

A REAÇÃO DO ÁCIDO PERIÓDICO DE SCHIFF NO LÍQUIDO CEFALORRAQUIANO DE PACIENTES COM LINFOMA NÃO-HODGKIN E LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

PAS reaction on CSF cells of patients with non-Hodgkin lymphomas and all

ANA MARIA DE SOUZA¹ MARIA DE LOURDES AMUD ALI DOS REIS² IVONETE CANDIDO BARBOSA³ JOÃO BAPTISTA DOS REIS FILHO⁴

A análise dos resultados do estudo da reação do ácido periódico de Schiff (PAS) em 226 amostras de LCR em pacientes com LLA e de 93 amostras de LCR de pacientes com linfomas não-Hodgkin permitiu afirmar que, em casos de infiltração do sistema nervoso, a reação do PAS aumenta a possibilidade de detecção tanto de células blásticas como de células tumorais blastomatosas nos sedimentos das células do LCR. A ocorrência de reação do PAS sempre que positiva, do tipo granular fino, e a presença de reação do PAS positiva com grânulos grosseiros apenas em amostras de LCR de pacientes com linfomas não-Hodgkin, permite utilizar este método como meio auxiliar de diferenciação entre infiltrações leucêmicas e linfomatosas do sistema nervoso.

Unitermos: LCR - Citoquímica - PAS.

Keywords: CSF - Cytochemical - PAS.

Trabalho realizado no Setor de LCR do Depto de Neurologia e Neurocirurgia da Universidade Federal de São Paulo - SP.

- 1 - Professora Doutora de Hematologia Clínica do Depto de Análises Clínicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP.
- 2 - Bióloga, com grau de Mestre do Setor de LCR.
- 3 - Bolsista em Iniciação Científica do CNPq.
- 4 - Professor Adjunto, Pesquisador Categoria 1-A do CNPq e Chefe do Setor.

Endereço para correspondência: Setor de Líquido Cefalorraquiano
Disciplina de Neurologia - Universidade Federal de São Paulo -
Rua Borges Lagoa, 802 - CEP 04038-001 - São Paulo - SP.

Introdução

O estudo morfológico das células do líquido cefalorraquiano (LCR) coradas pelos corantes de Romanowsky, tornou-se, com a experiência alcançada, complemento indispensável ao estudo do LCR, fornecendo informações de interesse diagnóstico e prognóstico (12, 14, 17, 25, 27, 30, 31, 34).

É freqüente o envolvimento do sistema nervoso pelos linfomas linfoblásticos e indiferenciados, bem como pelas leucemias agudas (4, 9, 13, 28, 37). O diagnóstico deste envolvimento é feito fundamentalmente pela demonstração de células tumorais malignas no LCR (7, 10, 18). Os critérios de atipia e malignidade de uma célula no LCR são os mesmos da citologia geral e estão bem estabelecidos (35).

A partir dos anos 60 (1) o sucesso obtido com a terapêutica sistêmica, principalmente da leucemia linfoblástica aguda (LLA), que incluía a profilaxia da neuroleucemia e os estudos que se seguiram demonstrando pior prognóstico para pacientes com neuroleucemia, que obriga a um procedimento

Tabela 1 - Correlação entre os resultados do exame morfológico e da reação PAS das amostras de LCR dos pacientes com LLA.

EXAME MORFOLÓGICO \ REAÇÃO PAS			
	POSITIVA	NEGATIVA	TOTAL
PRESENCIA DE CÉLULA BLÁSTICA	21	2	23 (10,2%)
AUSÊNCIA DE CÉLULA BLÁSTICA	27	176	203 (89,8%)
TOTAL	48 (21,2%)	178 (78,8%)	226 (100,0%)

terapêutico mais agressivo, tornou de suma importância o estudo das células do LCR em pacientes com LLA.

