

<https://doi.org/10.31533/pubvet.v13n10a427.1-7>

Enteropatia proliferativa suína: aspectos patogênicos e principais métodos de diagnóstico

Mariana Borges Ferreira Boleta¹ , Sarah Rodrigues Chagas² , Mariana Dall'Agnol³, Luan Mendes Elias², Lívia Mendonça Pascoal^{4*} 

¹Ms. em Ciência animal, Universidade Federal de Goiás – UFG, Goiânia – GO, Brasil.

²Aluno(a) do Programa de Pós-graduação em Ciência Animal, Universidade Federal de Goiás. Goiânia – GO, Brasil.

³Residente em Sanidade Animal, UFG., Escola de Veterinária e Zootecnia. Goiânia – GO, Brasil.

⁴Professora Adjunta, UFG, Escola de Veterinária e Zootecnia, Dto de Medicina Veterinária Preventiva. Goiânia – GO, Brasil.

*Autor para correspondência, E-mail: lpascoal@yahoo.com.br.

Resumo. A enteropatia proliferativa suína é uma doença endêmica em todo o globo, causa enormes prejuízos à cadeia produtiva de suínos e seu agente etiológico é a bactéria *Lawsonia intracellularis*. Essa bactéria possui diversos mecanismos patogênicos e, apesar de bastante estudados, muitos ainda permanecem ocultos. Pode manifestar-se de forma aguda, crônica ou subclínica. Essa última, em geral, tem importância subestimada, mas causa redução do ganho de peso médio e aumento da conversão alimentar. Os sinais clínicos podem ser muito similares aos de demais doenças entéricas, sendo necessário a realização de testes diagnósticos laboratoriais. Para escolha do teste, devem ser considerados quesitos como disponibilidade das amostras, capacidade laboratorial e estágio da infecção do animal. Mediante a isso, foi feita uma revisão de literatura acerca da doença, abrangendo seus principais aspectos patogênicos, sinais clínicos, lesões e métodos diagnósticos.

Palavras-chave: bactéria intracelular, diarreia em suínos, doença entérica, ileíte, mecanismos patogênicos, queda de desempenho

Swine proliferative enteropathy: pathogenic aspects and main diagnostic technics

Abstract. Porcine proliferative enteropathy is an endemic worldwide disease, that causes enormous damage to the pig industry. Its agent is the bacteria *Lawsonia intracellularis*. This bacteria has several pathogenic mechanisms and, although well studied, many still remain unclear. It can be manifested as acute, chronic or subclinical. This last one is usually underestimated but can cause average daily gain reduction and increase feed conversion ratio. Clinical signs may be very similar to other enteric diseases, requiring laboratory tests for diagnosis. To choose the best test, some points must be considered, as sample availability, laboratory capacity and infection stage of the animal. Then, this literature review was written about the disease, covering its main pathogenic aspects, clinical signs, lesions, and diagnostic technics.

Keywords: decreased productivity, enteric illness, ileitis, intracellular bacteria, pathogenic mechanisms, pig diarrhea

Enteropatía proliferativa del porcino: aspectos patogénicos y principales técnicas diagnósticas

Resumen. La enteropatía proliferativa porcina es una enfermedad endémica en todo el mundo que causa daño enorme a la cadena de producción de porcinos. Su agente es la

bacteria *Lawsonia intracellularis*. Esa bacteria tiene varios mecanismos patogénicos y, aunque bien estudiados, muchos aún permanecen ocultos. La enfermedad puede manifestarse como aguda, crónica o subclínica. Esa última, generalmente, es subestimado, pero causa una reducción en la ganancia media diaria e incremento de la conversión alimenticia. Los signos clínicos pueden ser muy similares a los de otras enfermedades entéricas, y por eso el diagnóstico de laboratorio se hace necesario. Para elegir la técnica diagnóstica, hay que considerar algunos aspectos como disponibilidad de la muestra, capacidad del laboratorio y período de infección del animal. Por lo tanto, se escribió una revisión de la literatura sobre la enfermedad, incluyendo sus aspectos patogénicos, signos clínicos, lesiones y métodos de diagnóstico.

