

GRZEGORZ MAZUR¹, TOMASZ WRÓBEL¹, EWA SOWIŃSKA¹, MAŁGORZATA BILIŃSKA²,
EWA ZAGOCKA¹, KAZIMIERZ KULICZKOWSKI¹

Stężenie β_2 -mikroglobuliny w płynie mózgowo-rdzeniowym w ostrej białaczce limfoblastycznej i nieziarniczym chłoniaku złośliwym o wysokim stopniu złośliwości

Concentration of β_2 -Microglobulin in Cerebrospinal Fluid in Acute Lymphoblastic Leukemia and in High Grade non-Hodgkin's Lymphoma

¹ Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku AM we Wrocławiu

² Katedra i Klinika Neurologii AM we Wrocławiu

Streszczenie

Wprowadzenie. β_2 -mikroglobulina (β_2 M), 100-aminokwasowy polipeptyd, występuje w organizmie człowieka w postaci związanej i wolnej. W wielu chorobach oznaczanie stężenia wolnych monomerów β_2 M w płynach ustrojowych ma znaczenie diagnostyczne i prognostyczne.

Cel pracy. Ocena stężenia β_2 M w płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych na ALL CNS(+), NHL-HG CNS(+) i ALL CNS(–), NHL-HG CNS(–). Porównano także stężenia β_2 M w płynie mózgowo-rdzeniowym w ALL CNS(–) i NHL-HG CNS(–) oraz ALL CNS(+) i NHL-HG CNS(+) ze stężeniami β_2 M w nienowotworowych schorzeniach układu nerwowego.

Materiał i metody. Badaniem objęto 22 pacjentów chorych na ALL i NHL-HG. Grupę porównawczą stanowiło 17 pacjentów z nienowotworowymi schorzeniami neurologicznymi. Płyn mózgowo-rdzeniowy został pobrany metodą punkcji lędźwiowej. β_2 M została oznaczona metodą immunonefelometryczną.

Wyniki. Średnie stężenie β_2 M w płynie mózgowo-rdzeniowym w nowotworach układu krwiotwórczego z infiltracją o.u.n. (ALL CNS(+) i NHL-HG CNS(+)) było podwyższone, w porównaniu ze średnim stężeniem β_2 M w płynie mózgowo-rdzeniowym w tych chorobach bez zajęcia o.u.n.: ALL CNS(–), NHL-HG CNS(–) i schorzeniach neurologicznych. Nie stwierdzono istotnych różnic w średnich stężeniach β_2 M w płynie mózgowo-rdzeniowym w ALL CNS(–) w porównaniu z NHL-HG CNS(–) oraz w średnich stężeniach β_2 M w płynie mózgowo-rdzeniowym między nowotworowymi chorobami układu krwiotwórczego bez zajęcia o.u.n.: ALL CNS(–) i NHL-HG CNS(–) a nieonkologicznymi schorzeniami neurologicznymi (Adv Clin Exp Med 2005, 14, 1, 63–68).

Słowa kluczowe: β_2 -mikroglobulina, płyn mózgowo-rdzeniowy, nieziarniczy chłoniak złośliwy, ostra białaczka limfoblastyczna.

Abstract

Introduction. β_2 -microglobulin (β_2 M) is 100-amino-acid polipeptide, presenting in human body as a membranous and a shed forms. In many diseases a measurement of β_2 M free monomers in constitutional fluids has a diagnostic and a prognostic significance.

Objectives. Aim of our study is to estimate β_2 M concentrations in cerebrospinal fluid (CSF) in patients with ALL CNS(+), NHL-HG CNS(+) and in patients with ALL CNS(–), NHL-HG CNS(–). We have also compare β_2 M CSF-levels in ALL CNS(+), NHL-HG CNS(+) and ALL CNS(–), NHL-HG CNS(–) with β_2 M CSF-levels in non-oncological neurological diseases.

Material and Methods. We examined 22 patients with ALL and NHL-HG diagnosis and 17 patients with non-oncological neurological disorders as a compared group. CSF was taken during a lumbar biopsy. β_2 M was measured by immunonephelometry method.

