

Nomenclatura do fungo patogênico *Histoplasma*

Nomenclature of the pathogenic fungus *Histoplasma*

Nomenclatura del hongo patógeno *Histoplasma*

Recebido: 20/04/2022 | Revisado: 27/04/2022 | Aceito: 13/05/2022 | Publicado: 17/05/2022

Dayane Moraes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1031-1465>
Universidade Federal de Goiás, Brasil
E-mail: dayanemoraes123@hotmail.com

Resumo

O *Histoplasma* é um fungo patogênico causador da histoplasmose, uma micose sistêmica endêmica, devido à ocorrência em regiões específicas. Desde a primeira identificação do *Histoplasma* ocorreram mudanças de terminologia, sendo inicialmente baseada nas características microscópicas dos achados da infecção. Na sequência permaneceu por muito tempo dividida em variedades dentro da espécie *H. capsulatum* (*H. capsulatum* var. *capsulatum*, *H. capsulatum* var. *duboisii* e *H. capsulatum* var. *farciminosum*). As variedades da espécie *H. capsulatum* eram diferenciadas por critérios biológicos, com base nos hospedeiros acometidos e pela patogenicidade/extensão da doença. Posteriormente, o advento de técnicas avançadas de biologia molecular favoreceu estratificações mais precisas sendo as espécies alocadas em clados (América do Norte clado 1 - NAm1, América do Norte clado 2 - NAm2, América Latina grupo A - LAmA, América Latina grupo B - LAmB, Austrália, Holanda, Eurasiana e Africana). Mais recente, avaliações de filogenia permitiram a inferência sobre a existência de 17 espécies distribuídas em seis grupamentos. Atualmente se descreve o gênero *Histoplasma* composto por pelo menos quatro espécies (*H. capsulatum sensu stricto*, *H. suramericanum*, *H. mississippiense* e *H. ohioense*), e com possibilidade de um quinto grupo genético (África).

Palavras-chave: Espécies; Histoplasmose; Variedades.

Abstract

Histoplasma is a pathogenic fungus that causes histoplasmosis, an endemic systemic mycosis, due to its occurrence in specific regions. Since the first identification of *Histoplasma*, terminology changes have occurred, initially based on the microscopic characteristics of the infection findings. Subsequently, it remained for a long time divided into varieties within the *H. capsulatum* (*H. capsulatum* var. *capsulatum*, *H. capsulatum* var. *duboisii* and *H. capsulatum* var. *farciminosum*). The varieties of the species *H. capsulatum* were differentiated by biological criteria, based on the affected hosts and the pathogenicity/extent of the disease. Later, the advent of advanced molecular biology techniques favored more precise stratifications, with the species being allocated to clades (North America clade 1 - NAm1, North America clade 2 - NAm2, Latin America group A - LAmA, Latin America group B - LAmB, Australia, Netherlands, Eurasian and African). More recently, phylogeny assessments allowed inferences about the existence of 17 species distributed in six groups. The genus *Histoplasma* is currently described, comprising at least four species (*H. capsulatum sensu stricto*, *H. suramericanum*, *H. mississippiense* and *H. ohioense*), with the possibility of a fifth genetic group (Africa).

Keywords: Species; Histoplasmosis; Varieties.

Resumen

El *Histoplasma* es un hongo patógeno que causa histoplasmosis, una micosis sistêmica endêmica, debido a que se presenta en regiones específicas. Desde la primera identificación de *Histoplasma*, se han producido cambios de terminología, inicialmente basados en las características microscópicas de los hallazgos de infección. Posteriormente, permaneció durante mucho tiempo dividida en variedades dentro de la especie *H. capsulatum* (*H. capsulatum* var. *capsulatum*, *H. capsulatum* var. *duboisii* y *H. capsulatum* var. *farciminosum*). Las variedades de la especie *H. capsulatum* se diferenciaron por criterios biológicos, con base en los hospedantes afectados y la patogenicidad/extensión de la enfermedad. Más tarde, el advenimiento de técnicas avanzadas de biología molecular favoreció estratificaciones más precisas, con la asignación de las especies en clados (clado 1 de América del Norte - NAm1, clado 2 de América del Norte - NAm2, grupo A de América Latina - LAmA, grupo B de América Latina - LAmB, Australia, Países Bajos, euroasiático y africano). Más recientemente, las evaluaciones de filogenia permitieron inferencias sobre la existencia de 17 especies distribuidas en seis grupos. Actualmente se describe el género *Histoplasma*, que comprende al menos cuatro especies (*H. capsulatum sensu stricto*, *H. suramericanum*, *H. mississippiense* y *H. ohioense*), con la posibilidad de un quinto grupo genético (África).