Palabras clave: bacteria intracelular, diarrea en cerdos, disminución del desempeño, enfermedad entérica, ileitis, mecanismos patogénicos

Introdução

A enteropatia proliferativa suína (EPS), também conhecida como ileíte, é uma enfermidade que apresenta alta prevalência e provoca significativo impacto econômico em rebanhos de suínos em todo o mundo (Guedes et al., 2017; Kroll et al., 2005; Lawson & Gebhart, 2000). Embora tenha alta prevalência essa enfermidade não é facilmente notada e diagnosticada na rotina, já que a queda de desempenho é o seu principal sintoma (Paradis et al., 2012; Smith et al., 1998).

Desde da década de 1990, a enteropatia proliferativa (EPS) têm sido reportada como endêmica em rebanhos suínos, e ocasionalmente, a sua ocorrência em outras espécies, como hamster, coelhos, cachorros, ovelhas etc (Vannucci & Gebhart, 2014). Nessa última década, foi bastante relatada a sua ocorrência em potros em diversos lugares do mundo, sendo então considerada uma enfermidade emergente nessa espécie (Guimarães-Ladeira et al., 2009; Pusterla & Gebhart, 2009; Pusterla et al., 2008).

Os animais se infectam pela ingestão da bactéria intracelular *Lawsonia intracellularis*, nas fezes e pelo contato com outros materiais contaminados. As fontes de infecção ainda não estão totalmente estabelecidas, sendo possível ocorrer por animais introduzidos no rebanho ou até outras espécies de animais, como pássaros e roedores realizarem este papel. Também o tipo de instalação, como o tipo de piso, influencia na sua disseminação. O fato dessa enfermidade ocorrer também em rebanhos com bom status sanitário enfatiza a sua dificuldade para um controle mais efetivo (Lawson & Gebhart, 2000). A proliferação das células do epitélio intestinal, principal característica da enteropatia proliferativa, é associada diretamente com a infecção e a replicação da *L. intracellularis* neste local (McOrist et al., 1996). Apesar de recentes avanços obtidos em pesquisas, os mecanismos celulares afetados que provocam o aumento da proliferação das células da cripta intestinal, alterações na diferenciação e na homeostase celular ainda permanecem desconhecidos (Huan et al., 2017; Vannucci & Gebhart, 2014).

Em casos de suspeita da EPS, as técnicas de diagnósticos utilizadas dependem principalmente das amostras disponíveis e do objetivo do diagnóstico. No diagnóstico *ante mortem*, amostras de fezes e soro, podem ser utilizadas a técnica reação em cadeia de polimerase (PCR) e métodos sorológicos, respectivamente. Enquanto no diagnóstico *post mortem*, amostras de intestino fixados em formol para análise histológica, através da coloração de hematoxilina e eosina (H & E) e a técnica de imuno-histoquímica (IHQ) permitem chegar ao diagnóstico definitivo (Guedes, 2012).

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho é revisar aspectos relacionadas a patogenia da EPS, assim como descrever os principais métodos de diagnóstico utilizados para essa enfermidade.

Etiologia da enteropatia proliferativa suína

Em 1973 surgiram os primeiros relatos da associação entre EPS e a presença de uma bactéria intracelular. Desde então, diferentes classificações foram atribuídas a esse agente (*Campylobacter-like*, *ileal symbiont intracellularis*, e *ileobacter intracellularis*) (Gebhart et al., 1993; McOrist et al., 1995b; Rowland et al., 1973). Somente na década de 90, após o sucesso de seu cultivo e manutenção *in vitro* e sequenciamento do seu DNA, o agente da EPS foi classificado como membro da delta subdivisão da Proteobacteria, família Desulfobacteriaceae e gênero *Lawsonia*, com a única espécie *Lawsonia intracellularis* (Gebhart et al., 1993; McOrist et al., 1995b).

L. intracellularis é uma bactéria Gram-negativa, não esporulada, microaerofílica, bacilo vibróide curvo e intracelular obrigatória. Seu tamanho pode variar entre 1,24 a 1,75 µm de comprimento e 0,25 a 0,43 µm de largura, possuindo um trilaminar envelope externo (McOrist et al., 1995b) e um flagelo unipolar (Lawson & Gebhart, 2000). Em meio intracelular, é encontrada na membrana apical de enterócitos, onde estão geralmente associadas a ribossomos livres e mitocôndrias difusas no citoplasma (Johnson & Jacoby, 1978).