Embora as características morfológicas de uma célula tumoral ou blástica sejam bem definidas, a quimioterapia, hemorragia subaracnóidea e infecções intercorrentes são ocorrências que podem provocar mudanças nas células, transformando células mononucleares em células atípicas semelhantes a blastos, podendo induzir a diagnóstico errôneo de neuroleucemia (4, 8, 16).

Algumas alterações bioquímicas do LCR podem ocorrer nas neuroleucemias, mas nenhuma delas é específica de malignidade (15, 29, 33, 36).

O desenvolvimento de técnicas citoquímicas, nas últimas décadas, contribuiu para o estudo das relações entre estrutura e função celulares. O emprego destas técnicas tornou-se importante para fazer distinção entre proliferações celulares reativas e malignas e entre diferentes patologias (24).

A presença de glicogênio citoplasmático é típica de células tumorais e pode ser evidenciada pela reação do PAS. As células mostram grânulos grosseiros ou finos corados intensamente em vermelho. Desta forma, a reação PAS é de grande valor para a diferenciação entre células suspeitas e malignas, particularmente em casos de metástase no sistema nervoso (21, 22). Sabe-se que a reação do PAS tem como principal aplicação clínica o diagnóstico diferencial das leucemias agudas. Nos pacientes com LLA, na grande maioria dos casos, os linfoblastos do sangue periférico são PAS positivos (2).

O propósito desta pesquisa é o de avaliar a eficácia da reação do ácido periódico de Schiff no diagnóstico e acompanhamento dos pacientes com neuroleucemia e neurolinfomatose.

Material e método

O material deste estudo é constituído por 226 amostras de LCR de 100 pacientes com LLA, e por 93 amostras de LCR

de 50 pacientes com linfoma não-Hodgkin, perfazendo um total de 359 amostras de LCR e 150 pacientes; de 95 pacientes foram colhidas mais de uma amostra. A idade destes pacientes variou de 2 anos a 72 anos, sendo 91 do sexo masculino e 59 do sexo feminino.

Das amostras dos pacientes com LLA, 198 tinham número global de células normal e 28 hipercitose; nas amostras dos pacientes com linfoma, 58 tinham número global de células normal e 35 hipercitose. Nas amostras com hipercitose o número global de células variou de 3,4 por mm³ a 950 por mm³ nas LLA e de 4,0 por mm³ a 850 por mm³ nos linfomas.

Para avaliar a especificidade do PAS foi feito o mesmo estudo citoquímico em um grupo controle composto de 64 amostras de LCR de pacientes com distúrbios neurológicos diversos, que não processo tumoral maligno. Estas amostras tinham contagem global de células normal, e não apresentaram alterações de quaisquer dos parâmetros analisados. A idade destes pacientes variou de 1 ano a 86 anos, sendo 30 do sexo masculino e 34 do sexo feminino.

Todas as amostras foram submetidas ao exame de rotina que inclui: exame físico, contagem global e diferencial das células; exame químico (dosagem das proteínas totais, reações das globulinas, dosagem dos cloretos e da glicose), reações imunobiológicas para sífilis e cisticercose.

Para a citomorfologia e o estudo citoquímico as células foram concentradas pelo método da sedimentação gravitacional facilitada com o auxílio da câmara de Reis; como preconizado, o volume de LCR utilizado, bem como o tempo de sedimentação variou, na dependência do número global de células presente em cada amostra (5). Devido ao fato de as células serem perecíveis, as lâminas com as células sedimentadas foram sempre preparadas e adequadamente coradas no mesmo dia.

Foram feitas sempre duas lâminas: uma para o exame morfológico, cujo sedimento foi corado pelo método panótico (26) e outra para o exame citoquímico, cujo sedimento foi corado pelo PAS, combinada com a coloração de azul de alcian (20).

As amostras de LCR contaminadas com sangue periférico foram excluídas.

Resultados

No grupo controle em apenas 1 amostra foram encontradas células com reação do PAS positiva.

Nas 226 amostras dos pacientes com LLA verificamos a presença de células blásticas no exame citomorfológico de 23 amostras (10,2%) e células positivas para a reação PAS em 48 amostras (21,2%). Estes achados diferem significativamente daqueles do grupo controle.

