

피부 T-세포림프종에서 Epstein-Barr Virus 감염에 관한 연구

한양대학교 의과대학 병리학교실 및 피부과학교실*

박 찬 금 · 이 창 우* · 이 중 달

EBV in Situ Hybridization Study for Cutaneous T-Cell Lymphomas

Chan Kum Park, M.D., Chang Woo Lee*, M.D. and Jung Dal Lee, M.D.

Departments of Pathology and Dermatology*, College of Medicine, Hanyang University

We studied 24 cases of cutaneous T-cell lymphomas and six cases of benign lymphoproliferative diseases of the skin (2 Jessner's lymphocytic infiltration, 2 pseudolymphoma, 2 lymphomatoid papulosis) for the presence of Epstein-Barr Virus(EBV) RNA, using the in situ hybridization(ISH) method. Among the 24 cases of cutaneous T-cell lymphomas (CTCL), 18 cases including 12 cases of mycosis fungoides(MF) were primary CTCL, and the other 6 cases were secondary CTCL. The ISH study demonstrated a positive reaction for EBER probe in 6 out of the 24 cases(25%) of CTCL, and a negative reaction for BHLF nuclear RNA probe in all the cases studied. Double-labelling immunohistochemistry/ISH studies revealed that the EBV positive cells were CD45RO positive and CD20 negative. EBV genome was not demonstrated in any benign lymphoproliferative diseases of the skin. Among the EBER positive cases, none of the 12 cases of MF demonstrated EBER signals, and 6 out of the 12(50%) cases of CTCL were positive for EBER probe. In conclusion, latent infection of EBV may play a role in the development of non-mycosis fungoides T-cell lymphomas involving the skin. (**Korean J Pathol 1996; 30: 699~705**)

Key Words: Epstein-barr virus, Cutaneous T-cell lymphomas

서 론

EBV(Epstein-Barr Virus)는 전염성 단핵구증, 버키

접 수 : 1996년 1월 10일, 게재승인 : 1996년 4월 24일
주 소 : 서울시 성동구 행당동 산 17, 우편번호 133-791
한양대학교 의과대학 병리학교실, 박찬금

*본 논문은 1995년도 한양대학교 교내연구비에 의해 시행됨.

트 림프종, 면역결핍환자에 발생한 림프종, 비인두암종¹⁻⁶과 더불어 최근에는 말초 T-세포림프종 발생과도 밀접한 연관이 있는 것으로 알려져 있다^{7,8}. 피부 T세포 림프종의 발생 원인은 확실치 않으나 만성적인 항원 자극에 의해 발생하는 것으로 생각하고 있으며 종양원성 바이러스로써 EBV 바이러스가 한 원인적 역할을 할 것으로 생각되고 있다^{7,8}. EBV는 EBV/C3d 수용체를 통하여 B림프구를 선택적으로 침범하는 것으로 알려져 있으나^{9,10} 최근에는 말초 T

세포 림프종의 상당수에서 EBV와의 연관성이 보고된 바 있으며 특히 피부 T세포림프종에서도 EBV가 검출됨에 따라 피부를 침범한 림프종에서 EBV가 원인적 역할을 할 것으로 생각된다^{4,6-8,11,12}. 그러므로 저자는 피부를 침범한 T-세포림프종에서 EBV와의 연관성을 규명하고자 본 연구를 시도하였다.

재료 및 방법

병리학적으로 피부 T-세포림프종으로 진단된 24예(악성 림프종 14예, 균상식육종 12예)와 피부 양성 림프증식성 질환 6예(가성림프종 2예, Jessner씨 림프구 침윤증 2예, 림프종양 구진증 2예)의 포르말린에 고정되고 파라핀에 포매된 피부 생검 조직을 연구 대상으로 하였다.

1. RNA 보합 결함 (RNA in situ hybridization studies)

EBV 핵RNA전사체(nuclear RNA transcript)를 검출하기 위하여 플루오레신포함 올리고뉴클레오티드 소식자(fluorescein-conjugated oligonucleotide probe)인 EBER(Y017, Dakopatts, Denmark)와 BHLF(Y018, Dakopatts)를 사용하여 in situ hybridization studies(ISH)를 시행하였다. EBER는 EB early RNAs로 EBV에 잠재 감염된 세포에서 왕성하게 전사된다^{3,13}.

