

피부연구에 사용되는 기법 (3)

원발성 피부 림프종의 진단방법

김 유 찬

단국대학교 의과대학 피부과학교실

Investigative Diagnostic Techniques for Primary Cutaneous Lymphoma

You Chan Kim

Department of Dermatology, Dankook University College of Medicine,
Cheonan, Korea

서 론

원발성 피부 림프종은 진단 당시 6개월 이상 피부 이외에 병변이 없는 T세포 림프종 및 B세포 림프종을 말하며, 이것은 림프절 이외의 비호즈킨 림프종 중에서 소화기계 림프종 다음으로 많다¹. 림프종의 진단은 다른 종양에 비해 매우 까다로운 것으로 알려져 있다. 그 이유는 림프종의 분류가 다양하게 사용되고 있고, 병리조직학적인 면에서 세포모양의 근소한 차이에 의해 진단되며, 정확한 진단을 위해 다양한 보조적인 검사가 사용되고 있기 때문이다. 피부 림프종의 진단은 기본적으로 광학현미경적 소견 및 임상소견에 의하나 최근 면역지표 검색과 분자유전학적 검사의 발달로 이런 검사들도 정확한 진단을 위해 보조적으로 많이 이용되고 있다². 이 글에서는 면역지표 검색을 중점으로 림프종의 진단 방법에 대해 알아보려고 한다.

1. 원발성 피부 림프종의 분류

Kiel 분류³ 및 그 이전의 분류들은 조직학적인 소견에 따른 분류이었다. 하지만 현재 많이 인용되는 REAL (Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms) 분류⁴ (Table 1) 및 EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) 분류¹ (Table 2)는 임상, 조

직학적, 면역학적, 분자유전학적 소견을 종합하여 만든 분류이다. REAL 분류는 원발성 피부 림프종에 대해 병리학자와 임상가가 같은 분류를 사용할 수 있다는 장점이 있으나 치료 등 임상적 응용이 EORTC 분류에 비해 뚜렷하지 않다는 것이 단점이다⁵. 최근 Jaffe 등⁶은 REAL 분류를 일부 수정 보완한 REAL/WHO 분류를 제시하였다.

2. 일반적인 임상 및 병리조직학적 소견

1) 임상소견

원발성 T 세포 림프종의 임상소견은 다양하다. 단발성의 붉은색 또는 자주색의 결절로부터 다발성 또는 단발성의 반과 침윤성 홍색 판, 소양감이 심한 홍반증까지 여러 형태이다⁷. 원발성 B 세포 림프종은 임상적으로 서로 유사한 형태를 보이는데 단발성 또는 다발성의 구진 또는 결절로서 합쳐져서 판을 형성하기도 한다. 궤양은 드물게 나타난다⁸.

2) 병리조직학적 소견

T 세포 림프종은 표피영양 (epidermotropism)을 보이는데 반해 B 세포 림프종은 표피를 침범하지 않고 보통 granz zone에 의해 분리되어 있다. T 세포 림프종이 대개 미만성 침윤을 보이는데 반해 B 세포 림프종은 결절성 침윤인 경우가 많다⁷.

Table 1. Revised European-American classification of lymphoid neoplasms with cutaneous involvement

Primary cutaneous T-cell lymphomas	B-cell lymphomas with frequent cutaneous involvement
Mycosis fungoides/Sézary syndrom pagetoid reticulosis granulomatous slack skin disease	Follicular center cell lymphoma Cutaneous marginal zone B-cell lymphoma Large B-cell lymphoma
Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma Subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma (α/β and γ/δ)	Variants: Centroblastic Immunoblastic T-cell-rich-B-cell lymphoma B-large cell anaplastic lymphoma Intravascular large B-cell lymphoma
Other T- or NK-cell lymphomas with cutaneous involvement	
T-PLL/T-CLL Aggressive NK-cell leukemias T/NK-cell angiocentric lymphomas, nasal and nasal-type Angioimmunoblastic T-cell lymphoma Peripheral T-cell lymphoma, unspecified Adult T-cell leukemia/lymphoma Systemic anaplastic large cell lymphoma Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukemia	Cutaneous involvement less common Precursor B-lymphoblastic lymphoma Chronic lymphocytic leukemia Mantle cell lymphoma

