Journal of Cancer & Clinical Oncology* 1988; 24 (6): 1005-1011.
21. SODERBOM T, NYBERG P, PETERSSON T, KLOCKAR SM, RISKÅ H. Pleural Fluid Beta 2 Microglobulin and Angiotensin-Converting Enzyme Concentrations in Rheumatoid Arthritis and Tuberculosis. *Respiration* 1996; 63 (5): 272-276.