Considerando os casos positivos, os resultados de 21 amos-

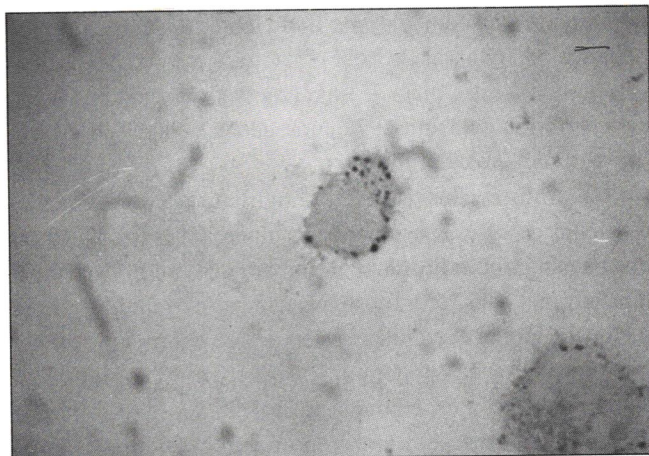


Figura 1 - Célula blástica com reação PAS positiva tipo granular fino (paciente com LLA) - 1.000 X.

tras (43,75%) foram concordantes, ou seja, encontramos células blásticas no exame morfológico e células PAS positivas no exame citoquímico, e de 27 amostras (56,25%) foram discordantes, ou seja, encontramos células PAS positivas no exame citoquímico e ausência de células blásticas no exame morfológico. Somente em 2 amostras (0,9%) o encontro de células blásticas não foi acompanhado do encontro de células PAS positivas (tabela 1).

Em 7 pacientes foi possível fazer um estudo seqüencial das amostras. Em 3 destes pacientes, no primeiro exame, tanto o estudo morfológico como a reação do PAS detectaram células blásticas; no segundo exame, após o paciente ter sido medicado, não mais foram encontradas células blásticas na citomorfologia; porém, no estudo citoquímico, foram encontradas células PAS positivas. Em outros 4 pacientes tanto a citomorfologia como a reação do PAS foram capazes de detectar células blásticas mas não em todas as amostras; em 3 pacientes o achado de células com reação do PAS positiva ocorreu já na primeira amostra de LCR, enquanto que o encontro de células blásticas na citomorfologia ocorreu a partir da segunda amostra.

As células blásticas dos pacientes com LLA apresentaram reação PAS sempre de tipo granular fino (figura 1).

Nas 93 amostras dos pacientes com linfoma verificamos a presença de células tumorais no exame citomorfológico de 36 amostras (38,7%) e células PAS positivas em 48 amostras (51,6%). Entre os casos positivos, os resultados de 33 amostras (35,5%) foram concordantes, ou seja, encontramos células tumorais no exame morfológico e células PAS positivas no exame citoquímico, em 15 amostras encontramos células PAS positivas no exame citoquímico e não foram encontradas células tumorais no exame morfológico. Em 3 amostras o encontro de células blásticas não foi acompanhado do encontro de células PAS positivas (tabela 2).

Analisando os exames seqüenciais do grupo de amostras

Tabela 2 - Correlação entre os resultados do exame morfológico e da reação PAS das amostras de LCR dos pacientes com linfoma não-Hodgkin.

EXAME MORFOLÓGICO \ REAÇÃO PAS			
	POSITIVA	NEGATIVA	TOTAL
PRESENCIA DE CÉLULA TUMORAL	33	3	36 (38,7%)
AUSÊNCIA DE CÉLULA BLÁSTICA	15	42	57 (61,3%)
TOTAL	48 (51,6%)	48 (48,4%)	93 (100,0%)

de pacientes com linfoma verifica-se que as células tumorais são encontradas em maior número de amostras nos sedimentos corados pelo PAS do que nos sedimentos corados pelo método panótico, não havendo a característica de na maioria ter aparecimento precoce ou de continuar presente mesmo após terapêutica intratecal.