Abbreviations: PLL, Prolymphocytic leukemia; CLL, Chronic lymphocytic leukemia

Table 2. EORTC classification for primary cutaneous lymphoma

Primary CTCL	Primary CBCL
Indolent MF MF + follicular mucinosis Pagetoid reticulosis Large cell CTCL, CD30+ Anaplastic, Immunoblastic Pleomorphic Lymphomatoid papulosis	Indolent Follicular center cell lymphoma Immunocytoma (marginal zone B-cell lymphoma)
Aggressive SS Large cell CTCL, CD30- Immunoblastic, Pleomorphic	Intermediate Large B-cell lymphoma of the leg
Provisional Granulomatous slack skin CTCL, pleomorphic small/medium-sized Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	Provisional Intravascular large B-cell lymphoma Plasmacytoma

Abbreviations: CTCL, Cutaneous T-cell lymphoma; CBCL, Cutaneous B-cell lymphoma; MF, Mycosis fungoides; SS, Sezary syndrome

3. 면역지표 검색

림프종의 진단 및 분류에 흔히 사용되는 면역표지자에는 CD3, CD20, CD30, CD43, CD45, CD56, κ 및 λ light chain

에 대한 항체 등이 있다. 이런 표지자들에 대한 간단한 설명 후, 림프종의 진단 및 분류를 위해 조직학적 소견에 따라 어떤 면역표지자를 사용할 지에 대해 기술하겠다.

1) 면역표지자

(1) CD-45 (leukocyte common antigen)

CD-45는 모든 조혈세포 계통에 존재한다. 그 아형으로 CD45RO (UCHL1)는 CD4 및 CD8 양성 세포에 양성이며, CD45RA (MTR2)는 대부분의 정상적인 T 세포 및 B 세포에 양성이다. CD45RA는 B세포 림프종에서 양성이지만 T세포 림프종에서는 음성이다. CD-45는 조혈세포 분화를 밝히는데 많이 이용되지만 주의할 것은 CD-45가 일부의 거대세포 림프종 (large cell lymphoma), 대부분의 형질세포종 (plasmacytoma), 다발성 골수종 (multiple myeloma) 등에서 음성일 수 있다는 것이다⁹.

(2) CD3 (Leu4)

CD2, CD5, CD7과 함께 pan-T 세포 표지자로서 대부분의 T 세포의 표면에 존재한다. CD3만이 파라핀 포매된 조직에서 시행 가능하였으나 최근에는 다른 pan-T 세포 표지자들도 파라핀 포매된 조직에서 시행할 수 있게 되었다. Pan-T 세포 표지자중 피부 T 세포 림프종에서 가장 흔히 감소되는 것은 CD7이다. 하지만 CD7은 반응성 질환에서도 드물게 감소하므로 이것 단독으로는 진단적 가치가 적으며 또 다른 pan-T 세포 표지자가 감소하는 경우 T 세포 림프종일 가능성이 높다⁷.

(3) CD20 (L26)

CD20은 pan-B 세포 표지자로서 정상 B 세포의 세포질내 항원에 반응한다. 하지만 T 세포에는 음성이다. 이것은 대부분의 B 세포 림프종에 양성이며 오직 극소수의 악성 T 세포 림프종에 양성이다¹⁰. 피부의 반응성 질환에 관여하는 것은 대개 T 세포이므로 B 세포가 75% 이상 침윤된 경우 피부 B 세포 림프종일 가능성이 높다⁷.

(4) CD30 (Ki-1)

CD30 항원은 정상 림프구에는 발현되지 않으나 호즈킨 병의 Reed-Sternberg 세포에서 발현되는 것으로 처음 기술되었다¹¹. 그 후 CD30은 거대세포 림프종과 소수의 반응성 질환의 활성화된 림프구에서도 발현되는 것으로 알려졌다¹².

(5) CD43 (Leu-22)

CD43은 T 세포 림프종에 양성이나 일부의 B 세포 림프종 특히 small lymphocytic과 mantle-cell type에서 양성이므로 B 세포 표지자와 같이 사용할 경우 B 세포 림프종을 진단하는데 유용하게 사용될 수 있다¹³.

(6) CD56

자연 살세포(natural killer cell)에 의해 표현되는 림프구 표면의 항원이다¹². 서양에 비해 우리나라를 비롯한 동양에 상대적으로 흔한 T/NK cell lymphoma 등을 진단하기 위해

사용된다.