Palabras clave: Especie; Histoplasmosis; Variedades.

1. Introdução

O *Histoplasma* é um fungo termodimórfico, pois ocorre nas formas filamentosa/micélio ou leveduriforme de acordo com a temperatura do nicho de desenvolvimento (Conant, 1940, Howard, 1964). Este é o agente causador da histoplasmose, uma micose sistêmica. O fungo *Histoplasma* apresenta ocorrência mundial (Antinori, 2014), por isso tem sido apontado como um micro-organismo cosmopolita, diferentemente do que era relatado antigamente, quando a histoplasmose era considerada uma doença endêmica apenas na região rural do centro-oeste e sudeste dos Estados Unidos da América (EUA) (Deepe, 2018).

A histoplasmose tem início quando fragmentos dos micélios ou os microconídeos em aerossóis chegam por inalação aos espaços alveolares e aos bronquíolos terminais dos pulmões (Procknow, et al., 1960). Ao serem inalados, por hospedeiros mamíferos, os conídeos transformam-se em levedura devido à temperatura, mas esse processo pode ocorrer tanto dentro como fora das células fagocíticas (Conant, 1940, Howard, 1964, Deepe, et al., 2008). Os conídeos ou as leveduras são internalizados por células do sistema imunitário através da fagocitose (revisado por Mittal et al., 2019), pelos macrófagos alveolares (Howard, 1965, revisado por Horwath, et al., 2015) e/ou pelos polimorfonucleares (Newman, et al., 1993) e/ou células dendríticas (Gildea, et al., 2011). Iniciada a infecção, existe um amplo espectro de formas clínicas da histoplasmose e sua apresentação clínica é fortemente influenciada pela extensão da exposição dos pacientes ao *H. capsulatum*, ou seja, dependente do número de partículas fúngicas inaladas e da virulência da cepa infectante (Rowley & Huber, 1995, revisado por Goodwin, et al., 1981). Ainda, são determinantes para extensão da doença as características do hospedeiro/paciente como a idade, estado imunológico e presença de doença pulmonar crônica prévia à infecção fúngica. A grande maioria dos pacientes expostos ao *H. capsulatum* permanece assintomática ou desenvolve infecção autolimitada no trato respiratório com sintomas leves. A maioria dos casos sintomáticos são resultantes da primeira exposição ao agente infeccioso, mas ocorrem casos de reativação da doença, especialmente nos pacientes em quimioterapia, durante o uso de esteróides ou em terapias anticitocinas, como naquelas com a aplicação de inibidores de interferon gama (IFN- γ) e fator de necrose tumoral (TNF- α). A doença disseminada geralmente ocorre nos hospedeiros imunocomprometidos, particularmente nos acometidos por HIV/AIDS, doenças hematológicas de grande malignidade, transplantados, em tratamento com corticosteróides ou antagonistas do fator de necrose tumoral ou com deficiência congênita na produção de células T. Nesses pacientes, a histoplasmose causa febre, mal-estar, anorexia e perda de peso, além de comprometimento da pele (eritema nodoso, pápulas, nódulos, ulcerações), do trato gastrointestinal, da glândula adrenal e do sistema nervoso central, e por vezes resulta em desfechos fatais (Kauffman, 2007).

Desde a descoberta do micro-organismo fúngico modelo desse estudo, houve mudanças de nomenclatura, sendo inicialmente dividida em variedades, mas atualmente se aceita a denominação em gênero subdividido em espécies. Assim, o objetivo desse estudo foi descrever a sequência de mudanças na terminologia para descrever o gênero *Histoplasma* e as técnicas que serviram de embasamento para essas alterações de denominação.

2. Metodologia

Trata-se de um trabalho descritivo, do tipo revisão narrativa. Para isso foram selecionados artigos científicos obtidos pela busca em bancos de dados (Pubmed e Google Acadêmico). Foram utilizados como critério de busca os descritores “*Histoplasma*” em associação com “variedades” ou “espécies”. Documentos não disponibilizados na íntegra ou que não fossem da língua inglesa ou portuguesa foram descartados dessa análise.

3. Resultados e Discussão

Fungos causadores da histoplasmose (variedades e recentemente espécies) pertencem ao Reino Fungi, Subreino Dikarya, Filo Ascomycota, Subfilo Ascomytina, Classe Ascomycetes, Ordem Pezizomycotina, Família Ajellomycetaceae,

Gênero *Histoplasma* (NCBI). No estágio de hifa o fungo foi originalmente denominado *Emmonsiiella capsulata* (Kwon-chung, 1975), mas subsequentemente renomeado para *Ajellomyces capsulatum* (Mcginnis & katz, 1979).