BHLF 올리고뉴클레오티드는 왕성하게 복제되는 EBV 제놈의 핵 RNA이다¹⁴. 포르말린에 고정되고 파라핀에 포매된 조직을 10 μ m 두께로 잘라 3-aminopropyltriethoxysilane(Sigma, St. Louis, Mo, U.S.A)으로 전처리한 유리슬라이드에 부착시킨 후 탈파라핀과 재수화(rehydration)를 시행하였다. 3 μ g/ml 농도의 proteinase K(Sigma)로 37°C에서 30분간 소화시킨 후 물에 수세하고 에탄올에서 탈수하였다. 슬라이드를 완전히 말린 후 한방울의 EBER와 BHLF RNA 소식자를 떨어뜨린 다음 37°C에서 두시간 부란시켰다. 0.1% Triton X-100을 함유한 Tris 완충액으로 두번 수세 후 alkaline phosphatase와 포함된 rabbit F(ab') anti-FITC 항체(1:50, Dakopatts)로 37°C에서 30분간 부란시켰다. TBS로 수세후 0.1 M NaCl, 50 mM MgCl₂ (pH 9.0)을 함유한 0.1 M TBS로 희석한 4-nitrobluetetrazolin chloride/5-bromo-4-chloro-3-indolphosphate (NBT/BCIP) (1:50, Dakopatts)로 부란시켰다. 핵에 흑자색으로 발색된 것을 양성으로 간주하였다.

2. 면역조직화학 염색(Immunohistochemical studies)

파라핀 포매 조직에 반응하는 단클론 항체를 사용하여 streptavidin-alkaline phosphatase 방법에 의해 면

역 표현형을 결정하였다. 사용된 일차 항체는 T-세포 표지자인 CD43 [(MT-1, Biogenex, Sanfrancisco, U.S.A.), CD45RO(UCHL-1, Dakopatts, Denmark)]과 B-세포 표지자인 CD20(L-26, Dakopatts), MB-2(Biogenex), 대식세포표지자인 CD68(Dakopatts), 활성화된 T세포, B세포 및 Reed-sternberg 세포표지자인 CD30 (Ki-1, Dakopatts)를 사용하였다.

3. EBER 보합 결함과 면역조직화학 염색의 중복염색(Double staining of EBER ISH and immunohistochemical staining)

EBV 양성인 예에서 CD45RO와 CD20의 단클론 항체를 사용하여 EBER 보합결합과 면역조직화학염색의 중복염색을 시행하였다¹⁵.

결 과

피부를 침범한 T-세포 림프종의 임상 및 병리학적 소견, 그리고 EBV ISH에 대한 결과가 Table-1과 2에 요약되어 있다. 피부를 침범한 T-세포 림프종은 24예로 여자가 11명 남자가 13명이었다. 연령은 10세에서 78세 사이로 평균 연령은 52.8세였다. 양성 림프증식성 질환 6예(가성림프종 2예, Jessner씨 림프구 침윤증 2예, 림프종양 구진증 2예)는 여자가 5명, 남자가 1명이었으며 24세 부터 56세 사이로 평균 연령은 42.8세였다. 악성 림프종의 조직학적 아형을 보면 균상 식육종이 12예였으며 혈관중심성(angiocentric)형의 악성 림프종이 6예, 미만성 혼합형의 악성 림프종이 3예, 미만성 대세포 분할형의 악성 림프종이 1예, 레너트 림프종이 1예, Ki-1 양성 림프종이 1예였다. 균상 식육종은 반상병변(patch stage)이 5예, 판상병변(Plaque stage)이 4예, 종양성병변(tumor stage)이 4예였으며 판상병변 4예 중 1예는 반상병변도 동시에 갖고 있었다. 피부를 침범한 악성 림프종 24예를 보면 균상 식육종 12예를 포함하여 피부 원발성 악성 림프종이 18예였으며 나머지 6예는 이차적으로 피부를 침범한 악성 림프종으로 이들의 원발 병소를 보면 비강이 3예, 편도가 1예, 구강점막 1예, 종격동 1예였다. 면역표현형상 균상 식육종 및 피부를 침범한 림프종은 전예에서 종양세포가 CD43과 CD45RO에 양성 반응을 보였으며 CD20, MB-2, CD68 항체에는 음성 반응을 나타내어 T-세포 기원 종양으로 추정 되었다. 양성 림프증식성 질환은 전예에서 CD43, CD45RO, CD20, MB-2, CD68항체에 양성 반응을 보여 다클론성이었으며 림프종양구진증 2예에서는 진피내 침윤한 세포가 대부분 CD43과