Results. β_2 M CSF concentration in ALL CNS(+) and NHL-HG CNS(+) is higher, than in ALL CNS(–), NHL-HG CNS(–) and in non-oncological neurological disorders. We have revealed no differences between β_2 M CSF concentrations in ALL CNS(–) and NHL-HG CNS(–) and between β_2 M CSF-levels in ALL CNS(–), NHL-HG CNS(–) and in non-oncological neurological disorders (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 1, 63–68).

Key words: β_2 -microglobulin, cerebrospinal fluid, non-Hodgkin's lymphoma, acute lymphoblastic leukemia.

β_2 -mikroglobulina (β_2 M), produkt genu zlokalizowanego na chromosomie 15, jest drobnocząsteczkowym białkiem o ujemnym ładunku elektrycznym, zbudowanym z pojedynczego łańcucha polipeptydowego, składającego się ze 100 aminokwasów, połączonych mostkiem dwusiarczkowym, między dwoma resztami cysteinowymi w pozycjach 25 i 81 [1]. Wyróżnia się dwie frakcje β_2 M:

1) związaną – białko błonowe, obecne na powierzchni komórek jądrzastych: monocytów, makrofagów i limfocytów jako łańcuch lekki antygenów zgodności tkankowej HLA klasy I (HLA-A, HLA-B, HLA-C), połączony niekowalencyjnie z łańcuchem ciężkim,

2) niezwiązaną (*shed* β_2 M) – wolne monomery wykrywane w małych stężeniach w płynach ustrojowych (surowicy krwi, płynie mózgowo-rdzeniowym), wydzielinach gruczołowych (ślinie, mleku matki) i moczu [2, 3].

W organizmie człowieka 95% β_2 M występuje w postaci niezwiązanej. Wolne monomery powstają w procesie tzw. zrzucania (*shedding*), polegającego na dysocjacji obu łańcuchów cząsteczki HLA. Łańcuch ciężki cząsteczki HLA pozostaje nadal związany z błoną komórkową, łańcuch lekki natomiast przechodzi do płynu pozakomórkowego [2].

Literatura medyczna donosi o przydatności oznaczania stężenia wolnej frakcji β_2 M w surowicy w diagnostyce chorób nerek, zaburzeń odporności (AIDS), chorób o podłożu zapalnym i różnych typach nowotworów. Oznaczanie stężenia β_2 M w różnych fazach choroby (początek, remisja, progresja) ma ponadto duże znaczenie kliniczne, może być bowiem wskaźnikiem aktywności choroby [4–9].

W chorobach nowotworowych układu krwiotwórczego, takich jak: szpiczak mnogi, niezróżnicowany chłoniak złośliwy, przewlekła białaczka limfocytarna, stężenie β_2 M w surowicy, oceniane w chwili rozpoznania choroby, jest uważane za jeden z głównych czynników prognostycznych [10–12]. Stężenie β_2 M w surowicy jest wprost proporcjonalne do liczby komórek transformowanych nowotworowo [13]. Oznaczenie stężenia β_2 M w chwili orzeczenia remisji lub progresji choroby może służyć do monitorowania leczenia i weryfikacji skuteczności zastosowanej terapii [2].

Udowodniono także, że β_2 M, oznaczana

w płynie mózgowo-rdzeniowym (p.m.-r.) jest mało swoistym, lecz stosunkowo czułym markerem w monitorowaniu przebiegu i leczenia niektórych schorzeń neurologicznych, przebiegających z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego (o.u.n.) [14, 15]. Istnieją natomiast jedynie pojedyncze doniesienia o stężeniu β_2 M w p.m.-r. w nowotworach układu krwiotwórczego [1]. W związku z tym autorzy pracy podjęli próbę oceny stężenia β_2 M w p.m.-r. u pacjentów chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną i niezróżnicowanego chłoniaka złośliwego o wysokim stopniu złośliwości z zajęciem o.u.n. (ALL CNS(+) – *acute lymphoblastic leukemia with central nervous system infiltration*, NHL-HG CNS(+) – *high grade non-Hodgkin's lymphoma with central nervous system infiltration*) i bez nacieczenia ośrodkowego układu nerwowego (ALL CNS(–) – *acute lymphoblastic leukemia without central nervous system infiltration*, NHL-HG CNS(–) – *high grade non-Hodgkin's lymphoma without CNS involvement*). Porównano także stężenia β_2 M w p.m.-r. w ALL CNS(–) i NHL-HG CNS(–) oraz ALL CNS(+) i NHL-HG CNS(+) ze stężeniami β_2 M w nienowotworowych schorzeniach układu nerwowego.

