

Mononucleosis infecciosa en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en tratamiento con azatioprina

Ana Bargalló^a, Silvia Carrión^a, Eugeni Domènech^a, Juan Antonio Arévalo^b, Míriam Mañosa^a, Eduard Cabré^a, José Luis Cabriada^b y Miquel Àngel Gassull^a

^aServicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

^bServicio de Aparato Digestivo. Hospital de Galdakao. Galdácano. Vizcaya. España.

RESUMEN

El uso de fármacos inmunomoduladores para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal es cada vez más común. Las complicaciones infecciosas son uno de los efectos adversos más habituales asociados a este tipo de fármacos. En los últimos años se ha prestado especial atención a determinadas infecciones latentes dado que, en pacientes bajo tratamiento inmunomodulador, pueden reactivarse y cursar de forma fatal. Por esta razón, ya se han establecido estrategias de cribado para el virus de la hepatitis B o la tuberculosis antes de iniciar este tipo de terapias. El virus de Epstein-Barr es un herpesvirus cuya primoinfección suele cursar de forma asintomática, pero puede presentarse con formas clínicas agresivas o quedar acantonado y ser causa del posterior desarrollo de linfoma. Se presentan 2 casos de mononucleosis infecciosa de presentación atípica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con azatioprina y se revisa la literatura médica en relación con la actitud que cabe adoptar en este tipo de pacientes.

INFECTIOUS MONONUCLEOSIS IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE UNDER TREATMENT WITH AZATHIOPRINE

The use of immunomodulators for the treatment of inflammatory bowel disease is increasing. One of the most common adverse effects associated with this kind of drugs are infectious complications. In recent years, special attention has been paid to certain latent infections which, in patients un-

der immunomodulatory therapy, can be reactivated and prove lethal. Consequently, preventive actions have been adopted, such as screening for hepatitis B virus and tuberculosis infection before starting these treatments.

Primary infection with the Epstein-Barr herpesvirus is usually asymptomatic. However, this virus can have an aggressive course and even lead to the development of lymphoma. We report two cases of atypical infectious mononucleosis in patients with inflammatory bowel disease under azathioprine therapy and review the available evidence on the most appropriate therapeutic approach in this subset of patients.

INTRODUCCIÓN

Las tiopurinas (azatioprina [AZA] y 6-mercaptopurina [6-MP]) son los fármacos inmunomoduladores utilizados con mayor frecuencia en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Aunque tradicionalmente sólo se introducían ante el desarrollo de fenómenos de corticodependencia, corticorretractariedad o para el tratamiento de la enfermedad fistulizante, en los últimos años su uso se ha ampliado para la prevención de la inmunogenicidad de agentes biológicos, la recurrencia posquirúrgica o incluso como tratamiento de mantenimiento inicial en pacientes pediátricos¹. Las tiopurinas actúan inhibiendo la proliferación de los linfocitos T y B e induciendo su apoptosis². Su inicio de acción es lento (entre 3 y 6 meses). En caso de obtenerse una respuesta clínica adecuada, no hay consenso en cuanto a su duración, aunque los estudios controlados disponibles indican que su retirada se sigue de la recidiva clínica en una elevada proporción de pacientes, por lo que parece razonable seguir el tratamiento de forma indefinida³⁻⁶.

Por otra parte, la incidencia de efectos adversos asociados al uso de tiopurinas se sitúa alrededor del 20-30%. Clásicamente, los efectos adversos de las tiopurinas se han agrupado en los siguientes: a) de tipo alérgico (intoleran-

Este trabajo ha sido financiado en parte por CIBERehd, Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad.

Correspondencia: Dr. E. Domènech Morral.
Servei Aparell Digestiu. 5.ª planta, edifici general.
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Ctra. del Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona. España.
Correo electrónico: edomenech.germanstrias@gencat.net

Recibido el 3-12-2007; aceptado para su publicación el 10-12-2007.

cia digestiva, pancreatitis aguda, hepatitis colestásica, síndrome *flu-like*), que aparecen durante las primeras semanas de tratamiento y reaparecen con la reexposición al fármaco, por lo que suelen significar la retirada definitiva del tratamiento, y *b*) de tipo dosis-dependiente (mielotoxicidad, hepatotoxicidad [citólisis]), que pueden aparecer en cualquier momento del tratamiento y solucionarse con la modificación de la dosis en una proporción considerable de casos. En este grupo se incluiría también la aplasia medular, que representaría el grado máximo de mielotoxicidad en pacientes con un déficit completo de tiopurin-metil-transferasa.