Table 1. Clinical features and results of EBV in situ hybridization studies for mycosis fungoides

Pt. no.	Age/Sex	Lesion	Duration	EBER	BHLF
1	41/F	patch, plaque	10yrs	-	-
2	42/M	patch	17yrs	-	-
3	53/M	patch	20yrs	-	-
4	57/M	patch	3M	-	-
5	78/M	patch	3yrs	-	-
6	49/M	plaque	15yrs	-	-
7	64/F	plaque	?	-	-
8	78/F	plaque	?	-	-
9	58/F	tumor	20yrs	-	-
10	62/F	tumor	3-4M	-	-
11	64/F	tumor	?	-	-
12	647/M	tumor	15yrs	-	-

Table 2. Clinicopathologic features and results of EBV in situ hybridization studies for T-Cell lymphomas involving the skin

Patient no.	Age/Sex	Stage	Primary sites	Histology	Phenotype	EBER	BHLF
1	56/M	IV	Nasal cavity	Angiocentric	T	+	-
2	52/F	III	Nasal cavity	Angiocentric	T	+	-
3	23/F	III	Nasal cavity	Diffuse large cleaved	T	+	-
4	58/M	III	Skin	Diffuse mixed	T	+	-
5	10/M	IV	Skin	Angiocentric	T	+	-
6	21/F	III	Skin	Diffuse mixed	T	-	-
7	30/M	II	Skin	Angiocentric	T	-	-
8	61/F	IV	Tonsil	Angiocentric	T	-	-
9	53/M	IV	Oral mucosa	Lennert's	T	-	-
10	16/F	II	Mediastinum	Ki-1+ anaplastic	T	-	-
11	35/M	Ila	Skin	Diffuse mixed	T	-	-
12	61/M	I	Skin	Angiocentric	T	+	-

CD45RO에 양성이었으며 소수의 세포가 CD20과 MB-2에 양성이었다고 진피내 침윤한 커다란 비정형성 세포는 CD30에 양성이었다.

EBER와 BHLF 소식자를 사용하여 RNA보합결합을 시행한 결과 양성 림프종식성 질환에서는 모두 음성 반응을 나타내었으며 피부를 침범한 T-세포 림프종은 24예중 6예(25%)에서 EBER 소식자에 양성 있었고 BHLF 소식자를 사용한 보합결합에는 모두 음성이었다. EBER양성인 예들을 자세히 분석해보면 균상식육종 12에는 EBER에 모두 음성이었으며 균상

식육종이 아닌 T세포 림프종 12예중 6예(50%)에서 EBER에 양성 반응을 나타내었는데 혈관중심형 6예중 4예(66.7%), 미만성 혼합형의 악성 림프종 3예중 1예(33.3%), 미만성 대세포 분할형의 악성 림프종 1예중 1예(100%)였다. EBER 양성인 6예에 대하여 EBER 표식자와 CD45RO와 CD20의 단클론 항체를 사용하여 보합결합과 면역화학 염색의 중복염색을 시행한 결과 EBER에 양성인 세포가 CD45RO에 양성이며 CD20에 음성을 나타내어 EBV가 T세포를 선택적으로 감염시켰음을 알 수 있었다. EBER에 양성