Materiał i metody

Do badań zakwalifikowano 22 pacjentów (17 mężczyzn, 5 kobiet) zdiagnozowanych i leczonych w Klinice Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku AM we Wrocławiu w latach 1995–2001, chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną – ALL (13 pacjentów: ALL CNS(–) – 11 pacjentów, ALL CNS(+) – 2 pacjentów) i niezróżnicowanego chłoniaka złośliwego o wysokim stopniu złośliwości – NHL-HG (9 pacjentów: NHL-HG CNS(–) – 7 pacjentów, NHL-HG CNS(+) – 2 pacjentów). Wiek chorych: 16–61 lat (mediana wieku 26,5 lat). Grupę porównawczą stanowiło 17 pacjentów (13 mężczyzn i 4 kobiety) w odpowiednio dobranym wieku, leczonych w Klinice Neurologii AM we Wrocławiu. Byli to chorzy z objawami uszkodzenia ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, u których wykluczono nowotworowe i/lub immunologiczne podłoże schorzeń. Dane pacjentów zestawiono w tabelach 1 i 2.

Płyn mózgowo-rdzeniowy został pobrany me-

Tabela 1. Chorzy na ostrą białaczkę limfoblastyczną – ALL CNS(+)/CNS(–) i nieziarniczego chłoniaka złośliwego o wysokim stopniu złośliwości – NHL-HG CNS(–)/CNS(+) zakwalifikowani do badania (n = 22)

Table 1. Patients with acute lymphoblastic leukemia – ALL CNS(+)/CNS(–) and high grade non-Hodgkin's lymphoma – NHL-HG CNS(–)/CNS(+) included into analysis (n = 22)

Wiek – lata (Age – years)	Płeć (Sex)	Rozpoznanie (Diagnosis)
25	M	ALL-T, cCD3 ⁺ sCD3 ⁺ CD4 ⁺ CD5 ⁺ CD7 ⁺ CD8 ⁺ CD10 ⁺ CD13 ⁺ CD15 ⁺ CD19 ⁺ CD34 ⁺ CD38 ⁺ CD56 ⁺ HLA-DR ⁺ , FAB-L2
44	M	ALL-B common CD10 ⁺ HLA-DR ⁺ CD19 ⁺
16	K	ALL-B common CD10 ⁺ CD19 ⁺ CD22 ⁺ HLA-DR ⁺ , FAB-L1
55	M	NHL-T obwodowy T-komórkowy immunoblastyczny, EMA ⁺ LLA ⁺ CD20 ⁺ CD45RO ⁺ , IVB
21	M	ALL-B, FAB-L1
37	M	NHL-B limfoblastyczny, CD10 ⁺ , IVB,
58	M	NHL-B limfoblastyczny, CD20 ⁺ CD45RO ⁺ , IVB
18	M	NHL-T NHL-T obwodowy T-komórkowy immunoblastyczny, CD10 ⁺ CD15 ⁺ CD20 ⁺ CD30 ⁺ CD45RO ⁺ , IVB
27	M	NHL-B immunoblastyczny, IVB
23	M	ALL-T, FAB-L2
24	M	ALL-B common CD10 ⁺
20	M	NHL-T z dużych komórek T, anaplastyczny, Alk1 ⁺ CD3 ⁺ CD15 ⁺ CD30 ⁺ CD45RO ⁺ , IVA
18	M	ALL-B common CD10 ⁺ CD19 ⁺ CD38 ⁺ HLA-DR ⁺ , FAB-L1/L2
25	M	ALL-T CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD7 ⁺ CD8 ⁺ CD19 ⁺ cCD20 ⁺ sCD22 ⁺ CD23 ⁺ CD56 ⁺ CD71 ⁺
42	K	ALL-T CNS(+) CD4 ⁺ CD5 ⁺ CD10 ⁺ CD19 ⁺ cCD38 ⁺ HLA-DR ⁺ , FAB-L2
28	K	NHL-B anaplastyczny, EMA ⁺ CD3 ⁺ CD15 ⁺ CD19 ⁺ CD20 ⁺ CD30 ⁺ IVB
24	M	AML/ALL (białaczka dwuliniowa) sCD3 ⁺ CD4 ⁺ CD5 ⁺ CD7 ⁺ CD8 ⁺ CD13 ⁺ CD15 ⁺ CD19 ⁺ CD33 ⁺ CD38 ⁺ HLA-DR ⁺
29	M	ALL-T (Ph ⁺) CD3 ⁺ CD5 ⁺ CD7 ⁺ CD38 ⁺ , FAB-L2
61	K	ALL-B, FAB-L1
54	K	NHL- B z dużych komórek B, CNS(+), CD10 ⁺ CD19 ⁺ CD20 ⁺ CD79b ⁺ , IVB
31	M	ALL-B CNS(+) common CD10 ⁺ CD19 ⁺ HLA-DR ⁺ cdt(+)
26	M	NHL-B Burkitt CNS(+), CD3 ⁺ CD20 ⁺ CD79 ⁺ Tdt-Ki-67 ⁺ , IVB