Aunque más difícilmente cuantificables, el desarrollo de tumores (especialmente los linfomas) y de ciertas infecciones debería considerarse como otro grupo de efectos adversos relacionados con el uso de tiopurinas. Respecto a las infecciones, su incidencia en estos pacientes se cifra alrededor del 10%, y se han comunicado múltiples casos de infecciones por herpesvirus (citomegalovirus, varicela-zoster, herpes simple) con formas de presentación atípica o de curso tórpido o complicado^{3,7}. Dentro de los herpesvirus, el virus de Epstein Barr (VEB) presenta algunas peculiaridades, tanto por las manifestaciones clínicas de la primoinfección como por sus potenciales connotaciones a largo plazo. Las posibles formas de presentación de la infección por el VEB son: *a*) infección primaria silente, que tiene lugar en la infancia, de forma asintomática, y da lugar a un estado de portador crónico en el que el genoma viral se halla integrado en linfocitos B (infección latente); *b*) mononucleosis infecciosa aguda, que es la forma clínica habitual a partir de la adolescencia y cuya gravedad dependerá de la vía de transmisión, la carga viral y los factores inmunológicos; *c*) mononucleosis infecciosa fatal, dentro de la que se incluirían el síndrome de Duncan/XLP (proliferación incontrolada de linfocitos B infectados, recesivo ligado al cromosoma X, y afecta a niños varones) y el síndrome hemofagocítico (asociado a tratamiento inmunosupresor, cursa con fiebre alta, síntomas constitucionales, alteración de la bioquímica hepática, citopenia y coagulopatía), y *d*) mononucleosis infecciosa crónica, con síntomas recurrentes/crónicos, desarrollo de tumores (linfoma de Burkitt, carcinoma nasofaríngeo y/o síndromes linfoproliferativos en pacientes receptores de trasplantes)^{8,9}.

A pesar de que la incidencia de infecciones virales se halla incrementada en pacientes con EII bajo tratamiento inmunomodulador con tiopurinas, la actitud que cabe adoptar durante y, sobre todo, tras la infección no está claramente establecida. Presentamos 2 casos de infección por el VEB en pacientes con enfermedad de Crohn (EC) en tratamiento con AZA, y se revisa la literatura médica al respecto, dadas las repercusiones que la infección latente por este virus podría comportar.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Caso 1

Varón de 19 años de edad, afectado de EC ileal y pancólica de 4 años de evolución. Al año del diagnóstico requirió una resección ileal por per-

sistencia de un plastrón ileal inflamatorio a pesar de seguir un tratamiento antibiótico y esteroideo, y precisó dos reintervenciones por dehiscencia de suturas y cuadro adherencial. Posteriormente, inició tratamiento de mantenimiento con AZA (2,5 mg/kg/día), pero presentó un nuevo brote de actividad junto con una enfermedad perianal compleja 10 meses después. Por ello, se añadió tratamiento con infliximab (IFX), con buena respuesta inicial, y permaneció asintomático bajo tratamiento combinado (AZA oral e IFX cada 8 semanas) durante 18 meses, tras los que se retiró el IFX por una remisión mantenida y una enfermedad perianal inactiva constatada por técnicas de imagen. Tres años después, el paciente consultó por un síndrome febril de 2 semanas de evolución, sin clínica digestiva ni evidencia de enfermedad perianal activa. Análíticamente, destacaba una cifra de leucocitos de $5,1 \times 10^9/l$, con una linfopenocitosis relativa ($1,4 \times 10^9/l$ neutrófilos, $2,9 \times 10^9/l$ linfocitos, 680 monocitos), un discreto aumento de las transaminasas (AST; 48 U/l; ALT, 61 U/l) e hipergammaglobulinemia policlonal. Se estableció el diagnóstico de mononucleosis infecciosa por positividad a anticuerpos IgG e IgM anti-VCA (proteínas de la cápside) y anticuerpos heterófilos negativos, junto con la negatividad del resto de estudios microbiológicos (incluidas las serologías para citomegalovirus y herpesvirus). En este contexto, se suspendió el tratamiento con AZA y se inició tratamiento antiviral (valganciclovir durante 2 semanas, siguiendo con valaciclovir durante 6 semanas más, con buena respuesta clínica, normalización de la fórmula leucocitaria y de la bioquímica hepática al mes de tratamiento, y ADN del VEB negativo (detectado por reacción en cadena de la polimerasa) al final del tratamiento. Un mes más tarde se reintrodujeron las tiopurinas sin que se hayan presentado otras complicaciones en los 11 meses de seguimiento posterior.