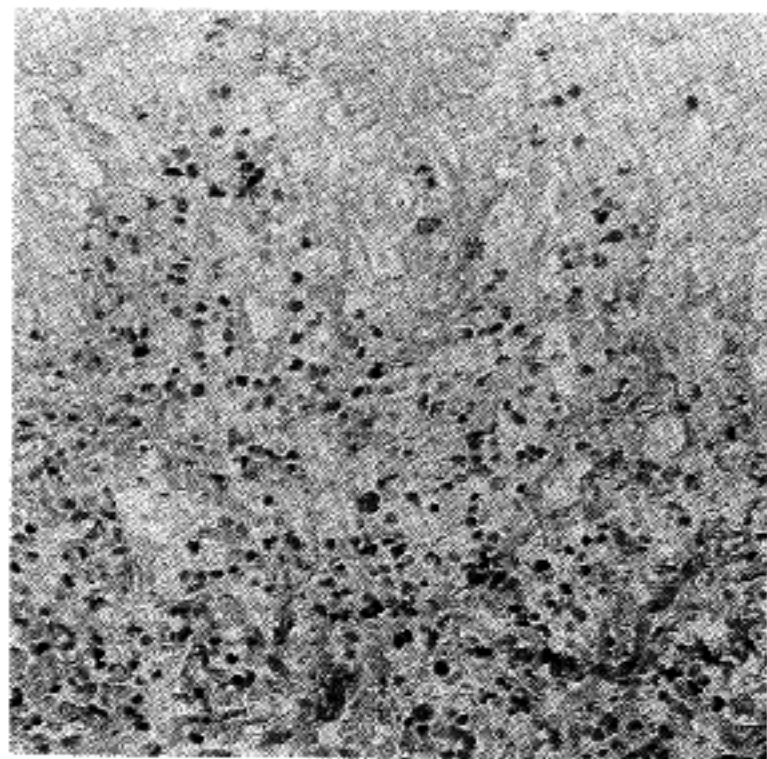


Fig. 1. In situ hybridization with EBER probe of diffuse large cleaved cell type malignant lymphoma demonstrates numerous positive cells infiltrating the reticular dermis ($\times 100$).

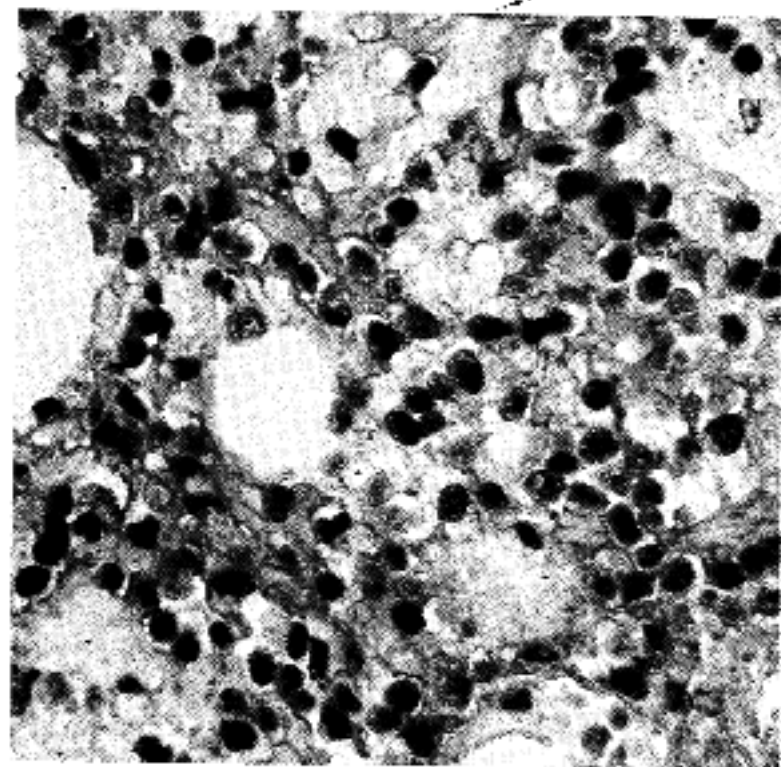


Fig. 3. Double staining of EBER in situ hybridization and immunohistochemical staining using CD45RO for T cell marker showing positive in situ hybridization signals in the nuclei of neoplastic lymphocytes and surface expression of CD45RO ($\times 400$).