M – mężczyzna, K – kobieta. ALL-B – ostra białaczka limfoblastyczna B-komórkowa, ALL-T – ostra białaczka limfoblastyczna T-komórkowa, NHL-T – nieziarniczy chłoniak złośliwy T-komórkowy, NHL-B – nieziarniczy chłoniak złośliwy B-komórkowy, AML/ALL (*bilinearis leukemia*) – ostra białaczka mieloblastyczna/ostra białaczka limfoblastyczna (białaczka dwuliniowa), CNS(+) – nacieczenie ośrodkowego układu nerwowego.

M – man, K – women, ALL-B – acute B-cell lymphoblastic leukemia, ALL-T – acute T-cell lymphoblastic leukemia, NHL-T – T-cell non-Hodgkin's lymphoma, NHL-B – B-cell non-Hodgkin's lymphoma, AML/ALL (*bilinearis leukemia*) – acute myeloblastic/acute lymphoblastic leukemia, CNS(+) – central nervous system infiltration.

tołą punkcji lędźwiowej podczas wykonywania rutynowych badań diagnostycznych i profilaktycznych zmian w ośrodkowym układzie nerwowym, po uprzedniej pisemnej zgodzie pacjenta. β_2 M została oznaczona metodą immunonefelometryczną z użyciem testu N-Latex β_2 -Microglobulin (DADE Behring, USA).

Wyniki

Wśród pacjentów z rozpoznaną ALL CNS(–) (n = 11) średnie stężenie β_2 M w p.m.-r. było prawidłowe i wynosiło $1,05 \pm 0,57$ mg/l, a u chorych na NHL-HG CNS(–) (n = 7) $1,15 \pm 0,31$ mg/ml. U 4 pacjentów z nacieczeniem o.u.n. w przebiegu choroby podstawowej – (ALL CNS(+), NHL-HG CNS(+)) – średnie stężenie β_2 M w p.m.-r. było istotnie statystycznie podwyższone w porównaniu

do grupy porównawczej (p < 0,05) i wynosiło $1,81 \pm 0,5$ mg/l.

W grupie porównawczej pacjentów leczonych neurologicznie (n = 17) średnie stężenie β_2 M w p.m.-r. wynosiło $1,14 \pm 0,49$ mg/ml. Wyniki analizy przedstawiono na rycinie 1.

Średnie stężenie β_2 M w p.m.-r. w nowotworowych chorobach układu krwiotwórczego z infiltracją o.u.n.: ALL CNS(+) i NHL-HG CNS(+), było podwyższone w porównaniu ze średnim stężeniem β_2 M w p.m.-r. w tych chorobach bez zajęcia o.u.n.: ALL CNS(–), NHL-HG CNS(–) i schorzeniach neurologicznych.