Mecanismos patogênicos da *Lawsonia intracellularis*

Nas primeiras horas após infecção, a bactéria *L. intracellularis* lida com um microambiente altamente estressante e competitivo, como o pH gástrico, a microbiota oral e intestinal, até alcançar os enterócitos (Vannucci & Gebhart, 2014). Análises do seu genoma demonstraram a presença de dois sistemas para manter a homeostase do pH, a descarboxilase do ácido glutâmico (GAD) e o sistema F0F1-ATPase operon (Vannucci et al., 2013).

Ao chegar nos enterócitos esse microrganismo é rapidamente internalizado na célula hospedeira através de vacúolos citoplasmáticos, ocorrendo dentro de três horas após a inoculação da bactéria em cultura de enterócitos (McOrist et al., 1995a). Enquanto mecanismos de adesão parecem requerer uma específica interação entre a célula hospedeira e a bactéria, é provável que o processo de internalização dependa exclusivamente da atividade da primeira, como a polimerização da actina e outros mecanismos celulares ainda desconhecidos (Lawson et al., 1995; Vannucci & Gebhart, 2014).

Estudo sugere a existência de um sistema de secreção do tipo III que poderia auxiliar essa bactéria na invasão dos enterócitos e na evasão do sistema imune do hospedeiro. Esse sistema, comum entre muitas bactérias enteropatogênicas Gram-negativas, promove a liberação de proteínas nas células dos hospedeiros responsáveis por mecanismos patogênicos, como invasão celular, estimulação ou inibição da apoptose e supressão dos mecanismos de defesa do hospedeiro. Sendo assim, é possível que o sistema de secreção tipo III tenha um importante papel na patogenicidade da *L. intracellularis* (Alberdi et al., 2009).

Cerca de três horas após a exposição ao agente, a maioria das bactérias foram encontradas livres no citoplasma, o que significa que a quebra do vacúolo citoplasmático logo após a entrada na célula hospedeira (McOrist et al., 1995a; Vannucci & Gebhart, 2014). Suspeita-se da produção de toxinas bacterianas que propiciam a liberação dos vacúolos, evitando assim digestão lisossomal (Vannucci & Gebhart, 2014). Após escapar do vacúolo citoplasmático, *L. intracellularis* se multiplica por fissão binária na porção apical do citoplasma da célula, tendo seu início de dois a seis dias pós-infecção *in vitro* (McOrist et al., 1995b).

Outro mecanismo envolvido na sobrevivência da *L. intracellularis* é a sua habilidade de lidar com o estresse oxidativo utilizando as ferramentas de energia do seu hospedeiro. Assim como *Chlamydiales* e *Rickettsiales*, *L. intracellularis* possui uma enzima ATP/ADP translocase que catalisa a troca do ADP bacteriano pelo ATP do hospedeiro, permitindo a bactéria explorar as ferramentas de energia do hospedeiro, processo esse conhecido como parasitismo energético (Schmitz-Esser et al., 2008).

L. intracellularis permanece em grande quantidade nas células da cripta intestinal durante toda a fase ativa da infecção até a sua liberação por meio de protusões (“balões”). Desse modo, esses microrganismos são capazes de infectar enterócitos imaturos vizinhos (McOrist et al., 1995b).

Estudo experimental demonstra que o pico da infecção ocorre entre três a quatro semanas após a inoculação, sendo a excreção detectada por quatro semanas, podendo chegar até 10 semanas (McOrist et al., 1996; Smith & McOrist, 1997). As lesões macroscópicas e histológicas sugestivas foram encontradas no epitélio intestinal 11 dias após a inoculação e persistiram até 24 dias (Guedes et al., 2017). Antígenos bacterianos em outros órgãos, como linfonodos mesentéricos e tonsilas, também já foram identificados, porém provavelmente foram transportados por macrófagos. Sendo assim, esse fato parece não ter importância no curso da infecção (Guedes, 2012; Vannucci & Gebhart, 2014).

Sabe-se que a replicação da *L. intracellularis* é associada diretamente a proliferação de enterócitos, entretanto, os mecanismos pelos quais esse agente induz essa mudança nas células hospedeiras ainda permanecem desconhecidos (Huan et al., 2017; McOrist et al., 1996; Vannucci & Gebhart, 2014).

Estudos sobre a interação entre *L. intracellularis* e hospedeiro através da microdissecação a laser e a tecnologia RNA-seq (RNA-sequencing) caracterizaram genes expressados por enterócitos infectados. Foi observado um aumento significativo da ativação da transcrição do DNA, da biossíntese de proteína

e da ativação de genes na fase G1 (RhoA, RhoB e Rho GTPase) no ciclo das células hospedeiras (Vannucci et al., 2013). O aumento da síntese proteica e da transcrição do DNA são necessários para a proliferação celular, porém a ativação dos genes Rho é considerada anormal.