(7) κ 및 λ light chains

B 세포는 분화도중 세포 표면에 κ 또는 λ light chain과 heavy chain determinant를 형성한다. B 세포가 포함된 염증성 진피 침윤에서는 약 70%의 B 세포가 κ chain에 restriction을 보이며 나머지 약 30%의 B 세포는 λ chain에 restriction을 보인다. 한 가지의 클론에서 발생하는 종양성 증식에서는 κ 또는 λ chain 중 한 가지 light chain만을 표현하므로 B 세포 림프종의 단클론성에 대한 검출이 가능하다. 따라서 light chain의 restriction은 B 림프종의 증거가 될 수 있다¹⁴.

2) 면역표현 (Immunophenotyping)

(1) 균상 식육종 (mycosis fungoides)

균상 식육종의 진단 및 분류는 수년동안 큰 변화가 없었다. 임상, 조직 및 면역조직화학 소견, 때로는 분자유전학적 소견을 종합하여 진단한다. 임상 및 조직학적 소견으로 보통 충분히 진단할 수 있지만 초기 병변이나 흔치 않은 조직학적 소견을 보이는 경우 면역조직화학 소견이 필요하다. Pan-T 세포 표지자인 CD2, CD5, CD7 등의 존재여부나 CD4와 CD8의 비를 보는 것이 신선 조직에서만 가능했으나 최근에는 파라핀 포매된 조직에서도 가능하여졌다¹⁵. 대부분의 균상 식육종은 특징적으로 CD8에 대한 CD4의 비율이 증가되어 있으며 ($10 > 1$), CD7의 발현이 없거나 감소한 소견을 보인다¹⁶. CD2나 CD5의 감소도 드물게 나타난다. 균상 식육종에서 CD30이 표현되는 경우는 임상적으로 매우 악성 경과를 취한다.

(2) 진피에 미만성의 침윤을 보이는 거대세포 림프종/백혈병

크기가 큰 세포가 30% 이상인 세포들로 구성되어 있으면서 미만성으로 진피에 침윤된 피부 림프종/백혈병은 언제나 정확한 분류를 위해 면역표현을 알아야 한다. 여기에는 임상적으로 악성 경과를 취하는 급성 골수성 백혈병과 CD30음성 거대세포 피부 T 세포 림프종 (cutaneous T-cell lymphoma: CTCL)이 있으며 비교적 양성 경과를 취하는 림프종양 구진증, CD30양성 거대세포 CTCL, 거대세포 B 세포 림프종이 있다. 이런 분류에 필요한 면역표지자는 CD20, CD3, CD30, CD43이다.

A. CD3+, CD20-, CD43+

CD30양성이면 림프종양 구진증 또는 CD30양성 거대세포 CTCL, CD30음성이면 CD30음성 거대세포 CTCL

B. CD3-, CD20+, CD43+/-

거대세포 B 세포 림프종

C. CD3-, CD20-, CD43+

급성 골수성 백혈병

(3) 거대세포 또는 혼합된 세포들의 피하지방층의 침윤을 보이는 경우

많은 종류의 피부 림프종이 피하지방층을 침범할 수 있다. 하지만 피하지방층만을 또는 주로 피하지방층을 침범하는 림프종에는 피하지방층염 유사 T 세포 림프종 (subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma), NK/T 세포 림프종, CD30 양성 거대세포 CTCL/퇴행성 (anaplastic) 거대세포 림프종 등이 있다.

A. CD3+, CD8+, CD4-, CD20-, CD56-, Tia-1+, CD30-
피하지방층염 유사 T 세포 림프종

B. CD3+, CD8-, CD4+/-, CD20-, CD56-, Tia-1-, CD30+
CD30 양성 거대세포 CTCL

C. CD3+/-, CD8-, CD4-, CD20-, CD56+, Tia-1+, CD30+/-
NK/T 세포 림프종

(4) 진피에 주로 작은 세포 또는 혼합된 세포들이 결절성 또는 미만성으로 침윤된 경우

이런 형태는 많은 림프종이 해당되는데 follicular center cell lymphoma, marginal zone lymphoma, pleomorphic small/medium-sized CTCL, 균상식육종의 변형, 피부 백혈진 (만성 림프구성 백혈병), 림프양 증식 (lymphoid hyperplasia) 등이다. 먼저 germinal centers/follicles가 있는지 확인한 후 항체의 panel을 결정하는 것이 좋다.