Nie wykazano istotnych różnic między: 1) średnim stężeniem β_2 M w p.m.-r. w ostrej białaczce limfoblastycznej bez nacieczenia ośrodkowego układu nerwowego i w nieziarnicznym chłoniaku złośliwym o wysokim stopniu złośliwości bez zajęcia o.u.n. oraz między 2) średnim stężeniem

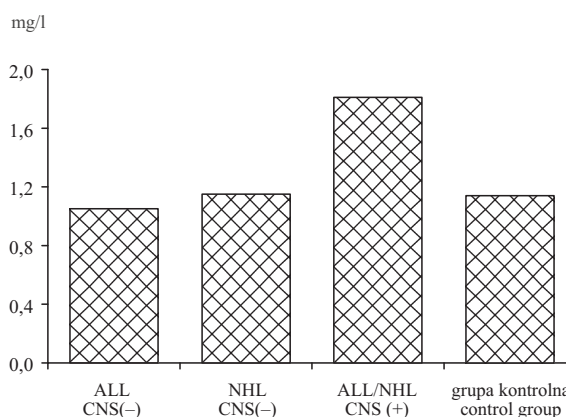
Tabela 2. Pacjenci z nienowotworowymi chorobami neurologicznymi (n = 17)**Table 2.** Patients with non-oncological neurological diseases (n = 17)

Nr (No)	Rozpoznanie (Diagnosis)
1	Zespół korzeniowy lędźwiowo-krzyżowy (Lumbosacral radiculitis)
2	Porażenie obwodowe nerwu VII (N. VII peripheral paresis)
3	Stan po operacji krwiaka mózgu (Brain haematoma operation)
4	Dystonia neurovegetatywna (Dystonia neurovegetativa)
5	Naczynioruchowy ból głowy (Vascular headache)
6	Polineuropatia (Polyneuropathy)
7	Naczynioruchowy ból głowy (Vascular headache)
8	Polineuropatia (Polyneuropathy)
9	Tężyczka (Fetany)
10	Udar niedokrwienny mózgu (Ischaemic stroke)
11	Udar niedokrwienny mózgu (Ischaemic stroke)
12	Zespół pozapiramidowy (Extrapyramidal syndrome)
13	Udar niedokrwienny mózgu (Ischaemic stroke)
14	Neurastenia (Neurasthemia)
15	Wodogłowie normotensyjne (Normotensive hydrocephalus)
16	Udar naczyniowy rdzenia (Spinal vascular stroke)
17	Zespół pozapiramidowy (Extrapyramidal syndrome)

β_2 M w p.m.-r. w nowotworowych chorobach układu krwiotwórczego bez zajęcia o.u.n.: ALL CNS(-) i NHL-HG CNS(-) i w nieonkologicznych schorzeniach neurologicznych.

Omówienie

Obecność komórek nowotworowych w płynie mózgowo-rdzeniowym świadczy o rozwoju pierwotnych nowotworów w ośrodkowym układzie nerwowym lub o przełamaniu bariery krew-mózg przez komórki nowotworowe innych narządów, w tym z układu krwiotwórczego, takich jak: białaczka i nieziarnicze chłoniaki złośliwe. Jednocześnie z pojawieniem się komórek nowotworowych w p.m.-r. radykalnie zmieniają się proporcje między jego białkowymi i immunologicznymi składnikami, takimi jak: albuminy, immunoglobuliny

**Ryc. 1.** Średnie stężenia β_2 M (mg/l) w p.m.-r. w analizowanych grupach pacjentów**Fig. 1.** Mean concentration of β_2 M (mg/l) in CSF in analyzed groups of patients

IgG i IgM, Il-6, fibronektyna, β_2 -mikroglobulina [16]. Duże stężenia tych składników w p.m.-r. potwierdzają rozpoznanie białaczki i nieziarniczego chłoniaka złośliwego z zajęciem o.u.n. [17–19].

Jeffrey et al. [20] oraz Twinstara et al. [21] wykazali, że stężenie β_2 M w p.m.-r. jest bardziej podwyższone u pacjentów chorych na nowotwory krwi z zajęciem o.u.n. niż u pacjentów z nowotworami krwi bez nacieczenia tego układu. Na podstawie przeprowadzonych badań Hansen et al. [22] wysunęli śmiałą teorię, że stężenie β_2 M może być czułym i użytecznym markerem w rozpoznawaniu nacieków białaczkowych i chłoniakowych o.u.n. Cytowani autorzy wykazali, że przed rozpoczęciem dokanałowego podawania cytostatyków u chorych na ostrą białaczkę lub nieziarniczego chłoniaka złośliwego z zajęciem o.u.n. występują wyższe stężenia β_2 M w p.m.-r. niż u pacjentów, u których nie stwierdzono infiltracji o.u.n.