Existem ainda especulações sobre o papel da apoptose celular na infecção por *L. intracellularis*. Inicialmente suspeitava-se de uma redução dessa atividade em células hospedeiras, o que poderia ser um mecanismo relacionado ao aumento da proliferação celular (McOrist et al., 1996). Entretanto, mais recentemente, através de métodos imuno-histoquímicos, foi demonstrado que a inibição da apoptose não está envolvida na patogenia da EPS; ao contrário, este evento é aumentado ao mesmo tempo que as lesões histológicas (dia 11 ao 24 pós infecção) (Guedes et al., 2017).

Os animais infectados desenvolvem síndrome de má-absorção, resultando em pior desempenho e crescimento dos animais afetados, uma consequência da indução a proliferação celular e a não diferenciação dos enterócitos. Isso ocorre devido a repressão de transportadores de membrana relacionados a digestão e aquisição de nutrientes em células hospedeiras (Jacobson et al., 2011; Vannucci et al., 2013). Além desse mecanismo, a excessiva presença de sólidos não absorvidos no lúmen intestinal retém água por osmose, resultando em uma diarreia osmótica ou/e por má absorção (Vannucci et al., 2010).

L. intracellularis também pode ser responsável por alterações na integridade da mucosa intestinal. Ao analisar a transcrição gênica em suínos infectados experimentalmente, foi identificado uma redução de 86% de transcritos durante o pico da infecção (14 dias pós-infecção), principalmente aqueles relacionados a manutenção da integridade da mucosa e a regulação do transporte celular intestinal (Smith et al., 2014). Um desses transcritos é um dos genes que codificam a mucina (MUC2), uma importante glicoproteína produzida pelas células caliciformes, a qual sua principal função constitui o sistema de defesa primário da superfície intestinal. Sendo assim, sugere-se o envolvimento da *L. intracellularis* na produção da mucina, alterando assim a função de proteção do muco e permitindo a invasão de outros patógenos (Bengtsson et al., 2015).

Sinais clínicos

A EPS apresenta três formas clínicas mais frequentes: aguda e crônica. A forma aguda, também conhecida como enteropatia proliferativa hemorrágica, acomete suínos de reposição ou próximos a idade do abate, entre quatro a 12 meses, é caracterizada por uma hemorragia intestinal profusa. Nesta forma a mortalidade é alta, e na maioria das vezes ocorre de forma súbita (Lawson & Gebhart, 2000).

A forma crônica, conhecida como adenomatose intestinal suína, acomete principalmente leitões em crescimento, entre seis a 20 semanas de idade. Nesta forma os animais apresentam sinais de anorexia, redução de ganho de peso e diarreia transitória, que persistem por algumas semanas (Lawson & Gebhart, 1996). Existe também a forma subclínica que compromete o ganho de peso e conversão alimentar, no entanto, sem a manifestação da diarreia. Assim como a forma crônica, a forma subclínica é difícil de diagnosticar e, portanto, ambas podem passar despercebidas (Guedes, 2012).

Lesões

As lesões macroscópicas da EPS são frequentemente observadas no íleo, mas também podem ser encontradas somente no jejuno, ceco ou cólon. Na forma aguda, as lesões são caracterizadas por espessamento da parede intestinal, edema e hiperemia do mesentério, rugosidade da mucosa e a presença de conteúdo fibrino-hemorrágico no lúmen intestinal. Enquanto na forma crônica apresenta edema no mesentério e serosa intestinal com aspecto cerebroide, espessamento da parede intestinal. Em um estágio mais avançado, essa forma pode apresentar membrana fibrino-necrótica no lúmen intestinal (Guedes, 2012).

Características histopatológicas de todas as formas clínicas da EPS são bastante semelhantes. Observa-se a proliferação de células epiteliais das criptas intestinais no intestino delgado e glândulas serosas do intestino grosso. As criptas intestinais são expandidas e alongadas, contendo células epiteliais imaturas com elevado índice mitótico. Em marcações histoquímicas pode-se observar a presença da bactérias no ápice do citoplasma dessas células, mas também podem ser encontradas livres ou no interior de macrófagos, principalmente na forma aguda (Guedes, 2012; Lawson & Gebhart, 2000). Nota-se também atrofia de vilosidades e a redução do número de células caliciformes nas criptas afetadas. A presença de células inflamatórias não é uma característica constante nessa enfermidade, principalmente na sua forma crônica (Guedes, 2012; Lawson & Gebhart, 2000).