O fungo patogênico *Histoplasma capsulatum* foi observado histologicamente pela primeira vez em 1905 por Samuel Taylor Darling, em tecidos pulmonares de um carpinteiro da construção do Canal do Panamá (Darling, 1906). Nesse paciente, foram encontradas estruturas parasitárias intracelulares com diâmetros entre 1 e 4 micrometros, redondas ou ovais, e rodeados por um halo translúcido. Na ocasião, fundamentado nas peculiaridades morfológicas e na anatomia das lesões observadas nos tecidos do paciente, esse micro-organismo foi descrito como um protozoário e denominado “*Histoplasma capsulata*”, sendo o nome proposto devido à invasão de histiócitos/macrófagos e por causa semelhança do halo com uma cápsula (Darling, 1906). Posteriormente, em 1912 o brasileiro Henrique da Rocha-Lima determinou a natureza micótica desse patógeno (Da Rocha-Lima, 1912), mas apenas em 1934 esse micro-organismo foi caracterizado como dimórfico e agente etiológico da histoplasmose (DeMonbreun, 1934).

Com base nas características do hospedeiro, morfologia e patogenicidade a espécie *H. capsulatum* permaneceu por muito tempo dividida em três variedades. *H. capsulatum* var. *capsulatum*, relatada em 1906 por Darling (Darling, 1906), constituía a variedade mais amplamente dispersa, sendo responsável pela doença clássica em humanos. Enquanto a *H. capsulatum* var. *duboisii*, descrita em 1960 por Raffaele Ciferri (Ciferri, 1960), se apresentava como um fungo patogênico humano responsável por lesões cutâneas, subcutâneas e ósseas, nos residentes em regiões tropicais da África. Por fim, a variedade *H. capsulatum* var. *farciminosum*, relatada pela primeira vez em 1873 por Rivolta (Rivolta, 1873), era conhecida por causar doença apenas em cavalos e mulas na Europa, norte da África, Índia e sul da Ásia.

Para Taylor e colaboradores (2000) a descrição das variedades fúngicas como em *H. capsulatum* baseada apenas em critérios biológicos (hospedeiro e patogenicidade) e morfológicos levava a classificações possivelmente distorcidas, pois poderiam existir características comuns ou pouca informação sobre a etiologia da espécie. Assim, com o advento de técnicas moleculares e possível classificação genética e filogenética de espécies fúngicas, as variedades taxonômicas inicialmente propostas para o *H. capsulatum* foram redistribuídas em uma taxonomia baseada em características moleculares. Os ensaios de biologia molecular permitiram análises mais aprofundadas das características moleculares do *H. capsulatum* e revelaram alta diversidade genética possivelmente com associação geográfica (revisado por Vite-Garin, et al., 2014). Neste sentido, Kasuga e colaboradores em 2003 usando 137 isolados de 25 países propuseram uma classificação filogeográfica de *H. capsulatum* baseada na análise da sequência de quatro genes (*arf*, *H-anti*, *ole1* e *tub1*). Nesse estudo, foram encontradas oito populações genéticas nomeadas como: América do Norte clado 1 (NAm1), América do Norte clado 2 (NAm2), América Latina grupo A (LAmA), América Latina grupo B (LAmB), Austrália, Holanda, Eurasiana e Africana. Dessas análises, com exceção da população eurásiana que se originou da LAmA, os outros sete clados foram considerados espécies filogenéticas. Neste estudo, a variedade *H. capsulatum* var. *capsulatum* foi observada em todos os sete clados, enquanto o clado Africano incluiu todos os achados da variedade *H. capsulatum* var. *duboisii*.

Mais tarde, Teixeira e colaboradores (2016) propuseram a existência de pelo menos 17 espécies filogenéticas (NAm1, NAm2, LAmB1, LAmB2, LAmA1, LAmA2, RJ, BR1-4, eurásiana, duas espécies desconhecidas, Holanda, Panamá, África e BAC1) distribuídas em 6 agrupamentos. Para os autores, a maioria das novas espécies filogenéticas identificadas pertenciam aos clados anteriormente descritos, LAmA (LAmA1, LAmA2 e RJ) e LAm B (LAmB1 e LAmB2). As espécies filogenéticas LAmA1 e LAmA2 estavam compostas por isolados do México, Guatemala, Honduras e Colômbia, enquanto a espécie filogenética RJ (Sudeste do Brasil) foi reconhecida em isolados ambientais e clínicos dos estados do Rio de Janeiro e São Paulo. O antigo clado LAmB foi reagrupado em LAmB1, contendo isolados da Argentina, Colômbia e Brasil, e LAmB2 com isolados do Rio Grande do Sul e Espírito Santo. Especialmente, foi identificada uma nova espécie monofilética denominada a BAC-1 (México), formada por isolados fúngicos oriundos de morcegos e quatro clados monofiléticos descritos a partir