Caso 2

Varón de 32 años de edad, afectado de EC ileal y pancólica, que presentó varios brotes de actividad con buena respuesta a esteroides intravenosos y salicilatos orales. A los 7 años del diagnóstico de la enfermedad, se le practicó una resección ileocecal por presentar estenosis ileal, tras la cual siguió una profilaxis de la recurrencia con AZA (2 mg/kg/día), permaneciendo desde entonces en remisión clínica y endoscópica. Seis años después, ingresó por un cuadro de 15 días de evolución de fiebre alta (40 °C), astenia, anorexia con pérdida ponderal de 5 kg y polimialgias, sin sintomatología propia de EII ni focalidades infecciosas, a excepción de una faringoamigdalitis. En la exploración física destacaba una fiebre elevada (39 °C), presencia de adenopatías laterocervicales y hepatoesplenomegalia. En la analítica se constató la presencia de leucopenia ($1,2 \times 10^9/l$ leucocitos, $0,6 \times 10^9/l$ neutrófilos, $0,3 \times 10^9/l$ linfocitos), con discreta hipertransaminasemia (AST, 90 U/l; ALT, 62 U/l) y aumento de LDH (453 U/l). De los estudios microbiológicos cursados, únicamente los anticuerpos heterófilos y anti-VCA IgM resultaron positivos, por lo que se estableció el diagnóstico de mononucleosis infecciosa. Desde el mismo día de su ingreso, se retiró al paciente el tratamiento inmunomodulador y se inició cobertura antibiótica empírica de amplio espectro. A pesar de ello, persistió febril y con neutropenia progresiva hasta hacerse de grado IV ($0,5 \times 10^9/l$ neutrófilos), por lo que requirió la administración de factor estimulador de granulocitos. El paciente persistió febril durante 2 semanas más, con alteración de la bioquímica hepática en forma de hipertransaminasemia y patrón de colestasis disociado (AST, 152 U/l; ALT, 156 U/l; fosfatasa alcalina, 258 U/l; GGT 190 U/l; bilirrubina, 0,77 mg/dl). Por este motivo se descartó la presencia de un proceso linfoproliferativo mediante tomografía computarizada toracoabdominal y aspirado de médula ósea. Finalmente, el paciente evolucionó de forma favorable con desaparición de la clínica y con resolución biológica del cuadro, sin posteriores complicaciones en los 16 meses de seguimiento posterior, a pesar de la reintroducción de AZA a los 6 meses del alta hospitalaria.

DISCUSIÓN

En la actualidad, las tiopurinas son el tratamiento inmunomodulador de elección en la EII, y ha quedado claramente establecida su eficacia tanto en la EC^{10,11} como en la colitis ulcerosa^{12,13}. Sin embargo, su potencial toxicidad no debe infravalorarse y, aunque no hay recomendaciones claramente establecidas al respecto, se aconseja la realización de controles hematológicos y de la función hepática de forma periódica e independientemente del tiempo de tratamiento³. El tratamiento con tiopurinas se ha aso-

ciado a una mayor incidencia de infecciones virales, pero no bacterianas^{14,15}. Este tipo de infecciones no se desarrolla de forma más frecuente en pacientes con antecedentes de leucopenia inducida por el propio fármaco, por lo que su aparición no puede predecirse ni prevenirse (a excepción de los virus para los que disponemos de vacunas efectivas). Por este mismo motivo, se desconoce cuál debe ser la actitud en pacientes que presenten infecciones virales graves bajo tratamiento inmunomodulador una vez éstas se han superado⁷. Este aspecto cobra una especial relevancia en el caso de la infección por el VEB, uno de los pocos virus (junto con el virus JC en relación con la leucoencefalopatía multifocal progresiva) que se ha visto implicado en el desarrollo de enfermedades graves como consecuencia de su acantonamiento en pacientes tratados con fármacos inmunomoduladores.