Diagnóstico

Por muitos anos o diagnóstico da EPS era realizado apenas com auxílio de achados clínicos e patológicos, através de exames microscópicos no intestino. Com o avanço dos métodos de diagnósticos mais específicos e sensíveis, foi possível determinar com maior precisão a prevalência e a idade dos animais afetados, permitindo assim adotar medidas estratégicas de controle em rebanhos endêmicos para EPS (Kroll et al., 2005).

A ocorrência na forma aguda da EPS é comum em rebanhos com bom *status* sanitário e em animais recentemente introduzidos para a reprodução (Kroll et al., 2005). Nesses casos a mortalidade é elevada, sendo então a confirmação do diagnóstico através da histologia de rotina, utilizando colorações de hematoxilina e eosina (H & E) nos fragmentos fixados em formol (Guedes, 2012). O diagnóstico diferencial dessa forma clínica deve incluir disenteria suína (*Brachyspira hyodysenteriae*), salmoneloses, úlcera gástrica e síndrome da dilatação intestinal aguda (PIDS) (Vannucci & Gebhart, 2014).

A forma crônica acomete principalmente leitões em crescimento, recém transferidos da creche, até estágios mais tardios da terminação (Kroll et al., 2005). Nessa forma, a principal característica é a diarreia ou/e a redução de peso, enquanto a forma subclínica, a grande variação de desempenho de animais dentro de um mesmo lote é o principal indício da enfermidade. Esses sintomas são comuns a diversas enfermidades, como a salmonelose (*Salmonella enterica* sorovar typhimurium) e disenteria suína (*Brachyspira hyodysenteriae*), colite espiroquetar (*B. pilosicoli*), colibacilose (*Escherichia coli* enterotoxigênica), ou ainda, diarreias de origem nutricional. Deste modo, técnicas mais específicas são requeridas, sendo as principais *ante-mortem* a reação em cadeia de polimerase (PCR) e testes sorológicos, e *post-mortem* a análise histopatológica e a imunohistoquímica (IHQ) (Guedes, 2012; Vannucci & Gebhart, 2014) (Quadro 1).

Quadro 1. Resumo das principais técnicas de diagnóstico para detecção da *L. intracellularis* e seus anticorpos em suínos.

Método de diagnóstico	Método de detecção utilizado	Vantagens	Desvantagens
Hematoxilina e eosina (H&E)	Hiperplasia das criptas intestinais, e anormalidades celulares	Permite a confirmação de lesões histológicas com a presença da bactéria	Somente <i>post-mortem</i> ; Curto período para detecção.
Coloração pela prata	Identificação de microrganismos intracelulares	Rápida detecção da bactéria nos tecidos	Somente diagnóstico <i>post-mortem</i> ; Não é específica.
Imunoistoquímica (IHQ)	Anticorpo específico- <i>Lawsonia</i> conjugado a peroxidase ou fluorosceína	Alta sensibilidade e especificidade	Somente diagnóstico <i>post-mortem</i> ; Requer um anticorpo monoclonal.
PCR	Específica sequência DNA de <i>Lawsonia</i>	Diagnóstico <i>ante-mortem</i> ; Alta especificidade. Detecta infecção ativa; Detecta múltiplos patógenos ao mesmo tempo (PCR multiplex) Resultados quantitativos (qPCR); Rápida obtenção de resultados (qPCR)	Menos sensível; Possibilidade de inativação dos reagentes do teste; Possibilidade de contaminação cruzada entre amostras (PCR convencional); Possibilidade de resultados falso negativos
Imunofluorescência indireta (IFI)	Anticorpo IgG	Diagnóstico <i>ante-mortem</i> ; Altamente sensível e específico.	Resultados obtidos manualmente
ELISA	Anticorpo IgG	Diagnóstico <i>ante-mortem</i> ; Altamente sensível e específico; Determinação de resultados automatizados e imparciais.	Possível variações de resultados entre laboratórios e animais (bELISA); Não disponível comercialmente (LPS-ELISA).

Fonte: Adaptado de Kroll et al 2005.

