

REVISÃO / REVIEWS

SORO-EPIDEMIOLOGIA DO VIRUS DE EPSTEIN-BARR (VEB)

Claudio Sergio Pannuti *

PANNUTI, C. S. Soro-epidemiologia do vírus de Epstein-Barr (VEB). *Rev. Saúde públ.*, S. Paulo, 15:93-100, 1981.

RESUMO: É feita revisão dos estudos soro-epidemiológicos do vírus de Epstein-Barr (vírus EB), mostrando a ubicuidade deste vírus, bem como sua relação com doenças malignas e não malignas do homem. O desenvolvimento de novas técnicas laboratoriais e o acúmulo, nos últimos 10 anos, de grande número de estudos soro-epidemiológicos, levaram à conclusão de que, além da associação etiológica com a mononucleose infecciosa, torna-se cada vez mais evidente a ligação do vírus EB com o linfoma de Burkitt e com o carcinoma do nasofaringe. Estas observações, além de sua extraordinária importância intrínseca, tem sido de grande utilidade para a melhor compreensão dos possíveis mecanismos e efeitos das infecções virais no homem.

UNITERMOS: Virus de Epstein-Barr (VEB). Sorologia.

INTRODUÇÃO

Em 1958, Dennis Burkitt, na época um desconhecido cirurgião que trabalhava em Uganda, descreveu pela primeira vez um linfoma que incidia de maneira endêmica em certas regiões da África, acometendo principalmente crianças.² A relação entre a prevalência do tumor e certas condições geográficas com temperatura e índice pluviométrico característicos, levaram-no a sugerir que algum agente biológico, como um mosquito ou outro artrópodo clima-dependente, poderia estar implicado na disseminação do linfoma.³ Se esta hipótese fosse verdadeira, deveria haver um agente infeccioso, provavelmente um vírus, implicado na etiologia. Assim pensando, Epstein e col.¹⁰ passaram a investigar na Inglaterra a presença de

um possível vírus oncogênico em biópsias destes tumores enviadas de Uganda por Burkitt. As inoculações deste material em camundongos recém-nascidos, ovos embrionados e sistemas celulares, bem como as pesquisas da presença do vírus a microscopia eletrônica em cortes do tecido tumoral foram sistematicamente negativas. Entretanto, através do cultivo "in vitro" das células tumorais, a partir de biópsias do linfoma de Burkitt, Epstein e col.¹¹ mostraram, em 1964, através da microscopia eletrônica, a presença de um vírus com morfologia típica dos vírus do grupo Herpes em pequena proporção dos linfócitos em cultura. Os exaustivos estudos virológicos e imunológicos que se seguiram demonstra-

* Do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo — Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 470 — 05403 — São Paulo, SP — Brasil e do Departamento de Medicina Tropical e Dermatologia da Faculdade de Medicina da USP — Av. Dr. Arnaldo, 455 — 01255 — São Paulo, SP — Brasil.

ram tratar-se de um vírus diferente de todos os outros vírus já conhecidos do grupo¹⁰, tendo recebido a denominação de vírus de Epstein-Barr (VEB) porque a linha celular na qual ele foi mostrado pela primeira vez tinha este nome.