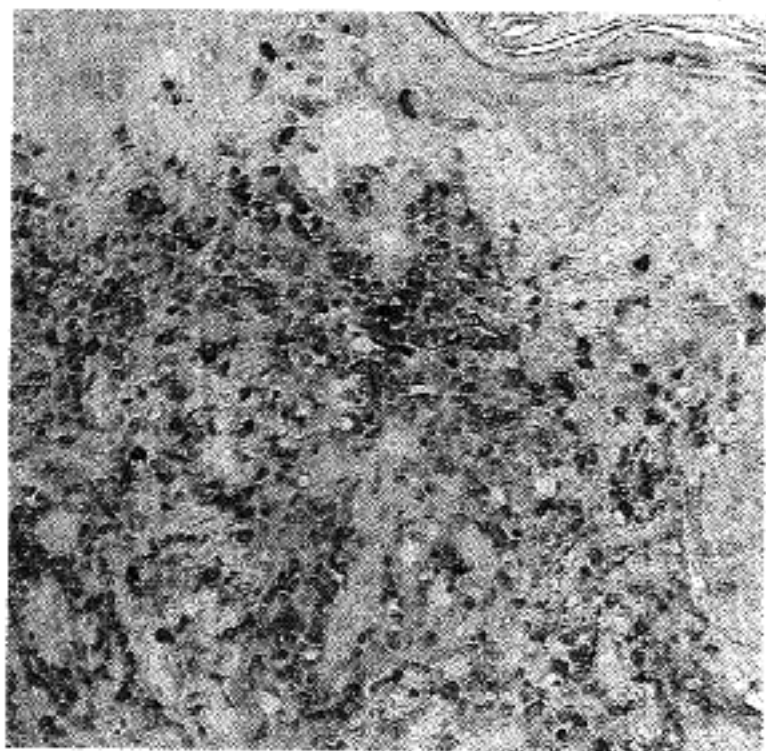


Fig. 2. The infiltrating cells in the reticular dermis show strong positive reaction for CD45RO (Immunoperoxidase with haematoxylin counter stain, $\times 100$).

인 세포들은 악성 림프종 세포의 핵에 미만성으로 강양성을 나타내었다.

표피각화세포와 피부부속기 성피세포는 EBER에 음성 반응을 나타내었다. 원발성병소로 전주어 볼때

EBER 양성율은 균상 식육종이 아닌 피부 원발성 T-세포 림프종과 피부를 이차적으로 침범한 T-세포 림프종에서 각 50%로 동일하였다. 그러나 비강에 원발성으로 발생한 경우는 3예중 3예(100%)에서 EBER에 양성인 것으로 미루어 볼때 비강에 발생한 악성 림프종이 피부를 침범하였을 때와 혈관 중심형의 악성 림프종에서 EBV감염과 밀접한 연관이 있음을 알 수 있었다.

고 찰

피부 T세포 림프종의 발생 원인은 확실치 않으나 만성적인 항원 자극에 의해 발생하는 것으로 생각하고 있으며 종양원성 바이러스로서 EBV 바이러스가 한 원인적 역할을 할 것으로 생각되고 있다¹³. EBV는 EBV/C3d 수용체를 통하여 B림프구를 선택적으로 침범하는 것으로 알려져 있으나¹⁴ 최근에는 말초 T세포 림프종의 상당수에서 EBV와의 연관성이 보고된 바 있으며 특히 피부 T세포 림프종에서도 EBV가 검출됨에 따라 피부를 침범한 림프종에서 EBV가 한 원인적 역할을 할 것으로 생각된다^{15-18,11,12}. 그러나 EBV가 어떤 경로를 통하여 T세포를 감염시키는지는 확실치 않다.