diferentes de isolados do Brasil (BR1: isolados de São Paulo, BR2: Rio de Janeiro, São Paulo e Ceará, BR3: Rio de Janeiro, São Paulo e Espírito Santo e BR4: dois isolados de Pernambuco e um isolado do Brasil sem identificação de origem). Nesse trabalho, foi evidenciado que o aumento no número de espécies previamente descritas provavelmente ocorreu devido à rápida diversificação e/ou às altas taxas de mutação do *Histoplasma* na América Central e do Sul.

Atualmente, tem sido proposto que o gênero *Histoplasma* está composto por pelo menos quatro espécies, com diferença genética e de virulência, além da possibilidade de existência de um quinto grupo genético (África) (Sepúlveda, et al., 2017). Sepúlveda e colaboradores (2017) elevaram as linhagens anteriormente descritas para o nível de espécies, sendo mantido nome *H. capsulatum sensu stricto* Darling 1906 para aquela originalmente descrita no Panamá (linhagem H81/G186A originada de um isolado humano do Panamá em 1967), a variedade latino-americana (LAmA) passou a ser denominada *H. suramericanum*, enquanto as duas linhagens norte americanas foram descritas como *H. mississippiense* (NA1) e *H. ohioense* (NA2/G217B isolada em Lousiana, EUA, ATCC 26032). Os autores não encontraram evidências suficientes para mudar o status taxonômico da variedade *H. capsulatum var duboisii* (África).

Estudo recente, ao analisar 436 isolados de *Histoplasma* obtidos globalmente, através do sequenciamento multilocus (MLST) de diferentes sequências codificadoras de proteínas (fator de ribosilação do ADP, antígeno H e delta 9 dessaturase de ácido graxo), DNA *barcoding* (IST1/2), marcadores AFLP (*Amplified Fragment Length Polymorphism*) e análises de *mating type*, conseguiu determinar ampla diversidade genética e reconhecer a existência de diferentes espécies filogenéticas. Os níveis de diversidade genética forneceram evidências para apontar a existência de onze espécies filogenéticas distribuídos globalmente (LAmA, LAmB, LAmC, LAmD, LAmE, RJ, BrHC1, BrHC3, NA1, NA2 e Group II). De maneira contundente, foi relatado o surgimento de um novo agrupamento denominado LAmC no nordeste do Brasil. O mesmo levantamento encontrou alta variabilidade genética nos isolados brasileiros, suportando a proposta de que o Brasil parece ser o centro de dispersão do *Histoplasma* na América do Sul, onde possivelmente pássaros e morcegos atuam como hospedeiros migratórios determinantes para a disseminação do fungo (Rodrigues, et al., 2020).

4. Considerações Finais

Mudanças de terminologia para caracterização de diferentes micro-organismos tem ocorrido nos últimos tempos primordialmente em virtude de técnicas elaboradas de sequenciamento e na melhoria dos estudos de filogenia. A descoberta dos micro-organismos, por exemplo, com o advento do microscópio óptico, foi acompanhada de alterações de taxonomia de muitos seres vivos. Alterações na nomenclatura do *Histoplasma* certamente contribuem para o melhor conhecimento de evolução, dispersão e incidência desse gênero.

Referências

- Antinori, S. (2014). *Histoplasma capsulatum*: more widespread than previously thought. *Am J Trop Med Hyg.* 90(6):982-983. 10.4269/ajtmh.14-0175.
- Ciferri, R. (1960). *Manuale de Micologica Medica*.
- Conant, N. F. (1941). Cultural Study of the Life-Cycle of *Histoplasma capsulatum* Darling 1906. *J Bacteriol.* 41(5):563-79. 10.1128/JB.41.5.563-579.1941.
- Da Rocha-Lima, H. (1912). Histoplasmosis ana epizootic lymphangitis. *Arch. Schiffs. Tropenhyg.* 16:79-85.
- Darling, S. T. (1906). A protozoan general infection producing pseudotubercles in the lungs and focal necroses in the liver, spleen, and lymph nodes. *JAMA* 46:1283-1285.
- De Monbreun, W. A. (1934). The cultivation and cultural characteristics of Darling's *Histoplasma capsulatum*. *Am J Trop Med Hyg.* 14:93-125.
- Deepe, G. S. (2018). Outbreaks of histoplasmosis: The spores set sail. *PLoS Pathog.* 14(9): e1007213.
- Gildea, L. A., Morris, R. E., & Newman, S. L. (2001). *Histoplasma capsulatum* yeasts are phagocytosed via very late antigen-5, killed, and processed for antigen presentation by human dendritic cells. *J Immunol.* 166(2):1049-56. 10.4049/jimmunol.166.2.1049.