Em 1966, Henle e Henle¹⁷ desenvolveram uma técnica de imunofluorescência indireta para detectar anticorpos específicos para o vírus de Epstein-Barr, possibilitando deste modo a execução dos primeiros estudos soro-epidemiológicos relacionados ao novo vírus. Estes estudos mostraram que os anticorpos para o VEB se distribuíam nos soros de crianças da África e dos EUA de maneira semelhante à observada nas doenças infecciosas mais comuns³⁰, observando-se em seguida que a infecção ocorria em praticamente todas as partes do mundo, incluindo as regiões mais remotas e as populações mais isoladas, como as ilhas Aleutas⁴², a tribo Tiriyo da Amazonia¹ e os nativos da Nova Guiné.²⁹ Observou-se, também, graças a estes estudos soro-epidemiológicos, que a distribuição dos anticorpos por grupos etários variava consideravelmente de acordo com o padrão de higiene e o desenvolvimento sócio-econômico das regiões e populações estudadas. Assim, nas populações de baixo nível sócio-econômico, a grande maioria, senão todas as crianças já tinham anticorpos para o VEB nos primeiros 5 anos de vida, enquanto em populações de alto nível sócio-econômico a aquisição de anticorpos ocorria mais tardiamente, muitas vezes só na adolescência ou ainda mais tarde^{24,33,41}. Deste modo, pôde-se concluir que, dependendo dos padrões de higiene e das condições sociais, as infecções primárias pelo VEB ocorriam mais cedo ou mais tarde, mas, com o avanço da idade, todos os adultos, com raras exceções, adquiriam anticorpos para este vírus, em qualquer parte do mundo.

A mera detecção de anticorpos anti-cápside do vírus EB, através do método de Henle e Henle, logo provou ser insuficiente para vincular o VEB ao linfoma de Burkitt

ou a qualquer outra doença, já que ocorria com grande frequência nas populações normais. Contudo, a titulação destes anticorpos permitiu que se comparasse os títulos observados na população normal com aqueles observados nos doentes, comprovando-se deste modo que o VEB continuava sendo um sério candidato à etiologia do linfoma de Burkitt (Henle e col.¹⁹), além de terem sido encontradas associações entre este vírus e outras doenças neoplásicas, dentre as quais se destacava o carcinoma de nasofaringe. Esta nova associação surgiu a partir das observações de Old e col.^{14,15,37,38} de que o soro de pacientes com esta neoplasia maligna comportava-se em testes de dupla difusão com extratos de culturas de linfócitos produtoras de VEB de maneira idêntica ao soro de pacientes com linfoma de Burkitt. Mais tarde, comprovou-se que todos os pacientes com carcinoma de nasofaringe tinham anticorpos para o vírus EB e que os títulos de anticorpos anti-cápside (anti-EB VCA) eram bem maiores do que os respectivos controles⁷.

Por outro lado, a alta incidência de anticorpos para o VEB em populações normais sugeria que este vírus, ao lado de sua aparente associação com duas neoplasias raramente encontradas, poderia provocar algum outro tipo de doença, mais comum. Os primeiros estudos no sentido de detectar-se as eventuais manifestações clínicas da infecção pelo VEB, realizadas em crianças, não foram bem sucedidas. A chave do enigma, porém, foi encontrada por acaso em 1968, quando uma técnica do laboratório de Henle e Henle contraiu mononucleose infecciosa clássica, pois observou-se que os anticorpos para o VEB, persistentemente negativos em amostras de sangue colhidas previamente por outros motivos, apareceram durante a doença²⁰. Análises soro-epidemiológicas realizadas inicialmente na Universidade de Yale^{15,34,35} e confirmadas em seguida por vários grupos^{7,16,19,22,23,26,40} mostraram, de forma muito nítida, que os anticorpos anti-EB

VCA, sempre ausentes antes da mononucleose infecciosa, apareciam regularmente no decorrer desta, persistindo então por muitos anos. Pôde-se observar também que nenhuma das pessoas que tinha anticorpos para o VEB, em títulos de 1:10 ou maior, desenvolveu mononucleose infecciosa. Estes estudos soro-epidemiológicos constituíram-se na prova mais convincente de que o VEB era o agente etiológico da mononucleose infecciosa, fato comprovado mais tarde através da demonstração de IgM EBV-específico na fase aguda da doença, da demonstração do VEB de secreções de orofaringe nos casos de mononucleose infecciosa e de várias outras formas¹².