Germinal center가 있는 경우

A. 악성

Bcl-2+: systemic follicular lymphoma

Bcl-2-: cutaneous follicular lymphoma

B. 양성(benign)

Extrafollicular B세포/형질세포 light chain restriction

있는 경우: marginal zone lymphoma

없는 경우: 반응성

4. 분자유전학적 검사

B 세포 침윤에서는 κ 및 λ chain에 대한 항체를 가지고 면역지표검색에 의해 단클론성 증식을 검색할 수 있으나 T 세포 침윤에서는 단클론성 증식을 증명할 항체가 없다. 그러므로 T세포 증식에서는 단클론성 증식을 알아내기 위해 분

자유전학적 검사가 널리 이용되고 있다¹⁷.

B 세포는 세포막이나 세포질내 면역글로브린을 지니고 있고 T 세포는 세포막 표면에 T-세포 수용체(T-cell receptor: TCR)를 갖는다. 외부의 항원을 인지하고 항체를 형성하기 위해서 B 세포와 T 세포는 각각 면역글로브린과 TCR을 재배열한다¹⁸. Heavy chain 유전자와 light chain 유전자가 재배열하여 새로운 면역글로브린이 형성되며 TCR 유전자의 variable (V), joint (J), constant (C) 부위가 재배열되어 새로운 TCR이 생긴다¹⁹. 이러한 유전자의 재배열은 Southern blot hybridization 방법을 이용하여 알 수 있다. 반응성 증식에서는 각기 다른 유전자 재배열로 germ line band를 보이는데 반해 단클론성 증식을 보이는 악성 림프종인 경우 동일한 유전자가 재배열되어 뚜렷한 band가 관찰되며, 이 방법을 통해 B 세포 또는 T 세포 기원의 단클론성 증식을 증명할 수 있다²⁰.

최근에는 중합효소연쇄반응 (polymerase chain reaction: PCR)이 더 많이 이용되고 있는데 이는 Southern blot에 비해 감수성이 좋고 아주 적은 양의 DNA 만이 필요하며 검사시간이 매우 적게 걸리기 때문이다²¹. 하지만 림프종 진단에 대한 특이성은 Southern blot이 더 좋은 것으로 알려져 있다⁷. TCR은 4가지 subunit 즉, α , β , δ , γ 가 항원과 결합하는데 관여하며 림프구의 표면에는 α/β 또는 γ/δ 의 heterodimer로 발현된다^{17,23}. PCR은 모든 TCR 유전자를 이용하여 단클론성 증식을 검출할 수 있으나, TCR β 와 TCR γ chain 유전자가 사용되고 있다. 그 이유는 TCR α chain 유전자는 매우 복잡한 구조를 갖고 있으며 TCR δ chain 유전자는 성숙한 T 세포에서 결여된 경우가 많기 때문이다²². T 세포분화를 하는 동안 대부분의 T 세포는 TCR α 와 TCR β chain 유전자보다 TCR γ chain 유전자를 먼저 재배열한다. 비록 TCR α/β chain 유전자를 표현하는 피부 T 세포 림프종이 약 98%이지만 적어도 한 개의 재배열된 TCR γ chain 유전자가 genome내에 반드시 존재한다. 또한 TCR γ chain 유전자가 β chain 유전자에 비해 상대적으로 적은 수의 V 부위를 가지므로 PCR 기법을 좀더 쉽게 적용시킬 수 있다¹⁹. T 세포의 단클론을 찾기 위한 PCR기법은 현재 TCR β chain 유전자보다 TCR γ chain 유전자를 더 많이 이용하고 있다^{17,19,23,24}.

단클론성 증식은 급성 두창상 태선양 비강진 (pityriasis lichenoides et varioliformis acuta)이나 림프종양 구진증 등에서 발견될 수 있다²⁵. 따라서 분자유전학적 검사에 의해 단클론성 증식이 검출된다 하여 반드시 악성을 뜻하는 것은 아니다. 결국 이러한 분자유전학적 검사에 의한 결과는 임상 및 조직학적 소견과 더불어 해석되어야만 한다¹⁷.

5. 세포유전학적 검사

정상 T 세포 배양에서 비정상적인 핵형이 관찰될 수는 있지만 동일한 염색체의 이상을 보이는 세포들이 관찰되지는 않는다. 이와 같이 정상 T 세포는 클론성의 염색체 이상을 보이지 않는데 반해 피부 T 세포 림프종에 나타나는 유전학적으로 불안정한 T 세포들은 클론성 염색체 이상을 가져올 수 있다. 피부 T 세포 림프종에서 악성 T 세포는 다발성의 혼합된 염색체 이상을 자주 나타내는데, 이것은 핵형(karyotyping)을 통해 알아낼 수 있다²⁶.