Lee등⁸은 21명의 피부 T-세포 림프종환자의 혈청

과 20명의 정상 환자의 혈청에서 EBV 항원에 대한 항체를 immunoblot 검사에 의해 분석한 결과 종양 발생에 관여하는 EBNA에 대한 항체가 CTCL 모든 환자에서 검출된 반면 정상 대조군에서는 12명에서만 존재하였다고 하여 EBV가 CTCL 발생에 있어 한 원인적 역할을 할 것으로 생각하였다.

림프종양구진증, 균상식육종, Ki-1 양성 역형성 대세포림프종은 CD4 양성 보조/유도 세포 증식질환의 공통 범주에 속하는 질환으로^{16,17} 이들 질환과 종양 원성 바이러스와의 연관성이 강하게 대두되고 있다¹⁸⁻²². 피부 T세포 림프종중 균상 식육종은 다른 유형의 피부 T세포 림프종에 비해 임상양상, 생물학적 특성, 및 병리학적 소견이 매우 특징적으로 1974년 Wilson-Jones²³는 균상 식육종과 EBV와의 연관성을 처음으로 언급한 바 있으며 그 이후 Lee 등²²은 균상식육종 병변에서 헤르페스바이러스 항원과 DNA를 입증한 바 있다. 그러나 최근에는 retro 바이러스인 HTLV-1과 HTLV-2가 균상식육종 발생에 관여할 것으로 추정하고 있다. 그러나 한국은 아직 retro 바이러스 감염이 유행하는 지역이 아니기 때문에 환자들의 혈청내에서 HTLV-1에 대한 항체를 항상 검사하지는 않기 때문에 원발성 피부 T세포 림프종에서 retro 바이러스에 대한 연구가 더 시행되어야 할 것으로 생각한다. Jones 등²⁴은 치명적인 CD4 표현형의 치명적인 T세포 림프종 3예에서 EBV 감염을 입증한 바 있으며 이중 두명은 피부를 동시에 침범하였다고 하였다. Miyashita 등²⁵은 일본에서 발생한 CD4 T세포 림프종에서 B형의 EBV를 검출하였으며 B형의 EBV가 A형보다 세포 전환능력이 약한 것으로 알려져 있다. 림프종양 구진증환자에서 질병 진행과정중 EBV에 대한 항체의 증가가 있음이 보고된 바 있다²⁶. 또한 EBV와 연관된 재발성 피부 역형성 대세포(CD30+) 림프종이 보고된 바 있다²⁷. 그러므로 EBV가 림프종양 구진증, 피부 역형성 대세포(CD30+) 림프종 및 균상식육종을 포함한 피부를 침범한 T세포 림프종의 발생에 원인적 역할을 할 것으로 생각하고 있으나 이에 대한 연구는 많지 않다. 피부 T세포와 표피는 피부와 연관된 림프조직(skin associated lymphoid tissue, SALT)으로 표피의 구성 세포인 각화세포나 항원제시 세포는 EBV에 감염되어 피부 T세포 림프종 발생에 관여할 것으로 생각하고 있다²⁴. 본 연구에서는 피부를 침범한 T세포 림프종중 균상식육종은 전예에서 EBER 핵리보핵산에 음성 반응을 보였으며 균상 식육종이 아닌 다른 유형의 T세포림프종 12예중 6예(50%)에서 강 양성 반응을 보였으며 비강이 가장 흔한 원발 장소였다. 가장 흔한 조직학

적 유형은 혈관 중심형 림프종이었다. 비강원발성의 혈관중심형 T세포 림프종이 EBV 감염과 밀접한 연관이 있다는 사실은 해부학적인 부위와 관련이 있을 것으로 생각한다는 이전의 보고^{4,6}를 입증할 수가 있었다.