SORO-EPIDEMIOLOGIA DO LINFOMA DE BURKITT

Embora os estudos soro-epidemiológicos iniciais, realizados nas regiões africanas onde o linfoma de Burkitt é endêmico, indicassem que alguns adolescentes não tinham anticorpos para o VEB^{28,30}, observou-se mais recentemente, através da utilização de técnicas mais sensíveis, que os indivíduos não reatores são encontrados somente entre crianças com 3 anos ou menos de idade^{8,36}. Estes estudos, utilizando técnicas mais sensíveis, confirmaram por outro lado que os títulos médios geométricos dos anticorpos anti-EB VCA eram 8 a 10 vezes maiores nos pacientes com linfoma de Burkitt do que nos controles normais. A introdução de novos métodos de dosagem de anticorpos específicos para o VEB como os testes para Ac anti-antígenos precoces (anti-EA), com seus dois padrões de fluorescência - D (difuso) e R (restrito)¹⁸ -, permitiu evidenciar diferenças ainda maiores entre pacientes com linfoma de Burkitt e os controles normais. Assim, mais de 85% dos pacientes com linfoma tinham Ac contra os antígenos precoces do VEB, com acentuado predomínio do padrão R²³ e em títulos tão altos que algumas vezes chegavam inclusive a exceder os títulos de anti-

corpos anti-EB VCA, enquanto os controles raramente apresentavam anticorpos anti-EA e estes, quando presentes, estavam em títulos baixos.

Enquanto os dados soro-epidemiológicos mostram que a infecção primária pelo VEB nas regiões de prevalência do linfoma de Burkitt ocorrem principalmente no grupo etário de 1 a 3 anos, observa-se que a incidência máxima deste linfoma encontra-se no grupo etário de 6 a 8 anos²¹. Este intervalo entre as soroconversões para o VEB e a incidência máxima do linfoma de Burkitt indica que o desenvolvimento do tumor poderia estar relacionado ou a uma infecção primária tardia, rara na região, ou então a um evento secundário, que ocorreria alguns anos após a infecção primária. Para investigar estas possibilidades, um estudo prospectivo foi iniciado no início da década de 70, em Uganda, sob os auspícios da IARC (International Agency for Research on Cancer). Amostras de soro de mais de 42.000 crianças de 1 a 5 anos de idade foram coletadas e armazenadas para processamento posterior, sendo as crianças mantidas sob vigilância epidemiológica. Até o último relato, 14 casos de linfoma de Burkitt foram diagnosticados: em todos eles os anticorpos anti-EB VCA foram detectados entre 5 a 54 meses *antes do diagnóstico do tumor*. Estes resultados mostraram que o linfoma de Burkitt, se causado pelo VEB, deve ser consequência de um evento posterior, secundário. Pelo menos 3 destes tumores possivelmente não estavam associados ao VEB, não se detectando nem Ac anti-EA nem DNA viral nas células tumorais. Nos outros 11 casos, associados ao VEB, os títulos de anticorpos anti-EB VCA pré-tumor eram substancialmente mais elevados do que os controles. Estes achados permitiram calcular o fator de risco associado à presença de altos títulos de Ac anti-EB VCA naquela população infantil, concluindo-se que o risco de desenvolver linfoma de Burkitt naquela região africana era aproximadamente 30 vezes maior nas crianças com título de

Ac anti-EB VCA 2 ou mais diluições acima da média da população controle normal, um risco consideravelmente maior que o observado por exemplo entre tabagismo pesado e carcinoma broncogênico^{9,21}.

O linfoma de Burkitt também é encontrado na Europa, EUA e em outros países ocidentais, mas nas populações caucasianas cerca de 80% dos casos parecem não estar relacionados com o VEB, contrastando assim com o que se observa no linfoma de Burkitt africano, onde esta associação foi mostrada em 97% dos casos descritos até o momento^{21,31}. Estes achados parecem sugerir a existência de duas formas distintas do linfoma de Burkitt: uma associada ao VEB, que ocorre endemicamente na África e só esporadicamente em outras partes do mundo, e uma outra, não associada ao VEB, que ocorre raramente em todas as partes do mundo, inclusive na África.