Considerações finais

Desde a identificação da *L. intracellularis* como agente da EPS, os seus mecanismos de patogenicidade são alvos de muita pesquisa entre a comunidade científica. Difícil de cultivá-la em laboratório e os mecanismos celulares que desencadeiam o aumento da proliferação das células da cripta intestinal, alterações na diferenciação e na homeostase celular ainda permanecem

desconhecidos. Diante disso, sugere-se que *L. intracellularis* possua mecanismos únicos de patogenicidade, que demandam por mais estudos. Apesar disso, avanços significativos foram obtidos nos últimos anos, principalmente em relação ao sequenciamento do seu genoma.

Em relação à escolha do teste diagnóstico, deve ser considerada a disponibilidade das amostras (*ante-mortem* ou *post-mortem*), capacidade laboratorial para a realização das técnicas, estágio da infecção (infecção ativa ou não) no momento da coleta e objetivo do exame (detectar exposição ao agente - testes sorológicos – ou realizar diagnóstico diferencial). Independentemente do método, é preciso ter conhecimento profundo da infecção para a interpretação dos resultados frente as diferentes técnicas. Adicionalmente, o fato dessa enfermidade ser endêmica e seus sinais clínicos na maioria das vezes serem inespecíficos, os mesmos podem se confundir com outras doenças entéricas comuns nos rebanhos suínos.

Referências bibliográficas

- Alberdi, M. P., Watson, E., McAllister, G. E. M., Harris, J. D., Paxton, E. A., Thomson, J. R. & Smith, D. G. E. (2009). Expression by *Lawsonia intracellularis* of type III secretion system components during infection. *Veterinary Microbiology*, 139(3-4):298-303.
- Bengtsson, R. J., MacIntyre, N., Guthrie, J., Wilson, A. D., Finlayson, H., Matika, O., . . . Ait-Ali, T. (2015). *Lawsonia intracellularis* infection of intestinal crypt cells is associated with specific depletion of secreted MUC2 in goblet cells. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 168(1-2):61-67.
- Gebhart, C. J., Barns, S. M., McOrist, S., Lin, G.-F. & Lawson, G. H. K. (1993). Ileal symbiont *intracellularis*, an obligate intracellular bacterium of porcine intestines showing a relationship to *Desulfovibrio* species. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 43(3):533-538.
- Guedes, R. M. C. (2012). Enteropatia proliferativa suína. In J. Sobestiansky & D. Barcellos (Eds.), *Doenças dos suínos* (pp. 159-167). Goiânia, Goiás, Brasil: Cânone Editorial.
- Guedes, R. M. C., Machuca, M. A., Quiroga, M. A., Pereira, C. E. R., Resende, T. P. & Gebhart, C. J. (2017). *Lawsonia intracellularis* in pigs: progression of lesions and involvement of apoptosis. *Veterinary Pathology*, 54(4):620-628.
- Guimarães-Ladeira, C. V., Palhares, M. S., Oliveira, J. S. V., Ramirez, M. A. & Guedes, R. M. C. (2009). Faecal shedding and serological cross-sectional study of *Lawsonia intracellularis* in horses in the state of Minas Gerais, Brazil. *Equine Veterinary Journal*, 41(6):593-596.
- Huan, Y. W., Bengtsson, R. J., MacIntyre, N., Guthrie, J., Finlayson, H., Smith, S. H., . . . Ait-Ali, T. (2017). *Lawsonia intracellularis* exploits β -catenin/Wnt and Notch signalling pathways during infection of intestinal crypt to alter cell homeostasis and promote cell proliferation. *PloS one*, 12(3):e0173782.
- Jacobson, M., Andersson, M., Lindberg, R., Fossum, C. & Jensen-Waern, M. (2011). Microarray and cytokine analyses of field cases of pigs with diarrhoea. *Veterinary Microbiology*, 153(3-4):307-314.
- Johnson, E. A. & Jacoby, R. O. (1978). Transmissible ileal hyperplasia of hamsters. II. Ultrastructure. *The American Journal of Pathology*, 91(3):451-468.
- Kroll, J. J., Roof, M. B., Hoffman, L. J., Dickson, J. S. & Harris, D. L. H. (2005). Proliferative enteropathy: a global enteric disease of pigs caused by *Lawsonia intracellularis*. *Animal Health Research Reviews*, 6(2):173-197.
- Lawson, G. H., Mackie, R. A., Smith, D. G. E. & McOrist, S. (1995). Infection of cultured rat enterocytes by Ileal symbiont *intracellularis* depends on host cell function and actin polymerisation. *Veterinary Microbiology*, 45(4):339-350.
- Lawson, G. H. K. & Gebhart, C. J. (2000). Proliferative enteropathy. *Journal of Comparative Pathology*, 122(2-3):77-100.
- McOrist, S., Gebhart, C. J., Boid, R. & Barns, S. M. (1995a). Characterization of *Lawsonia intracellularis* gen. nov., sp. nov., the obligately intracellular bacterium of porcine proliferative enteropathy. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 45(4):820-825.
- McOrist, S., Jasni, S., Mackie, R. A., Berschneider, H. M., Rowland, A. C. & Lawson, G. H. K. (1995b).