EBV와 연관된 피부 T세포 림프종은 특징적인 임상 및 병리학적인 양상을 갖고 있었으며 용해감염(lytic infection)보다는 잠복감염과 밀접한 연관이 있었다. 그러나 림프종 세포에 EBV가 단순히 존재한다고 하여 EBV가 악성림프종 발생에 원인적 역할을 하였다고 볼 수는 없다. 본 연구에서 비록 수는 적지만 가성림프종, 림프종양구진증, Jessner씨 림프구 침윤증 등과 같이 양성 림프증식성 질환에서는 EBV가 음성인 반면 피부 T세포 림프종중 악성림프세포에서만 강양성 반응을 보였고 비종양성 림프구나 표피세포에는 음성인 것으로 미루어 EBV가 피부 T세포 림프종 발생에 관여하였을 것으로 생각된다. 비강원발성의 혈관중심형 T세포 림프종은 림프절 이외의 다른 장기를 잘 침범하는 것으로 알려져 있다. 림프절 침범은 드물지만 위장관계, 피부, 피하조직을 특히 잘 침범한다²⁸. 결론적으로 EBV가 균상 식육종이 아닌 다른 유형의 피부 T세포 림프종 발생에 관여하였을 것으로 생각한다. 특히 혈관중심형의 T세포 림프종이 피부를 침범하였을 때는 원발성장소로써 비강을 면밀히 검사하는 것이 중요하다고 생각한다. 역형성 대세포(CD30+)림프종 및 균상 식육종 전예에서 EBER와 BHLF 소식자에 음성 반응을 보여 이들 질환에 있어서 EBV와의 연관성을 입증할 수가 없었다. 그러나 시험 대상예가 적기 때문에 이들 질환에 대한 연구가 더 필요하다고 생각한다.

결 론

피부를 침범한 T세포 림프종 24예(악성 림프종 14예, 균상식육종 10예)와 피부 양성 림프증식성 질환으로 진단된 6예[가성림프종 2예, Jessner씨 림프구 침윤증 2예, 림프종양구진증 2예]의 피부 생검 조직에 대해 EBV 감염 유무를 조사하기 위하여 EBER와 BHLF 소식자를 사용하여 RNA 보합결합을 시행한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다. 양성 림프증식성 질환에서는 EBER와 BHLF에 대하여 모두 음성 반응을 나타내었다. 피부를 침범한 T세포 림프종 24예중 6예(25%)에서 EBER 소식자에 양성이었으며 BHLF 소식자를 사용한 보합결합에는 모두 음성 반응을 나타내었다. EBER 양성인 예들을 분석하여 보면 균상 식육종 12예는 EBER에 모두 음성이었으며 균상 식

육종이 아닌 T세포 림프종 12예중 6예(50%)에서 EBER에 양성 반응을 나타내었다. 특히 비강에 원발성으로 발생하여 피부를 침범한 경우(100%) 그리고 혈관 중심형의 악성 림프종에서 EBV 감염율이 높았다. 결론적으로 EBV가 균상식육종이 아닌 다른 유형의 피부 T-세포 림프종 발생에 관여하였을 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