SORO-EPIDEMIOLOGIA DO CARCINOMA DO NASOFARINGE

Embora o carcinoma do nasofaringe tenha sido descrito em várias partes do mundo, sua ocorrência parece ser bem maior em certas regiões do mundo, como no Sudeste da China, Norte e Este da África, e no Alaska. Nestas regiões, a infecção primária pelo VEB ocorre geralmente nos primeiros anos de vida⁸. Entretanto, o carcinoma do nasofaringe é uma doença predominantemente de adultos, de modo que a infecção primária pelo VEB geralmente precede o desenvolvimento do tumor de muitos anos. Todos os pacientes com esta neoplasia, observados em Hong Kong, Singapura, Este da África, ou Tunísia, têm mostrado anticorpos anti-EB VCA, mas os controles normais destas regiões também³². Contudo, os títulos de anticorpos anti-EB VCA dos pacientes são significativamente maiores que os controles (8 a 10 vezes). Além disso, a exemplo do que ocorre no linfoma de Burkitt, a pesquisa de anticorpos anti-antígenos precoces (anti-EA) tem mostrado acentuadas diferenças entre os

pacientes com o tumor e os controles, havendo nesta neoplasia o predomínio do padrão anti-D, embora o padrão anti-R possa ser observado nos estágios iniciais da doença²².

A exemplo do que ocorre com os anticorpos anti-EB VCA, o título dos Ac anti-EA aumenta com o desenvolvimento do tumor, de tal modo que estes se encontram em nível máximo em pacientes nos estágios III e IV da doença. Anticorpos anti-D são raramente encontrados em indivíduos normais.

Outro achado importante no carcinoma do nasofaringe é a presença quase que uniforme de anticorpos anti-EB VCA da classe IgA. Algumas vezes anticorpos IgA anti-EA também são observados²⁵. Estes anticorpos anti-EBV da classe IgA são encontrados só muito raramente em controles normais, e quando presentes são sempre anti-EB VCA, mesmo assim em títulos baixos.

O número de casos de carcinoma do nasofaringe em pacientes caucasianos é muito pequeno para se fazer comparações estatisticamente significativas, mas o espectro de anticorpos e os títulos de Ac IgG e IgA anti-EB VCA e anti-EA nos casos relatados até o momento parecem ser comparáveis aos casos observados em chineses e africanos.

SORO-EPIDEMIOLOGIA DA MONONUCLEOSE INFECCIOSA

A mononucleose infecciosa clássica, com anticorpos heterófilos positivos, é tida como uma doença típica de populações de nível sócio-econômico elevado e de países desenvolvidos, que acomete principalmente adultos jovens. Por outro lado, em populações de baixo nível sócio-econômico, e em países em desenvolvimento, onde a infecção pelo VEB ocorre logo nos primeiros anos de vida, esta entidade seria só raramente observada, pois a idade na qual ocorre a infecção primária pelo vírus EB parece ser o determinante fundamental para a sua

ocorrência¹⁴. Assim, quando esta infecção ocorre na infância, ela tende a ser assintomática ou a se expressar clinicamente de forma não característica, enquanto que a infecção primária que ocorre em adultos jovens costuma manifestar-se como mononucleose clássica em mais de 50% dos casos¹³.