- Goodwin, R. A., Loyd, J. E., & Des Prez, R. M. (1981). Histoplasmosis in normal hosts. *Medicine (Baltimore)*. 60(4):231-66. 10.1097/00005792-198107000-00001.
- Horwath, M. C., Fecher, R. A., & Deepe, G. S. (2015). *Histoplasma capsulatum*, lung infection and immunity. *Future Microbiol.* 10(6):967-75. 10.2217/fmb.15.25.
- Howard, D. H. (1964). Intracellular behavior of *Histoplasma capsulatum*. *J Bacteriol.* 87(1):33-8. 10.1128/JB.87.1.33-38.
- Kauffman, C. A. (2007). Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. *Clin Microbiol Rev.* 20(1):115-32. 10.1128/CMR.00027-06.
- Kwon-Chung, K. J. (1975). Perfect state (*Emmonsia capsulata*) of the fungus causing large-form African histoplasmosis. *Mycologia.* 67(5):980-90.
- McGinnis, M. R., & Katz, B. (1979). *Ajellomyces* and its synonym *Emmonsia*. *Mycotaxon.* 8(1):157-164.
- Mittal, J., Ponce, M. G., Gendlina, I., & Nosanchuk, J. D. (2019). *Histoplasma capsulatum*: mechanisms for pathogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol.* 422:157-191. 10.1007/82_2018_114.
- Newman, S. L., Gootee, L., & Gabay, J. E. (1993). Human neutrophil-mediated fungistasis against *Histoplasma capsulatum*. Localization of fungistatic activity to the azurophil granules. *J Clin Invest.* 92(2):624-31. 10.1172/JCI116630.
- Rivolta, S. (1873). Dei parassiti vegetali come introduzione allo studio delle malattie parassitarie e delle alterazioni dell'alimento degli animali domestici. Torino: Giulio Speirani & Figli. 592.
- Rodrigues, A. M., Beale, M. A., Hagen, F., Fisher, M. C., Terra, P. P. D., De Hoog, S., Brilhante, R. S. N., De Aguiar Cordeiro, R., De Souza Collares Maia Castelo-Branco, D., Rocha, M. F. G., Sidrim, J. J. C., & De Camargo, Z. P. (2020). The global epidemiology of emerging *Histoplasma* species in recent years. *Stud Mycol.* 2;97:100095. 10.1016/j.simyco.2020.02.001.
- Rowley, D. A., & Huber, M. (1955). Pathogenesis of experimental histoplasmosis in mice. I. Measurement of infecting dosages of the yeast phase of *Histoplasma capsulatum*. *J Infect Dis.* 96(2):174-83. 10.1093/infdis/96.2.174.
- Sepúlveda, V. E., Márquez, R., Turissini, D. A., Goldman, W. E., & Matute, D. R. (2017). Genome sequences reveal cryptic speciation in the human pathogen *Histoplasma capsulatum*. *mBio.* 8(6):e01339-17. 10.1128/mBio.01339-17.
- Taylor, M. L., Chávez-Tapia, C. B., Vargas-Yañez, R., Rodríguez-Arellanes, G., Peña-Sandoval, G. R., Toriello, C., Pérez, A., & Reyes-Montes, M. R. (1999). Environmental conditions favoring bat infection with *Histoplasma capsulatum* in Mexican shelters. *Am J Trop Med Hyg.* 61(6):914-9. 10.4269/ajtmh.1999.61.914.
- Teixeira, M. M., Patané, J. S., Taylor, M. L., Gómez, B. L., Theodoro, R. C., De Hoog, S., Engelthaler, D. M., Zancopé-Oliveira, R. M., Felipe, M. S., & Barker, B. M. (2016). Worldwide Phylogenetic Distributions and Population Dynamics of the Genus *Histoplasma*. *PLoS Negl Trop Dis.* 10(6):e0004732. 10.1371/journal.pntd.0004732.
- Vite-Garín, T., Estrada-Bárceñas, D. A., Cifuentes, J., & Taylor, M. L. (2014). The importance of molecular analyses for understanding the genetic diversity of *Histoplasma capsulatum*: an overview. *Rev Iberoam Micol.* 31(1):11-5. 10.1016/j.riam.2013.09.013.