6. 바이러스와의 연관성

피부 림프종과 관계가 있는 바이러스로는 Epstein-Barr virus (EBV)와 Human T-cell lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) 등이 있다. HTLV-1은 adult T-cell leukemia/lymphoma의 원인균으로 생각되어지고 있다. EBV의 감염은 서양에 비해 동양에 흔하며 이것과 연관되었으리라 추정되는 림프종도 많이 발생하고 있다. 대표적인 것이 NK/T 세포 림프종/혈관중심성 림프종이다²⁷. 종두상 수포증 유사 발진 (hydra vacciniforme-like eruption)을 보이는 환자에서 EBV가 검출되기도 하는데 이럴 경우 EBV와 연관된 T 세포 림프종으로 간주하기도 한다^{28,29}. 또한 일본에서 발표된 예로 모기에 대한 알리지 및 전신적인 식혈현상 (hemophagocytosis) 과 연관된 림프종³⁰과 근육층까지 종양세포가 침윤하면서 얼굴의 부종을 일으키는 특수한 형태의 림프종에서도 EBV가 검출된 것으로 보고되고 있다²⁷. EBV 검출을 위해 혈청검사, southern blot hybridization, PCR 등이 사용될 수 있으나, 주로 이용되는 방법은 파라핀 포매된 조직에서 EBV-encoded RNA(EBER)의 in situ hybridization이다^{27,31}.

결 론

아직까지도 피부 림프종의 진단은 임상 및 조직학적 소견에 기초한다. 하지만 최근 급속한 면역학 기법의 발달로 대부분의 면역조직화학 검사가 신선조직이 아닌 파라핀 포매된 조직에서도 가능하여졌고, PCR을 이용하여 보다 손쉽게 분자유전학적 기법을 이용할 수 있게 되었다. 그러므로 정확한 피부 림프종의 진단 및 분류를 위해서는 임상 및 조직학적 소견과 함께 보조적으로 이러한 면역조직화학 소견 및 분자유전학적 소견을 적극 활용하여야 할 것이다. 여기에 우리나라에서 유병율이 비교적 높은 EBV감염 여부도 염두에 두어야 한다.

참 고 문 헌

1. Willemze R, Sterry KW, Berti E, et al. *EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: A proposal from the cutaneous lymphoma study group of the European organization for research and treatment of cancer.* Blood 1997;90: 354-71
2. Slater DN. *Review of investigative diagnostic techniques for cutaneous lymphoma.* Semin Dermatol 1994;13:166-71
3. Stansfeld AG, Diebold J, Kapanci Y, et al. *Updated Kiel classification for lymphomas.* Lancet 1988;1:292-3
4. Sander CA, Kind P, Kaudewitz P, Raffeld M, Jaffe ES. *The revised European-American classification of lymphoid neoplasms (REAL): A new perspective for the classification of cutaneous lymphomas.* J Cutan Pathol 1997;24:329-41
5. Willemze R, Meijer CJLM. *EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: A comparison with the R.E.A.L. classification and the proposed WHO classification.* Ann Oncol 2000;11 Suppl 1:11-15
6. Jaffe ES, Sander CA, Flaig MJ. *Cutaneous lymphomas: A proposal for a unified approach to classification using R.E.A.L./WHO classification.* Ann Oncol 2000;11 Suppl 1:17-21
7. Duncan LM. *Cutaneous lymphoma: Understanding the new classification schemes.* Dermatol Clin 1999;17:569-92
8. Santucci M, Pimpinelli N, Arganini L. *Primary cutaneous B-cell lymphoma: A unique type of low-grade lymphoma. Clinicopathologic and immunologic study of 82 cases.* Cancer 1991;67:2311-26
9. Wallace ML, Smoller BR. *Immunohistochemistry in diagnostic dermatopathology.* J Am Acad Dermatol 1996;34:163-83
10. Cartun RW, Coles FB, Pastuszak WT. *Utilization of monoclonal antibody L26 in the identification and confirmation of B-cell lymphomas: A sensitive and specific marker applicable to formalin and B5-fixed, paraffin-embedded tissues.* Am J Pathol 1987;129:415-21
11. Schwab U, Stein H, Gerdes J, et al. *Production of a monoclonal antibody specific for Hodgkin and Sternberg-Reed cells of Hodgkin's disease and a subset of normal lymphoid cells.* Nature 1982;299:65-7
12. Hudson AR, Smoller BR. *Immunohistochemistry in diagnostic dermatopathology.* Dermatol Clin 1999;17:667-89
13. Ngan B, Picker LJ, Medeiros LJ, et al. *Immunophenotypic diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma in paraffin sections: Coexpression of L60 (Leu 22) and L26 antigens correlates with malignant histologic findings.* Am J Clin Pathol 1989; 91:579-83
14. Harris NL, Data RE. *The distribution of neoplastic and normal B-lymphoid cells in nodular lymphomas: Use of an*