Entretanto, estudos feitos em São Paulo, onde aproximadamente 80% da população já tem anticorpos para o VEB aos 12 anos de idade^{1,5}, mostraram que a mononucleose infecciosa clássica também ocorre em países em desenvolvimento, só que em uma faixa etária mais baixa daquela observada nos países desenvolvidos⁶. A explicação destes achados estaria provavelmente no fato de que, embora a infecção pelo VEB em crianças tenda a ser assintomática ou não característica, a pequena percentagem destas infecções que se expressam clinicamente como mononucleose infecciosa típica representaria, em termos absolutos, um número razoavelmente grande de casos. Através da utilização de testes que permitam o diagnóstico dos casos heterófilo-negativos, como a pesquisa de anticorpos da classe IgM EBV-específicos, observou-se que o número de casos na infância, em países em desenvolvimento, é inclusive maior do que o número de casos em adolescentes e adultos jovens³⁹, contrastando nitidamente com o que se observa nos países desenvolvidos. Estudos prospectivos em crianças, para determinar-se qual a proporção de infecções pelo VEB que se manifestam como mononucleose infecciosa clássica, com anticorpos heterófilos positivos, como mononucleose infecciosa sem anticorpos heterófilos, e como infecções subclínicas ou não característica, seriam importantes para que se tivesse uma visão mais precisa destes aspectos.

OBSERVAÇÕES SORO-EPIDEMIOLÓGICAS EM OUTRAS DOENÇAS

O encontro de altos títulos de anticorpos anti-EB VCA do tipo IgG, quando compa-

rados com controles normais, tem sido observado em uma série de doenças, malignas e não-malignas. Entre estas, incluem-se a sarcoidose, o lupus eritematoso disseminado, doenças renais crônicas, ataxia-telangiectasia, doença de Hodgkin e outros linfomas malignos, leucemia linfóide crônica e outras leucemias, vários tipos de carcinomas, sarcoma de Kaposi e provavelmente outras condições²¹. Entretanto, em todas estas doenças, a média geométrica dos títulos de Ac anti-EB VCA é bem inferior à observada no linfoma de Burkitt, no carcinoma do nasofaringe ou na mononucleose infecciosa. Além disso, pacientes sem anticorpos anti-EB VCA são encontrados na maioria destas doenças, dependendo do grupo etário afetado e das condições geográficas e sócio-econômicas envolvidas. A incidência de anticorpos anti-EA também é substancialmente menor do que a observada no linfoma de Burkitt e no carcinoma do nasofaringe e na mononucleose infecciosa²¹ e, quando presentes, estão em títulos muito baixos. Além disso, não se detectou, até hoje, ácidos nucleicos do VEB em nenhum outro tumor a não ser o linfoma de Burkitt e o carcinoma do nasofaringe³¹. Por todos estes fatos, parece muito pouco provável que o VEB possa ter algum papel na gênese destas doenças, devendo se encontrar outra explicação para os níveis elevados de anticorpos anti-EB VCA. Como a deficiência da imunidade celular parece ser o fator comum a todas as doenças mencionadas acima, pode-se admitir que os altos títulos de anticorpos IgG anti-EB VCA poderiam resultar da ativação de um estado de infecção latente que regularmente ocorre no SRE após a infecção primária pelo VEB. De fato, altos títulos de anticorpos parecem correlacionar-se significativamente com evidência de disfunção dos linfócitos T²⁷. Estudos neste sentido são necessários para determinar se esta interpretação é correta.

PANNUTI, C. S. [The seroepidemiology of the Epstein-Barr virus (EBV)]. *Rev. Saúde públ.*, S. Paulo, 15:93-100, 1981.

ABSTRACT: Since the discovery of the Epstein-Barr virus (EBV) in 1964, seroepidemiological studies have sought to characterize this member of the Herpetoviridae family. Through these studies the ubiquity of EBV became evident, as did its relationship to human malignant and non-malignant diseases. Besides being linked etiologically with infectious mononucleosis, the Epstein-Barr virus is closely associated with Burkitt lymphoma and nasopharyngeal carcinoma. In addition to the intrinsic value of the findings reported, these extremely important studies have also brought a better understanding of the possible mechanisms and affects of viral infections in man.