Os padrões da reação do PAS, nas células tumorais PAS positivas, foram variáveis. Em 37 amostras (77,1%), a maioria das reações PAS positivas foi do tipo granular fino; 11 amostras (22,9%) mostraram reações em grânulos grosseiros periféricos (figura 2), sendo que estas sempre apresentaram alta porcentagem de células tumorais no exame morfológico.

Discussão

A contagem global e diferencial das células do LCR têm valor inestimável para o diagnóstico, tratamento e prognóstico das enfermidades do sistema nervoso. Encontro de células funcionalmente ativas e proliferantes é de grande importân-

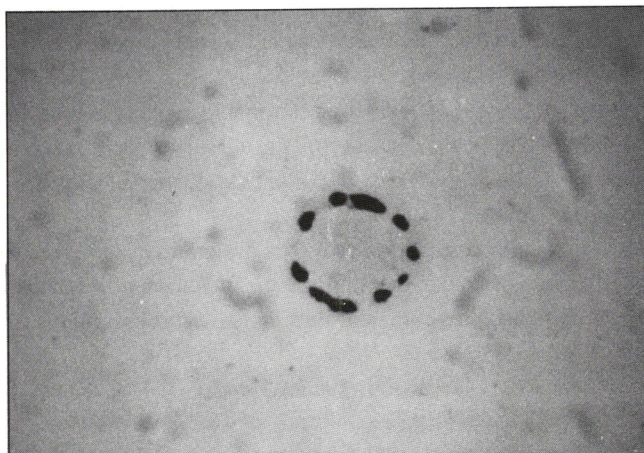


Figura 2 - Célula tumoral do tipo blastomatoso com reação PAS positiva em grânulos grosseiros (paciente com linfoma) - 1.000 X.

cia diagnóstica em reações patológicas das meninges (21).

O estudo da citologia diferencial no LCR de pacientes com LLA é importante para o estadiamento da doença, não só no início do tratamento mas também durante o seu curso, mesmo em remissão hematológica, para surpreender precocemente infiltração leucêmica do sistema nervoso que precede as manifestações clínicas neurológicas (9, 34).

Apesar do uso de tratamento profilático do sistema nervoso, em crianças com LLA, a recidiva ainda ocorre em 5% a 10% dos casos. Na maioria destas crianças, esta recidiva é assintomática, o que vem reforçar a necessidade de estudos citológicos acurados no LCR (19). Disto resulta o interesse de introduzir outras técnicas no estudo da citologia do LCR, direcionando-o na avaliação do valor diagnóstico das mesmas em diferentes enfermidades neurológicas. O emprego de técnicas citoquímicas e imunoquímicas tem sido sugerido para complementar a diferenciação morfológica das células, melhorar o diagnóstico e avaliar o tratamento das doenças do sistema nervoso (22, 37).

Para a citomorfologia e citoquímica do LCR faz-se necessário preparar adequadamente o sedimento celular. O método utilizado foi o da sedimentação gravitacional facilitada com a câmara de Reis; apesar do método da sedimentação gravitacional facilitada proporcionar pequena recuperação de células, em média 20%, ele revela as células dotadas de grande vitalidade, juntamente com as células mais frágeis, esfoliadas há mais tempo. Além disso, a qualidade das preparações obtidas é muito boa e as células são, na sua maioria, bem preservadas (5, 28).

O resultado da citomorfologia nas amostras do grupo controle foi semelhante aos valores normais indicados por *Brandão e Reis-Filho* (6), inclusive em relação à presença ocasional de granulócitos neutrófilos em pequena porcentagem. O estudo citoquímico pela reação do PAS mostrou, neste grupo controle, a presença de células linfocitárias com reação PAS positiva em apenas 3,1% das amostras. Este valor é semelhante ao descrito na literatura (20, 23).