La primoinfección por el VEB a partir de la adolescencia suele cursar con un cuadro de mononucleosis infecciosa generalmente benigna, con fiebre autolimitada en 1-2 semanas, asociada a faringoamigdalitis, adenopatías y hepatoesplenomegalia. El diagnóstico se realiza mediante la detección de anticuerpos heterófilos y, en caso de que éstos sean negativos, es necesaria la determinación de IgM específica anti-VCA para confirmar la infección aguda^{8,16}. En pacientes bajo tratamiento con tiopurinas debe tenerse en cuenta la posibilidad de formas de presentación atípica. Tras una detallada búsqueda bibliográfica, hemos hallado tan sólo otros 6 casos de infección por el VEB en pacientes con EII (todos ellos afectados de EC) y bajo tratamiento con AZA o 6-MP¹⁷⁻²¹. Tres de ellos siguieron un curso típico y benigno, sin necesidad de tratamiento específico, mientras que los 3 restantes cursaron en forma de síndrome hemofagocítico con desenlace fatal a pesar de la suspensión de AZA, instauración de tratamiento antiviral y administración de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). En los 2 casos presentados, se trataba de pacientes con EC en remisión prolongada bajo tiopurinas en los que la primoinfección por el VEB se presentó en forma de cuadro de fiebre alta persistente, notable neutropenia y alteración de la biología hepática, lo que obligó a descartar el linfoma, dado el contexto clínico (EII de larga evolución bajo tratamiento con AZA desde hacía años) y la forma de presentación (fiebre sin focalidad asociada a un cuadro tóxico y leucopenia). De forma general, se aconseja la interrupción del tratamiento inmunomodulador durante 2-3 semanas en los pacientes inmunodeprimidos que desarrollan infecciones por herpesvirus⁷; en los casos aquí descritos, además de la retirada de AZA en ambos, el primer paciente recibió en el momento agudo tratamiento antiviral específico, y presentó un curso benigno de la enfermedad, por lo que se pudo reintroducir AZA al mes del episodio infeccioso. El segundo caso, sin tratamiento antiviral, requirió la administración de G-CSF por el desarrollo de neutropenia grave y evolucionó más lentamente hacia una progresiva mejoría clínica y biológica, lo que permitió la reintroducción de AZA a los 6 meses. Una vez superada la primoinfección por el VEB, el genoma viral queda integrado en los linfocitos B, dando lugar

a un estado de portador crónico o infección latente controlada por la inmunidad celular⁸. En el contexto de este estado de latencia el VEB podría desempeñar un papel oncogénico relevante. De hecho, el tratamiento inmunosupresor se ha relacionado con un mayor riesgo de linfoma no hodgkiniano en pacientes trasplantados o con artritis reumatoide, correspondiendo más del 80% de estos tumores a formas asociadas al VEB²²⁻²⁴. El riesgo de desarrollo de linfomas en los pacientes con EII y el papel de su actividad inflamatoria y del tratamiento inmunomodulador sobre éste son todavía controvertidos²⁵. Diversos estudios poblacionales no lograron demostrar un incremento significativo del riesgo²⁶, pero una revisión y un metaanálisis recientes mostraron un aumento global del riesgo de linfoma en pacientes con EII tratados con tiopurinas^{27,28}. Por otra parte, se han descrito varios casos de linfoma asociado al VEB en pacientes con EII bajo tratamiento con tiopurinas²⁹⁻³² y, en pacientes trasplantados, se ha llegado a establecer un umbral (> 1.000 copias/10⁵ células mononucleadas de sangre periférica [PBMC]) a partir del cual la carga viral podría suponer un factor de riesgo significativo para el posterior desarrollo de linfomas³³. Dayharsh et al²⁹ estudiaron 18 casos de linfoma en pacientes con EII, 6 de ellos habían recibido AZA. Del total de linfomas, 7 presentaban positividad para el VEB, y 5 de ellos correspondían a pacientes tratados con AZA.