UNITERMS: Epstein-Barr, virus. Serology.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BLACK, F. L. et al. Prevalence of antibody against virus in Tiriyo, an isolate Amazon tribe. *Amer. J. Epidem.*, 91:430-8 1970.
2. BURKITT, D. A sarcoma involving the jaws in African children. *Brit. J. Surg.*, 46:218-23, 1958.
3. BURKITT, D. Determining the climatic limitations of a children's cancer common in Africa. *Brit. med. J.*, 2:1019-23, 1962.
4. CANDEIAS, J. A. N. & PEREIRA, M. S. A survey for EB virus antibody in adults and children of different ages. *Rev. Inst. med. trop. S. Paulo*, 12:333-8, 1970.
5. CARVALHO, R. P. S. et al. EBV infections in Brazil. I. Occurrence in normal persons, in lymphomas and in leukemias. *Int. J. Cancer*, 11:191-201, 1975.
6. CARVALHO, R. P. S. et al. EBV infections in Brazil. III: Infections mononucleosis. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 23(4) 1981 [no prelo].
7. DE SCHRYVER, A. et al. Epstein-Barr virus (EBV) associated antibody patterns in carcinoma of the post-nasal space. *Clin. exp. Immunol.*, 5:443-59, 1969.
8. DE-THÉ, G. et al. Seroepidemiology of the Epstein-Barr virus: preliminary analysis of an international study: a review. In: De-Thé, G. et al., eds. *Oncogenesis and herpes virus. II.* Lyon, IARC, 1975. p. 3-16.
9. EPSTEIN, M. A. & ACHONG, B. G. The relationship of the virus to Burkitt's lymphoma. In: Epstein, M. A. & Achong, B. G., eds. *The Epstein-Barr virus.* New York, Springer-Verlag, 1979. p. 321-37.
10. EPSTEIN, M. A. et al. Morphological and biological studies on a virus in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *J. exp. Med.*, 121:761-70, 1965.
11. EPSTEIN, M. A. et al. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet*, 1:702-3, 1964.
12. EVANS, A. S. New discoveries in infectious mononucleosis. *Mod. Med.*, 1:18-24, 1974.
13. EVANS, A. S. & NIEDERMAN, J. C. Epidemiology of infectious mononucleosis: a review. In: Biggs, P. M. et al., eds. *Oncogenesis and herpes virus.* Lyon, IARC, 1972. p. 351-6. (IARC Scient. publ., 2).
14. EVANS, A. S. & NIEDERMAN, J. C. Epstein-Barr virus. In: Evans, A. S., ed. *Viral infections of humans.* New York, Plenum Press, 1976. p. 209-31.