Podobnie jak wyniki Hansena et al. [22] badania Pagano et al. [23] wykazały prawidłowe stężenia β_2 M w p.m.-r. u chorych na nieziarniczego chłoniaka złośliwego bez naciekania o.u.n. i w populacji ludzi zdrowych. Przeprowadzone przez autorów artykułu badanie potwierdziło obserwacje Jeffreya, Twinstara, Hansena i Pagano, że podwyższone stężenie β_2 M w p.m.-r. może wskazywać na zajęcie przez białaczkę lub chłoniaka o.u.n., a stężenie prawidłowe może wykluczać nacieczenie o.u.n. przez proces nowotworowy.

Oznaczanie stężenia β_2 -mikroglobuliny w p.m.-r. jest nie tylko przydatne w rozpoznawaniu bądź wykluczaniu pierwotnych nowotworów o.u.n. lub przerzutów innych nowotworów do o.u.n., ale wydaje się pomocne w diagnostyce i monitorowaniu różnych nienowotworowych chorób układu nerwowego [15, 24]. Dane z piśmiennictwa wskazują

ją, że w schorzeniach neurologicznych o podłożu zapalno-immunologicznym średnie stężenia β_2 M w p.m.-r. są podwyższone. Zaobserwowano to między innymi w przebiegu encefalopatii w zakażeniu wirusem HIV-1 [25–27], w zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych o różnej etiologii [28], w neuroboreliozie [14], stwardnieniu rozsianym oraz zapaleniu wielokorzeniowo-nerwowym (zespół Guillaina-Barré’go) [29]. Badania Mavligit et al. [19] wykazały ponadto, że średnie stężenie β_2 M w p.m.-r. jest znacznie wyższe w ostrej białaczce i niezziarnicznym chłoniaku złośliwym bez zajęcia o.u.n. niż np. w wirusowym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych. W badanej grupie pacjentów ze schorzeniami neurologicznymi w żadnym przypadku nie stwierdzono zapalno-immunologicznego tła choroby, a stężenia β_2 M w p.m.-r. u tych chorych były prawidłowe. Wyniki badań wskazują na brak różnic w stężeniu β_2 M w p.m.-r. między grupą pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego bez nacieczenia o.u.n. i grupą pacjentów z neurologicznymi schorzeniami o podłożu nieonkologicznym.

Oznaczenie stężenia β_2 M w p.m.-r. wydaje się użyteczne w rozpoznawaniu i monitorowaniu białaczek i chłoniaków, rozwijających się w o.u.n.

[30]. Na podstawie przedstawionych w pracy wyników można stwierdzić, że oznaczanie stężenia β_2 M w p.m.-r. może być pomocne w wykrywaniu i różnicowaniu białaczek i chłoniaków CNS(+) i CNS(–), ale nie jest wystarczające do postawienia ostatecznego rozpoznania. Prawidłowe rozpoznanie białaczki lub chłoniaka CNS(+) czy CNS(–) powinno opierać się w pierwszej kolejności na badaniu cytologicznym i immunohistochemicznym p.m.-r. [31]. Potwierdzają to badania płynu mózgowo-rdzeniowego pacjentów NHL CNS(+). Wykazały, że badania immunohistochemiczne antygenów powierzchniowych komórek nowotworowych, obecnych w p.m.-r., mają znacznie większą wartość diagnostyczną i kliniczną niż oznaczanie humoralnych markerów aktywności nowotworowej, w tym β_2 M w p.m.-r. [32]. Co prawda, ostatnio wykazano istnienie korelacji między obrazem cytologicznym p.m.-r. a stężeniem β_2 -glukuronidazy u pacjentów z guzami litymi i między cytologią p.m.-r. i stężeniem β_2 -mikroglobuliny w chorobach nowotworowych krwi [33]. Są to jednak na razie pojedyncze doniesienia, które w przyszłości zostaną poddane dokładniejszej analizie.