Con estas premisas, cabría preguntarse si deberíamos hacer un seguimiento de la carga viral o incluso administrar tratamiento antiviral de forma preventiva en los pacientes seropositivos para el VEB a los que se inicie tratamiento inmunomodulador o, de forma más restrictiva, en los que han presentado una primoinfección de curso atípico o más agresivo de lo habitual. Reijasse et al³⁴ estudiaron las variaciones de la carga viral del VEB en pacientes con EC, sin demostrarse elevaciones de ésta en relación con el tratamiento inmunomodulador (tiopurinas, e incluso infliximab). Estos resultados se han visto corroborados por otro estudio publicado de forma más reciente por un grupo italiano³⁵, en el que el tratamiento con IFX no se asoció a variaciones en la carga viral de diversos virus latentes, como el VEB, el virus JC, los citomegalovirus y los herpesvirus 6, 7 y 8. Sin embargo, estos estudios no evaluaron específicamente a los pacientes con formas agresivas de primoinfección por el VEB. En este contexto de formas graves de primoinfección y potencial oncogenicidad a largo plazo, se han propuesto diversas estrategias, tanto terapéuticas como preventivas, que incluyen la retirada de los inmunomoduladores, el tratamiento antiviral específico o incluso la administración de una vacuna todavía en fase de experimentación³⁶⁻⁴⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cabré E. Indicaciones de la azatioprina (o 6-mercaptopurina) en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol.* 2006;25:319-26.
2. Cara C, Peña AS, Sans M, Rodrigo L, Guerrero-Estero M, Hinojosa J, et al. Reviewing the mechanism of action of thiopurine drugs: towards a new paradigm in clinical practice. *Med Sci Monit.* 2004;10:247-54.