- Entry of the bacterium ileal symbiont intracellularis into cultured enterocytes and its subsequent release. *Research in Veterinary Science*, 59(3):255-260.
- McOrist, S., Roberts, L., Jasni, S., Rowland, A. C., Lawson, G. H. K., Gebhart, C. J. & Bosworth, B. (1996). Developed and resolving lesions in porcine proliferative enteropathy: possible pathogenetic mechanisms. *Journal of Comparative Pathology*, 115(1):35-45.
- Paradis, M.-A., Gebhart, C. J., Toole, D., Vessie, G., Winkelman, N. L., Bauer, S. A., . . . McClure, C. A. (2012). Subclinical ileitis: Diagnostic and performance parameters in a multi-dose mucosal homogenate challenge model. *Journal of Swine Health and Production*, 20(3):137-141.
- Pusterla, N. & Gebhart, C. (2009). Equine proliferative enteropathy caused by *Lawsonia intracellularis*. *Equine Veterinary Education*, 21(8):415-419.
- Pusterla, N., Higgins, J. C., Smith, P., Mapes, S. & Gebhart, C. (2008). Epidemiological survey on farms with documented occurrence of equine proliferative enteropathy due to *Lawsonia intracellularis*. *The Veterinary Record*, 163(5):156-158.
- Rowland, A. C., Lawson, G. H. K. & Maxwell, A. (1973). Intestinal adenomatosis in the pig: occurrence of a bacterium in affected cells. *Nature*, 243(5407):417-417.
- Schmitz-Esser, S., Haferkamp, I., Knab, S., Penz, T., Ast, M., Kohl, C., . . . Horn, M. (2008). *Lawsonia intracellularis* contains a gene encoding a functional rickettsia-like ATP/ADP translocase for host exploitation. *Journal of Bacteriology*, 190(17):5746-5752.
- Smith, S. H. & McOrist, S. (1997). Development of persistent intestinal infection and excretion of *Lawsonia intracellularis* by piglets. *Research in Veterinary Science*, 62(1):6-10.
- Smith, S. H., McOrist, S. & Green, L. E. (1998). Questionnaire survey of proliferative enteropathy on British pig farms. *Veterinary Record*, 142(25):690-693.
- Smith, S. H., Wilson, A. D., Van Ettinger, I., MacIntyre, N., Archibald, A. L. & Ait-Ali, T. (2014). Down-regulation of mechanisms involved in cell transport and maintenance of mucosal integrity in pigs infected with *Lawsonia intracellularis*. *Veterinary Research*, 45(1):45-55.
- Vannucci, F. A., Borges, E. L., Oliveira, J. S. V. & Guedes, R. M. C. (2010). Intestinal absorption and histomorphometry of Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*) experimentally infected with *Lawsonia intracellularis*. *Veterinary microbiology*, 145(3-4):286-291.
- Vannucci, F. A., Foster, D. N. & Gebhart, C. J. (2013). Laser microdissection coupled with RNA-seq analysis of porcine enterocytes infected with an obligate intracellular pathogen (*Lawsonia intracellularis*). *BMC Genomics*, 14(1):1-15.
- Vannucci, F. A. & Gebhart, C. J. (2014). Recent advances in understanding the pathogenesis of *Lawsonia intracellularis* infections. *Veterinary Pathology*, 51(2):465-477.

Recebido: 2 de setembro, 2019.

Aprovado: 20 de outubro, 2019.

Publicado: 22 de novembro, 2019.

Licenciamento: Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0), a qual permite uso irrestrito, distribuição, reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte sejam devidamente creditados.