Piśmiennictwo

- [1] **Wiela-Hojeńska A, Hurkacz M:** Znaczenie beta₂-mikroglobuliny w diagnostyce i terapii. *Post Hig Med Dośw* 1998, 52, 507–514.
- [2] **Cylwik B, Szmitkowski M:** Przydatność diagnostyczna beta₂-mikroglobuliny w praktyce klinicznej. *Pol Merk Lek* 1997, 2, 224–227.
- [3] **Musialik-Pupek D:** Przydatność kliniczna oznaczania beta₂-mikroglobuliny. *Pol Tyg Lek* 1988, 43, 300–303.
- [4] **Chrzanowski W, Kasprzak B:** Kliniczne znaczenie wydalania beta₂-mikroglobuliny z moczem u chorych na przewlekłe kłębkowe zapalenie nerek. *Pol Tyg Lek* 1992, 47, 674–675.
- [5] **Rogowska-Szadkowska D, Borzuchowska A, Prokopowicz D, Chodyncka B, Rogowski F, Kramarz P:** “Markery prognostyczne” w surowicy czynnych i biernych narkomanów zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV). *Pol Arch Med Wewn* 1995, 93, 469–474.
- [6] **Radkowski M, Laskus T, Kopicz-Kamińska E, Mian M, Babiuch L, Ślusarczyk J:** Prospektywne badania subpopulacji limfocytów T4 i T8 oraz beta₂-mikroglobuliny u osób zakażonych HIV. *Pol Arch Med Wewn* 1991, 86, 247–253.
- [7] **Tomasiewicz K, Łyczak A, Rzeszowska G, Baran E, Jagiełło-Wójtowicz E:** Beta mikroglobulina u chorych na mononukleozę zakaźną. *Przegl Epidemiol* 1995, 49, 301–303.
- [8] **Evrin PE, Wibell L:** Serum beta₂-mikroglobulin in various disorders. *Clin Chim Acta* 1973, 43, 183–186.
- [9] **Forman D:** Serum beta₂-mikroglobulin as an indicator of neoplasia. *J Clin Immunoassay* 1983, 6, 229–231.
- [10] **Bataille R, Durie B, Grenier J:** Serum beta₂-mikroglobulin and survival duration in multiple myeloma reliable marker for staging. *Br J Haematol* 1983, 55, 439–447.
- [11] **Simonsson B, Wibell I, Nilsson K:** Beta₂-mikroglobulin in chronic lymphocytic leukemia. *Scand J Haematol* 1980, 24, 174–180.
- [12] **Kraj M, Maj S, Poglód R, Rostkowska J:** Ocena przydatności klinicznej oznaczania stężenia beta₂-mikroglobuliny w surowicy krwi chorych na szpiczaka plazmocytoowego. *Acta Hematol Pol* 1989, 20, 140–151.
- [13] **Alexanian R, Batlogie B, Fritsche H:** Beta₂-mikroglobulin in multiple myeloma. *Am J Hematol* 1985, 20, 345–351.
- [14] **Kawai M, Hirohata S:** Cerebrospinal fluid beta₂-mikroglobulin in neuro-Behcet’s syndrome. *J Neurol Sci* 2000, 179, (S1-2), 132–139.
- [15] **Takahashi S, Oki J, Moriyama T, Asana A, Inyaku F, Okuno A:** Beta₂-mikroglobulin and ferritin in cerebrospinal fluid for evaluation of patients with meningitis of different etiologies. *Brain Dev* 1999, 21, 192–199.
- [16] **Ernerudh J, Olsson T, Berlin G, Von-Schenck H:** Cerebrospinal fluid immunoglobulins and beta₂-mikroglobulin in lymphoproliferative and other neoplastic diseases of central nervous system. *Arch Neurol* 1987, 44, 915–920.