- Hanto DW, Frizzera G, Gajl-Peczalska KJ, Simmons RL. Epstein-Barr virus, immunodeficiency, and B cell lymphoproliferation. *Transplantation* 1985; 39: 461-72.
- Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1964; 1: 702-3.
- Wu TC, Mann RB, Epstein JI, et al. Abundant expression of EBER1 small nuclear RNA in nasopharyngeal carcinoma. 1991; 138: 1461-9.
- Ho FCS, Srivastava G, Loke SL, et al. Presence of Epstein-Barr virus DNA in nasal lymphomas of B and 'T' cell type. *Hematol Oncol* 1990; 8: 271-81.
- Lopategui JR, Gaffey MJ, Frierson HF et al. Detection of Epstein-Barr viral RNA in sinonasal undifferentiated carcinoma from western and asian patients. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 391-8.
- Harabuchi Y, Yamanaka N, Kataura A, et al. Epstein-Barr virus in nasal T-cell lymphomas in patients with lethal midline granuloma. *Lancet* 1990; 335: 128-30.
- Tsai TF, Su IJ, Lu YS, et al. Cutaneous angiocentric T-cell lymphoma associated with Epstein-Barr virus. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 31-8.
- Lee PYP, Charley M, Tharp M, Jegasothy BV, Deng JS. Possible role of Epstein-Barr virus infection in cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1990; 95: 309-12.
- Fingerroth JD, Weiss JJ, Tedder TF, Strominger JL, Biro PA, Fearson DT. Epstein-Barr virus receptor of human B lymphocytes is the C3d receptor CR2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 4510-4.
- Young LS, Clark D, Sixbey JW, Rickinson AB. Epstein-Barr virus receptors on human pharyngeal epithelia. *Lancet* 1986; 240-2.
- Jones JF, Shurin S, Abramowsky C, et al. T-cell lymphomas containing Epstein-Barr viral DNA in patients with chronic Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 1988; 318: 733-41.
- Su IJ, Hsieh HC, Lin KH, et al. Aggressive peripheral T-cell lymphomas containing Epstein-Barr viral DNA: a clinicopathologic and molecular analysis. *Blood* 1991; 77: 799-808.
- Lerner MR, Andrews NC, Miller G, Steitz JA. Two small RNAs encoded by Epstein-Barr virus and complexed with protein are precipitated by antibodies from patients with systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 805-9.
- Kieff E, Liebowitz D. Epstein-Barr virus and its replication. In: *Virology*(Fields BN, Knipe DM, eds), 2nd eds., Vol. 2. New York: Raven Press, 1990; 1889-920.
- Kriegsmann J, Keyszer G, Geiler T, Gay RE, Gay S. A new double labelling technique for combined in situ hybridization and immunohistochemical analysis. *Lab Invest* 1994; 71: 911-7.
- Kadin ME. Common activated helper-Tcell origin for lymphomatoid papulosis, mycosis fungoides and some types of Hodgkin's disease. *Lancet* 1985; 2: 864-5.
- Kadin ME. The spectrum of Ki-1 cutaneous lymphomas. In: van Vloten WA, Willemze R, Vejlsgaard GL, Thomsen K eds. *Current Problems in Dermatology*. Vol 19 London: Karger, 1990; 132-43.
- Mackie RM. Initial event in mycosis fungoides of the skin is viral infection of epidermal Langerhan's cells. *Lancet* 1981; 327: 283-5.
- Wantzin GL, Thomsen K, Nissen NI, Saxinger C, Gallo RC. Occurrence of human T-cell lymphotropic virus(type1) antibodies in cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 598-692.
- Anagnostopoulos I, Hummel M, Kaudewitz, Herbst H, Braun-Falco O, Setein H. Detection of HTLV-1 proviral sequences in CD30-positive large cell cutaneous T-cell lymphomas. *Am J Pathol* 1990; 137: 1317-22.
- Detmar M, Pauli G, Anagnostopoulos I, et al. A case of classical mycosis fungoides associated with human T-cell lymphotropic virus type I. *Br J Dermatol* 1991; 124: 198-202.
- Lee LA, Huff JC, Edmond BJ, Weston WL, Norris DA. Identification of Herpes simplex antigen and DNA in lesion of mycosis fungoides. *J Invest Dermatol* 1983; 80: 333.
- Wilson-Jones E. Prospectives in mycosis fungoides in relation to other lymphomas. *Trans St John's Hosp Dermatol Soc* 1975; 61: 16-30.
- Slater D. Epstein-barr virus: An aetiological factor in cutaneous lymphoproliferative disorders? *J Pathol* 1991; 165: 1-4.

25. Miyashita T, Kawaguchi H, Asada M, Mizutani S, Ibuka T. Epstein-Barr virus type B in patients with T-cell lymphoma. *Lancet* 1991; 1: 1045-6.
 26. Messenger AG, Marshall TL, Summerley R. A case of lymphomatoid papulosis and systemic lymphoma. *Br J Dermatol* 1981; 104: 77-82.
 27. Carbone A, Gloghini A, Zanette I, Canal B, Volpe R. Demonstration of Epstein-Barr viral genomes by in situ hybridization in acquired immune deficiency syndrome related high grade and anaplastic large cell CD30+ lymphomas. *Am J Clin Pathol* 1993; 99: 289-97.
 28. Katz BZ, Raab-Traub N, Miller G. Latent and replicating forms of Epstein-Barr virus DNA in lymphomas and lymphoproliferative diseases. *J Infect Dis* 1989; 160: 589-98.
-