No grupo de pacientes com LLA foram encontradas 48 amostras com células blásticas reveladas pelo exame morfológico e/ou pelo exame citoquímico. Como foi evidenciado pela análise dos resultados, em 27 amostras com reação do PAS positiva o estudo morfológico não mostrou células blásticas. O estudo sequencial realizado em alguns pacientes com LLA mostrou que a reação do PAS positiva precede, por vezes, o achado citomorfológico e pode permanecer presente, outras vezes, mesmo após o desaparecimento das células blásticas no estudo morfológico. Estes achados, aliados à baixa presença de células PAS positivas no grupo controle, sugerem que a presença de células PAS positivas no LCR pode indicar infiltração leucêmica do sistema nervoso.

Pode-se, assim, dizer que a reação do PAS foi mais eficiente no diagnóstico da célula blástica do que o exame morfológico no estudo de sedimento de células do LCR.

As reações PAS positivas neste grupo foram sempre do tipo granular fino (figura 1).

Em 2 amostras o achado de células blásticas ocorreu apenas na citomorfologia; este acontecimento ocasional pode ser explicado provavelmente por distúrbios no metabolismo celular (32).

A literatura, tanto quanto seja de nosso conhecimento, não acusa a presença de estudos quantitativos sobre o valor diagnóstico da citoquímica em pacientes com infiltração leucêmica do sistema nervoso, embora alguns autores recomendem o estudo citoquímico das células do LCR no diagnóstico precoce da recidiva e na avaliação e seguimento da terapêutica (3, 11).

Os resultados obtidos no grupo de pacientes com linfoma atestaram a eficiência da reação PAS na detecção de células tumorais em pacientes com infiltração de células linfomatosas no sistema nervoso. Em 48 amostras de LCR, em que a reação do PAS foi positiva, o estudo do sedimento corado pelo método panótipo permitiu a identificação de células tumorais em apenas 33 amostras; somente em 3 amostras, em que o citomorfológico revelou células tumorais, a reação do PAS foi negativa. Como nas amostras dos pacientes leucêmicos, nas amostras sequenciais de pacientes com linfoma, os achados de células com reação PAS positiva, alternando com citomorfológico negativo para células tumorais, confirma o fato de que as células com reação PAS positivas são realmente demonstrativas de células tumorais do tipo blastomatoso.

A ausência de resposta à reação PAS em alguns casos de linfomas com infiltração do sistema nervoso, demonstrada pela citomorfologia, pode ser justificada da mesma forma que o foi para as células blásticas.

O padrão da reação PAS foi variável no grupo de pacientes com linfoma. A maioria das células apresentou reação PAS positiva do tipo granular fino (figura 1), enquanto que 23% das amostras mostraram reações PAS positivas, em grânulos grosseiros, em forma de blocos, ao redor do núcleo (figura 2).

Considerando que quando positivas, nas amostras de pacientes com LLA, a reação PAS foi sempre do tipo granular fino, pode-se supor que a presença de reação PAS positiva em grânulos grosseiros sugere infiltração por células tumorais de linfoma.

Em relação ao estudo da reação do PAS em amostras de LCR de pacientes com linfomas não-Hodgkin não se encontram muitos dados. Há citação (3) de caso de linfoma linfoblástico cujo LCR apresentou células com reação PAS positiva sob a forma de grandes grânulos que persistiram mesmo após a diminuição significativa da pleocitose.

Conclusões

1 - A reação do PAS fornece adjunto diagnóstico útil ao exame morfológico, aumentando a possibilidade de detecção tanto de células blásticas como de células tumorais do tipo

blastomatoso, nas amostras de LCR de pacientes com leucemia linfoblástica aguda e linfomas, respectivamente.

2 - O padrão "granulações grosseiras" da reação do PAS nas células do LCR só foi observado nos pacientes com infiltrações do sistema nervoso por linfomas não-Hodgkin.