- [17] **Koskiniemi M:** Malignancy markers in the cerebrospinal fluid. *Eur J Pediatr* 1988, 148, 3–8.
- [18] **Koch TR, Lichtenfeld KM, Wiernik PH:** Detection of central nervous system metastases with cerebrospinal fluid beta₂-microglobulin. *Cancer* 1983, 52, 101–104.
- [19] **Mavlight GM, Stuckey SE, Cabanillas FF, Keating MJ, Tourtellotte WW, Schold SC, Freireich EJ:** Diagnosis of leukemia or lymphoma in the central nervous system by beta₂-microglobulin determination. *N Engl J Med* 1980, 303, 718–722.
- [20] **Jeffery GM, Frampton CM, Legge HM, Hart DN:** Cerebrospinal fluid beta₂-microglobulin levels in meningeal involvement by malignancy. *Pathology* 1990, 22, 20–23.
- [21] **Twijnstra A, Van Zanten AP, Nooyen WJ, Hart AA, Ongerboer de Visser BW:** Cerebrospinal fluid beta₂-microglobulin: a study in controls and patients with metastatic and non-metastatic neurological diseases. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986, 22, 387–391.
- [22] **Hansen PB, Kjeldsen L, Dalhoff K, Olesen B:** Cerebrospinal fluid beta₂-microglobulin in adult patients with acute leukemia or lymphoma: a useful marker in early diagnosis and monitoring of CNS involvement. *Acta Neurol Scand* 1992, 85, 224–227.
- [23] **Pagano L, Marra R, Storti S, De Stefano V, Bizzi B:** Cerebrospinal fluid beta₂-microglobulin level as marker of central nervous system involvement in lymphoma. *Haematologia* 1986, 19, 121–125.
- [24] **Brew BJ, Bhalla RB, Fleisher M, Paul M, Khan A, Schwartz MK, Price RW:** Cerebrospinal fluid beta₂-microglobulin in patients infected with human immunodeficiency virus. *Neurology* 1989, 39, 830–834.
- [25] **Brew BJ, Dunbar N, Pemberton L, Kaldor J:** Predictive markers of AIDS dementia complex: CD4 cell count and cerebrospinal fluid concentrations of beta₂-microglobulin and neopterin. *J Infect Dis* 1996, 174, 294–298.
- [26] **Meillet D, Belec L, Celton N, Gervais A, Reboul J, Gentilini M, Delattre J, Schuller E:** Intrathecal synthesis of beta₂-microglobulin and lysozyme: differential markers of nervous system involvement in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993, 10, 609–615.
- [27] **McArthur JC, Nance-Sproson TE, Griffin DE, Hoover D, Selnes OA, Miller EN, Margolick JB, Cohen BA, Farzadegan H, Saah A:** The diagnostic utility of elevation in cerebrospinal fluid beta₂-microglobulin in HIV-1 dementia. Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology* 1992, 42, 1707–1712.
- [28] **Garcia-Alix A, Martin-Ancel A, Ramos MT, Salas S, Pellicer A, Cabanas F, Quero J:** Cerebrospinal fluid beta₂-microglobulin in neonates with central nervous system infections. *Eur J Pediatrics* 1995, 154, 309–313.
- [29] **Hallgren R, Terent A, Venge P:** Lactoferrin, lysozyme and beta₂-microglobulin levels in cerebrospinal fluid: differential indices of CNS inflammation. *Inflammation* 1982, 6, 291–304.
- [30] **Imagawa S, Aoki Y, Ninomiya H, Yoda Y, Abe T:** Beta₂-microglobulin concentration in cerebrospinal fluid-monitoring of malignant lymphoma in the central nervous system. *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi* 1985, 48, 1059–1064.
- [31] **Tani E, Costa I, Svedmyr E, Skoog L:** Diagnosis of lymphoma, leukemia and metastatic tumor involvement of the cerebrospinal fluid by cytology and immunocytochemistry. *Diagn Cytopathol* 1995, 12, 14–22.
- [32] **Weller M, Stevens A, Sommer N, Schabet M, Wietholter H:** Humoral CSF parameters in the differential diagnosis of hematologic CNS neoplasia. *Acta Neurol Scand* 1992, 86, 129–133.
- [33] **Van Zanten AP, Twijnstra A, Ongerboer de Visser BW, Van Heerde P, Hart AA, Nooyen WJ:** Cerebrospinal fluid tumour markers in patients treated for meningeal malignancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991, 54, 119–123.

Adres do korespondencji:

Grzegorz Mazur
Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku AM
Wybrzeże L. Pasteura 4
50-367 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 10.02.2004 r.

Po recenzji: 30.03.2004 r.

Zaakceptowano do druku: 29.09.2004 r.

Received: 10.02.2004

Revised: 30.03.2004

Accepted: 29.09.2004