- immunoperoxidase technique on frozen sections.* Hum Pathol 1982;13:610-7
15. Cerroni L, Kerl H. *Diagnostic immunohistology: Cutaneous lymphomas and pseudolymphomas.* Semin Cutan Med Surg 1999;18:64-70
 16. Willemze R, de Graaff-Reitsma CB, Cnossen J, Van Vloten WA, Meijer CTLM. *Characterization of T-cell subpopulations in skin and peripheral blood of patients with cutaneous T-cell lymphomas and benign inflammatory dermatoses.* J Invest Dermatol 1983;80:60-6
 17. Kohler S, Zehnder JL. *Use of the polymerase chain reaction in the evaluation of cutaneous T-cell infiltrates.* Dermatol Clin 1999;17:657-66
 18. Flaig MJ, Schuhmann K, Sander CA. *Impact of molecular analysis in the diagnosis of cutaneous lymphoid infiltrates.* Semin Cutan Med Surg 2000;19:87-90
 19. Bergman R. *How useful are T-cell receptor gene rearrangement studies as an adjunct to the histopathologic diagnosis of mycosis fungoides?* Am J Dermatopathol 1999;21:498-502
 20. Ramasamy I, Brisco M, Morley A. *Improved PCR method for detecting monoclonal immunoglobulin heavy chain rearrangement in B cell neoplasms.* J Clin Pathol 1992;45:770-5
 21. Volkenandt M, Wienecke R, Tiemann M. *Detection of monoclonal lymphoid cell populations by polymerase chain reaction technology.* Dermatol Clin 1994;12:341-9
 22. Rezuze WN, Abernathy EC, Tsonglis GJ. *Molecular diagnosis of B- and T-cell lymphomas: Fundamental principles and clinical applications.* Clin Chemistry 1997;43:1814-23
 23. Wood GS, Haeffner A, Dummer R, Crooks CF. *Molecular biology techniques for the diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma.* Dermatol Clin 1994;12:231-41
 24. Mielke V, Staib G, Boehncke W, Duller B, Sterry W. *Clonal disease in early cutaneous T-cell lymphoma.* Dermatol Clin 1994;12:351-60
 25. Weiss LM, Wood GS, Ellisen LW, Reynolds TC, Sklar J. *Clonal T-cell populations in pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (Mucha-Habermann Disease).* Am J Pathol 1987;126:417-21
 26. Kalfoti K, Hansen BH, Thestrup-Pedersen K. *Cytogenetic findings in cell lines from cutaneous T-cell lymphoma.* Dermatol Clin 1994;12:295-304
 27. Iwatsuki K, Xu Z, Ohtsuka M, Kaneko F. *Cutaneous lymphoproliferative disorders associated with Epstein-Barr virus infection: A clinical overview.* J Dermatol Sci 2000;22:181-95
 28. Iwatsuke K, Xu Z, Takata M, et al. *The association of latent Epstein-Barr virus infection with hydroa vacciniforme.* Br J Dermatol 1999;140:715-21
 29. Cho KH, Kim CW, Lee DY, et al. *An Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative lesion of the skin presenting as recurrent necrotic papulovesicles of the face.* Br J Dermatol 1996;134:791-6
 30. Igarashi H, Ogai M, Ogawa H. *An autopsy case of malignant histiocytosis associated with mosquito hypersensitivity.* Jpn J Clin Dermatol 1992;46:817-21
 31. Su I, Hsieh H. *Clinicopathological spectrum of Epstein-Barr virus-associated T cell malignancies.* Leuk Lymphoma 1992; 7:47-53