Summary

It was compared, in CSF cells sediment, the results of morphologic examination of cerebrospinal fluid and PAS reaction in samples of patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and non-Hodgkin lymphomas. That research allow as to conclude that PAS reaction increases the possibility of detecting blastic cells and tumoral cells in cases of nervous system infiltrations. In the group of ALL patients, when the PAS reaction was positive, it was found to be allways of a diffuse type with fine granules; in other wise, in the group of patients with non-Hodgkin lymphomas, when the PAS reaction was positive, 23% of the samples were found to be in form of coarse granules surrounding the nucleus. This fact could be used as an auxiliar method of differencial diagnosis between ALL and non-Hodgkin lymphomas.

Referências bibliográficas

- 1 - AUR, J. A. R. et al. - Central nervous system therapy and combination chemotherapy of childhood lymphocytic leukemia. *Blood*, 37:272-81, 1971.
- 2 - BAIN, B. J. - *Blood cells: a practical guide*. Philadelphia, J B Lippincot, 1989.
- 3 - BERLINER, G. B. et al. - Cytochemical study of CSF smears for determination of neuroleukemia. *Ter Arkh.*, 58:71-2, 1986.
- 4 - BIGNER, S. H.; JOHNSTON, W. W. - The cytopathology of cerebrospinal fluid. I Non neoplastic conditions, lymphoma and leukemia. *Acta Cytol.*, 25:335-53, 1981.
- 5 - BRANDÃO, C. A.; REIS-FILHO, J. B. - Contagem diferencial das células do líquido cefalorraquiano pelo método da sedimentação gravitacional facilitada. 1. Proporção de recuperação das células. *Neurobiology*, 46:325-40, 1983.
- 6 - BRANDÃO, C. A.; REIS-FILHO, J. B. - Contagem diferencial das células do líquido cefalorraquiano pelo método da sedimentação gravitacional facilitada. 2. Conceito de normalidade. *Arq Neuropsiquiatr.*, 42:140-5, 1984.
- 7 - BOOGERD, W. et al. - CSF cytology versus immunocytochemistry in meningeal carcinomatosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.*, 51:142-5, 1988.
- 8 - BOROWITZ, M.; BIGNER, S. H.; JOHNSTON, W. W. - Diagnostic problems in the cytologic evaluation of cerebrospinal fluid for lymphoma and leukemia. *Acta Cytol.*, 25:665-74, 1981.
- 9 - FRIGUGLIETTI, D. J. et al. - Neuroleucemias. *Hospital*, 69:745-59, 1965.
- 10 - GLASS, J. P. et al. - Malignant cells in cerebrospinal fluid (CSF): the meaning of a positive CSF cytology. *Neurology*, 29:1369-75, 1979.
- 11 - HELLER, A. - Cytochemische befunde bei sog meningosis leukaemica. *Verb Dtsch Ges Inn Med.*, 77:92-3, 1971.
- 12 - KAFKA, V. - Eigenschaften der zerebrospinal-flussigkeit im ganzen. In: _____ - Die Zerebrospinalflussigkeit. Leipzig, Deuticke, p. 6-172, 1930.
- 13 - KOSKINIEMI, M. - Malignancy markers in the cerebrospinal fluid. *Eur J Pediatr.*, 148:3-8, 1988.
- 14 - LANGE, O. - Sobre as células eosinófilas do líquido cefalorraquidiano. *Rev Neurol Psiquiat S. Paulo*, 1:421-34, 1935.
- 15 - MAVLIGIT, G. M. et al. - Diagnosis of leukemia or lymphoma in the central nervous systems by beta-2-microglobulin determination. *N Engl J Med.*, 303:718-22, 1980.
- 16 - McINTOSH, S.; RITCHEY, A. K. - Diagnostic problems in cerebrospinal fluid of children with lymphoid malignancies. *Am J Pediatr Hematol Oncol.*, 8:28-31, 1986.