3. Gisbert JP, Gomollón F, Mate J, Pajares JM. Preguntas y respuestas sobre el papel de la azatioprina y la 6-mercaptopurina en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol.* 2002;25:401-15.
4. Sandborn WJ. A review of immune modifier therapy for inflammatory bowel disease: azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine, and methotrexate. *Am J Gastroenterol.* 1996; 91:423-34.
5. Lémann M, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, et al. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission with azathioprine. *Gastroenterology.* 2005;128:1812-18.
6. Villien M, Dahlerup JF, Munck LK, Norregaard P, Gronbaek K, Fallingbrog J. Randomized controlled azathioprine withdrawal after more than two years treatment in Crohn's disease: increasing relapse rate the following year. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:1147-52.
7. Bernal I, Domènech E, García-Planella E, Cabré E, Gassull MA. Infecciones oportunistas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal bajo tratamiento inmunosupresor. *Gastroenterol Hepatol.* 2003;26:19-29.
8. Epstein MA, Morgan AJ. Clinical consequences of Epstein-Barr virus infection and possible control by an anti-viral vaccine. *Clin Exp Immunol.* 1983;53:257-71.
9. Kimura H. Pathogenesis of chronic active Epstein-Barr virus infection: is this an infectious disease, lymphoproliferative disorder, or immunodeficiency? *Rev Med Virol.* 2006;16:251-61.
10. Sandborn WJ, Sutherland L, Pearson D, May G, Modigliani R, Prantera C. Azatioprina o 6-mercaptopurina para la inducción de la remisión en la enfermedad de Crohn (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (traducida de The Cochrane Library. Issue 1. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.; 2007).
11. Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azatioprina para el mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (traducida de The Cochrane Library. Issue 1. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.; 2007).
12. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Randomised, controlled trial, of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for the treatment of steroid-dependent ulcerative colitis. *Gut.* 2006;55:47-53.
13. Domènech E, García-Planella E, Bernal I, et al. Azathioprine without oral cyclosporine in the long-term maintenance of remission induced by intravenous cyclosporine in steroid-refractory severe ulcerative colitis. *Aliment Ther Pharmacol* 2002; 16:2061-5.
14. Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP, Wolke A, Korelitz BI. 6-mercaptopurine in the management of the inflammatory bowel disease: short and long-term toxicity. *Ann Int Med.* 1989; 111:641-9.
15. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut.* 2002;50:485-9.
16. Navarro Ortega D. Diagnóstico de la mononucleosis infecciosa causada por el virus de Epstein-Barr. Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario. Valencia. Control de Calidad de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Disponible en: http://www.seimc.org/control/revi_Sero/veb.htm
17. Garrido Serrano A, Pérez Martín F, Guerrero Igea FJ, Galbarro Muñoz J, Palomo Gil S. Mononucleosis infecciosa mortal durante el tratamiento con azatioprina en la enfermedad de Crohn. *Gastroenterol Hepatol.* 2000;23:7-8.
18. Posthuma EFM, Westendorp RGJ, Van der Sluys Veer A, Kluin-Nelemans JC, Kluin PhM, Lamers CBHW. Fatal infectious mononucleosis: a severe complication in the treatment of Crohn's disease with azathioprine. *Gut.* 1995;36:311-3.
19. Lobo B, Mínguez B, Molero X, Casellas F. Síndrome febril por infección por el virus del Epstein-Barr en la enfermedad de Crohn. *Med Clin (Barc).* 2003;120:677-8.
20. James DG, Stone CD, Wang HL, Stenson WF. Reactive hemophagocytic syndrome complicating the treatment of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:573-80.
21. Bastida G, Nos P, Aguas M, Beltrán B, Rodríguez M, Ponce J. Optimización del tratamiento inmunomodulador con azatioprina o 6-mercaptopurina en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol.* 2007;30:511-7.
22. Hanto DW, Frizzera G, Purtilo DT, Sakamoo K, Sullivan JL, Saemudsen AK, et al. Clinical spectrum of lymphoproliferative disorders in renal transplant recipients and the role of Epstein-Barr virus. *Cancer Res.* 1981;41:4253-61.
23. Kamel OW, Van de Rijn M, Weiss LM, Del Zoppo GJ, Hench PK, Robbins BA, et al. Brief report: reversible lymphomas associated with Epstein-Barr virus occurring during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis and dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1993;328:1317-21.
24. Penn I. Post-transplant malignancy: the role of immunosuppression. *Drug Saf.* 2000;23:101-13.
25. Jones JL, Loftus EV. Lymphoma risk in inflammatory bowel disease: is it the disease or its treatment? *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:1299-307.
26. Askling J, Brandt L, Lapidus A, Karlén P, Björkholm M, Löfberg R, et al. Risk of haematopoietic cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 2005;54:617-22.
27. Aithal GP, Mansfield JC. Review article: the risk of lymphoma associated to inflammatory bowel disease and immunosuppressive treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:1101-8.
28. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut.* 2005;54:1121-5.
29. Dayharsh GA, Loftus EV Jr, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Witzig TE, et al. Epstein-Barr virus-positive lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Gastroenterology.* 2002;122: 72-7.
30. Losco A, Gianelli H, Cassani B, Baldini L, Conte D, Basilisco G. Epstein-Barr virus-associated lymphoma in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10:425-9.
31. Larvol L, Soule JC, Le Tourneau A. Reversible lymphoma in the setting of azathioprine therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1994;331:883-4.
32. Li S, Borowitz MJ. Primary Epstein-Barr virus-associated Hodgkin disease complicating of the ileum complicating Crohn disease. *Arch Pathol Lab Med.* 2001;125:424-7.
33. Weinstock DM, Ambrossi GC, Brennan C, Kiehn TE, Jakubowski A. Preemptive diagnosis and treatment of Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplant: an approach in development. *Bone Marrow Transpl.* 2006; 37:539-46.
34. Reijasse D, Le Pendevan C, Cosnes J, Dehee A, Gendre JP, Nicolas JC, et al. Epstein-Barr virus load in Crohn's disease. Effect of immunosuppressive therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10:85-90.
35. Lavagna A, Bergallo M, Daperno M, Sostegni R, Costa C, Leto R, et al. Infliximab and the risk of latent viruses reactivation in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:896-902.
36. Okano M, Gross TG. Advanced therapeutic and prophylactic strategies for Epstein-Barr virus infection in immunocompromised patients. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007;5:403-13.
37. Funch DP, Walker AM, Schneider G, Ziyadeh NJ, Pescovitz MD. Ganciclovir and acyclovir reduce the risk of post-transplant lymphoproliferative disorder in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2005;5:2894-900.
38. Van Esser JWJ, Niesters HGM, Van der Holt B, Meijer E, Osterhaus ADE, Gratama JW, et al. Prevention of Epstein-Barr virus lymphoproliferative disease by molecular monitoring and preemptive rituximab in high-risk patients after allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2002;99:4364-9.
39. Slifkin M, Doran S, Snyderman DR. Viral prophylaxis in organ transplant recipients. *Drugs.* 2004;64:2763-92.
40. Duraiswamy J, Sherritt M, Thomson S, Tellam J, Cooper L, Connolly G, et al. Therapeutic LMP1 polyepitope vaccine for EBV-associated Hodgkin disease and nasopharyngeal carcinoma. *Blood.* 2003;101:3150-6.