15. EVANS, A. S. et al. Seroepidemiologic studies on infectious mononucleosis with EB virus. *New Engl. J. Med.*, 279:1121-7, 1968.
16. HALLEE, T. J. et al. Infectious mononucleosis at the United States military Academy: a prospective study of a single class over four years. *Yale J. Biol. Med.*, 3:182-95, 1974.
17. HENLE, G. & HENLE, W. Immunofluorescence in cells derived from Burkitt's lymphoma. *J. Bact.*, 91:1248-56, 1966.
18. HENLE, G. et al. Antibodies to early Epstein-Barr virus-induced antigens in Burkitt's lymphoma. *J. nat. Cancer Inst.*, 46:861-71, 1971.
19. HENLE, G. et al. Antibodies to EB virus in Burkitt's lymphoma and control groups. *J. nat. Cancer Inst.*, 43:1147-57, 1969.
20. HENLE, G. et al. Relation of Burkitt's tumor-associated herpes-type virus to infectious mononucleosis. *Proc. nat. Acad. Sci.*, Washington, 59:94-101, 1968.
21. HENLE, W. & HENLE, G. Seroepidemiology of the virus. In: Epstein, M. A. & Achong, B. G., ed. *The Epstein-Barr virus*. New York, Springer-Verlag, 1979. p. 61-78.
22. HENLE, W. et al. Antibodies to Epstein-Barr virus — related antigens in nasopharyngeal carcinoma. Comparison of active cases and long term survivors. *J. nat. Cancer Inst.*, 51:361-469, 1973.
23. HENLE, W. et al. Patterns of antibodies to Epstein-Barr virus — induced early antigens in Burkitt's lymphoma. Comparison of dying patients with long term survivors. *J. nat. Cancer Inst.*, 50:1163-73, 1973.
24. HINUMA, Y. et al. High incidence of Japanese infants with antibody to a herpes-type virus associated with cultured Burkitt lymphoma cells. *Jap. J. Microbiol.*, 13:309-11, 1969.
25. HO, H. C. et al. Epstein-Barr virus-specific IgA serum antibodies in nasopharyngeal carcinoma. *Brit. J. Cancer*, 34:655-60, 1976.
26. INFECTIOUS mononucleosis and its relationship to EB virus antibody. *Brit. med. J.*, 4:643-6, 1971.
27. JOHANSSON, B. et al. Epstein-Barr virus (EBV) associated antibody patterns in relation to the deficiency of cell-mediated immunity in patients with Hodgkin's disease (HD). In: De-Thé, G. et al., eds. *Oncogenesis and herpes virus II*. Lyon, IARC, 1975. p. 237-47.
28. KAFUKO, G. W. et al. Epstein-Barr virus antibody levels in children from the West Nile district of Uganda: report of a field study. *Lancet*, 1:706-9, 1972.
29. LANG, D. J. et al. Early acquisition of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus antibody in several isolated Melanesian populations. *Amer. J. Epidem.*, 105:480-7, 1977.
30. LEVY, J. A. & HENLE, G. Indirect immunofluorescence tests with sera from African children and cultured Burkitt lymphoma cells. *J. Bact.*, 92:275-6, 1966.
31. LINDAHL, T. et al. Relationship between Epstein-Barr virus (EBV) DNA and the EBV determined nuclear antigen (EBNA) in Burkitt lymphoma biopsies and other lymphoproliferative malignancies. *Int. J. Cancer*, 13:722-64, 1974.
32. LYNN, T. C. et al. Nasopharyngeal carcinoma and Epstein-Barr virus. I: Factors related to the anti-VCA antibody. *Jap. J. exp. Med.*, 43:135-44, 1973.
33. NIEDERMAN, J. C. & EVANS, A. S. Infectious mononucleosis. In: Paul, J. R. & White, C., eds. *Serological epidemiology*. New York, Academic Press, 1973. p. 119-32.
34. NIEDERMAN, J. C. et al. Infectious mononucleosis: clinical manifestations in relation to EB virus antibodies. *J. Amer. med. Ass.*, 203:205-9, 1968.
35. NIEDERMAN, J. C. et al. Prevalence, incidence and persistence of EB virus antibody in young adults. *New Engl. J. Med.*, 282:361-5, 1970.
36. NKRUMAH, F. et al. Burkitt's lymphoma: its clinical course in relation to immunologic reactivities to Epstein-Barr virus and tumor related antigens. *J. nat. Cancer Inst.*, 57:1051-6, 1976.

37. OLD, L. J. et al. Precipitating antibody in human serum to an antigen present in cultured Burkitt's lymphoma cells. *Proc. nat. Acad. Sci.*, Washington, 56:1699-704, 1966.
38. OLD, L. J. et al. Serologic approaches to the study of cancer in animals and man. *Cancer Res.*, 28:1288-99, 1968.
39. PANNUTI, C. S. et al. A prospective clinical study of the infectious mononucleosis syndrome in a developing country. *Int. J. Epidem.*, 1981. [no prelo].
40. PEREIRA, M. S. et al. EB virus antibody at different ages. *Brit. med. J.*, 4:526-7, 1969.
41. PORTER, D. P. et al. Prevalence of antibodies to EB virus and other herpes virus. *J. Amer. med. Ass.*, 208:1675-9, 1969.
42. TISCHENDORF, P. et al. Development and persistence of immunity to Epstein-Barr virus in man. *J. infect. Dis.*, 122:401-9, 1970.
- Recibido para publicação em 23/10/1980*
Aprovado para publicação em 08/12/1980