- 17 - McMENEMEY, W. H.; CUMINGS, J. N. - The value of the examination of the cerebrospinal fluid in the diagnosis of intracranial tumours. *J Clin Pathol.*, 12:400-11, 1959.
- 18 - NAYLOR, B. - The cytologic diagnosis of cerebrospinal fluid. *Acta Cytol.*, 8:141-9, 1964.
- 19 - ODOM, L. F. et al. - Significance of blasts in low-cell-count cerebrospinal fluid specimens from children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 66:1748-54, 1990.
- 20 - OLISCHER, R. M. - Die PAS-reaktion in der zytodiagnostik des liquor cerebrospinalis. *Psychiatr Neurol Med Psychol.*, 24:716-25, 1972.
- 21 - OLISCHER, R. M. - Liquorzytodiagnostik-möglichkeinsten und grenzen. *Psychiatr Neurol Med Psychol.*, 42:473-8, 1990.
- 22 - PARIENTE, F. - Problemi di citologia e citochimica del liquido cerebrospinale nei tumori del sistema nervoso centrale. *Osped Psichiat.*, 36:401-12, 1968.
- 23 - PARIENTE, F.; SCALA, A. - Tecniche moderna per lo studio citológico e citochimico del liquido cefalorachidiano. *Osped Psichiat.*, 35:287-304, 1967.
- 24 - QUAGLINO, D.; PASQUALE, A. - Conventional cytochemistry, immunocytochemistry and their relationship to other cytobiological techniques in the clinical study of haematological diseases. *Haematologica*, 73:143-52, 1988.
- 25 - RAVAUT, P.; BOULIN, R. - La cytologie du liquide céphalo-rachidien des syfilitiques: étudiée par l'imprégnation vitale. *Presse Med.*, 2:881-4, 1928.
- 26 - REIS, J. B.; BEI, A.; REIS-FILHO, J. B. - Líquido cefalorraquiano. São Paulo, Sarvier, 250 p., 1980.
- 27 - REIS, J. B.; PALHANO, D. P. - Técnica da concentração, preparação do esfregaço e coloração das células do líquido cefalorraquiano. *Hospital (Rio de Janeiro)* 73:113-9, 1968.
- 28 - REIS-FILHO, J. B.; ALVES, J. A. - A centrifugação com enriquecimento protéico e a sedimentação gravitacional facilitada na citologia do LCR de pacientes com leucemia aguda. *Acta Oncol Bras.*, 6:38-44, 1986.
- 29 - REIS-FILHO, J. B.; ADAMS, J. G.; NOVO, N. F. - Estudo das variações da taxa de proteínas totais no líquido cefalorraquiano de pacientes com leucose aguda. *Rev Ass Med Bras.*, 29:35-7, 1983.
- 30 - RISER, R. - Examen du liquide céphalo-rachidien. In: _____ - Le liquide céphalo-rachidien. Paris, Masson, p. 33-55, 1929.
- 31 - SAYK, J. - Cytologie der cerebrospinalflussigkeit. Jena, VEB Gustav Fischer Verlag, 175 p., 1960.
- 32 - SCOTT, C. S. - Cytochemical applications in haematology, with particular reference to acute leukaemias: a review. *Med. Lab. Sci.*, 35:111-36, 1978.
- 33 - SINDIC, C. J. M. et al. - The clinical relevance of ferritin concentration in the cerebrospinal fluid. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.*, 44:329-33, 1981.
- 34 - SPRIGGS, A. I.; BODDINGTON, M. M. - Leukaemic cells in cerebrospinal fluid. *Br J Haematol.*, 5:83-91, 1959.
- 35 - TAKAHASHI, M. - Atlas color citologia del cancer. 2. ed. Buenos Aires, Panamericana, 572 p., 1985.
- 36 - VICENTE, V.; GONÇALES, M.; LOPES, B. A. - Cerebrospinal fluid levels beta-2-microglobulin and ferritin in lymphoproliferative disorders. *Acta Paediatr Scand.*, 71:325-6, 1982.
- 37 - YAM, L. P. et al. - Immunocytochemistry of cerebrospinal fluid. *Acta Cytol.*, 31:825-33, 1987.