Ann. Soc. belge Méd. trop.
1972, **52**, 4/5, 453-458

A CASE OF « LARGE FORMS » HISTOPLASMOSIS FROM SOUTH INDIA

by

G. SWAMIDASAN (*), R. KALIJARAN (**) and R. VANBREUSEGHEM (***)

Summary — The AA describe an Indian case of Histoplasmosis produced by an *Histoplasma* species of a size intermediary (medium lenght : 5,36 μ) between *capsulatum* and *duboisii*. Unfortunately it has not been cultivated.

Introduction

Histoplasmosis is very poorly known in India and case reports are very rare. It is not our intention to cover all the literature from this point of view. We will however mention the survey of Phyllis Q. Edwards, A. G. Geser, E. H. Kjolbye, J. Meijer and O. W. Christensen (1956), who pointed out their doubt about the specific value of the positive skin test to histoplasmin. « *There is thus,* write these authors, *little indication that histoplasmin sensitivity exists in the population tested in India...* ».

A recent paper by K. K. Sethi and Sarindha Passi (1970) concludes that « *Evidence on hand indicates that this fungus infection is not endemic in India* » and that « *as yet there is no unequivocal mycologically proved instance of histoplasmosis due to* H. capsulatum *or H. duboisii* in which *the infection was contracted in India* ». They analyse seven Indian observations none of which give them satisfaction. (P. K. Chatterjee and B. K. Das, 1961; R. Dutta-Chauduri and D. Mokerji, 1960; R. N. Ichaporia, 1958; S. L. Kalra, M. D. S. Borcar and E. R. F. Robellow, 1957; O. P. Mital R. K. Narang and H. Navani, 1961; G. Panja and S. Sen, 1954; P. C. Sengupta, A. Rao, A. K. Benerjee, A. N. Chakaborty and H. N. Ray, 1957) and one (H. B. Lal and L. N. Mohapatra, 1964) « *the first unequivocal mycologically proved case of histoplasmosis* » diagnosed in India, but they consider that the patient could have been infected outside of India. They also criticize four observations made in the United Kingdom on people who had lived some part of their life in India and were suspected for that reason to have acquired their histoplasmosis in India (J. H. O. Earle, J. H. Highman and E. Lockey, 1960; K. S. Rodan, 1960; W. St. Symmers, 1961; P. J. S. Murray and R. A. Sladden, 1965). The critics of Sethi and

(*) Grace Swamidasan, B. Sc. M. D., Stanley Medical College, Madras 1, India.
(**) R. Kalijaran, M. B., B. Sc., 18-A Manjanakarastreet, Madurai 1, India.
(***) R. Vanbreuseghem, Institut de Médecine tropicale « Prince Léopold », Nationalestraat 155, Antwerpen, Belgium.

Passi (1970) are often excessively severe but we must admit that not much has been done so far to prove that histoplasmosis exists in India.

There is no doubt from the documents, produced by Lal and Mohapatra that their patient, an Indian male Army officier of 46 years was infected by *Histoplasma capsulatum* which was isolated from the sputum and from an ulcer of the palate. The size of the fungus seen in smears from the ulcer although a bit large — 3 to 4 micra in diameter — is in agreement with the identification of *H. capsulatum.*

The case of our patient has already been reported by one of us (R. Kalirajan, 1966) but we feel that it could be useful to present it again and discuss it in some detail.

Case report

Narayanan was seen for the first time on the 23rd of May 1966 at Madurai. The fourth child of a family of Alavacottai (Sivaganga Taluk, Ramnad District, Tamilnad) he is five years old and looks very sick. According to his father he has not been well for the past 20 days with bouts of fever in the evening and swelling around the neck. The other members of the family have no complaints. It is maybe interesting to observe that 3 months before he had received antibiotics for a furonculosis (?) condition of the scalp. From the report made at the first examination we know that he looked fairly well nourished, that he had a slight torticolis to the right, that he was not apparently anaemic, or jaundiced, and that there was no clubbing of the fingers. Palpation reveals enlarged, matted slightly tender lymph nodes in the neck, the axillae and the groins. The scalp, mainly in the frontal and in the right occipital areas, shows diffuse granular lesions. The granular elements have sometimes 1-2 mm in diameter and their center is depressed. However no definite ulceration is detected.

The clinical examination of the child reveals ronchi over both lung fields, an hepatomegaly — 4 cm below the costal margin — but no splenomegaly. An X-Ray examination of the chest detects a left emphysema from lung and mediastinal adenitis.

From the laboratory we get the following informations :

Blood : red blood cells : 1,060,000/mm^3; white blood cells : 11,500/mm^3 polymorphonuclear : 35; lymphocytes : 40; eosinophiles : 25; Hemoglobin : 44 per cent; Sedimentation : 85 mm/1 hour.

Urine : no sugar, no albumine.

Faeces : no trophozoïtes or cysts of *Entamoeba histolytica.* No eggs.

Sputum : no acid fast bacteria.

Mantoux : negative (1 : 1000).

Follow up

Although there was no evidence of tuberculosis, the child was treated as a TB patient but eventually died 3 months later.

In the meantime a biopsy of a cervical lymph node was made as there was no improvement in the child condition. It is on this biopsy that a tentative diagnosis of histoplasmosis was made by one of us (Dr Grace Swamidasan) and eventually confirmed at the All India Institute of Medical Service by N. C. Nayak and L. N. Mohapatra.

We feel that we could come back on this diagnosis.

The diagnosis of histoplasmosis

No histoplasmin skin test was made. No culture could be made as the biopsy was fixed in formalin and, later on, the patient was not available anymore.

The lymph node tissues were replaced by large histiocytes and giant cells. These are very large, 80 à 100 μ in diameter and of the Langhans type with 15 à 20 nuclei per cell. In the cytoplasm of the Langhans cells there are large round PAS positive cells with an occasional bud. They measure more than *H. capsulatum,* less than *duboisii.* They look more like *Histoplasma farciminosum.* Their size calculated from 200 mensurations has given 9.13 micra as a maximum and 3.32 micra as a minimum (the medium size being 5.36 micra in length).

This seems sufficient to consider that this fungus — we expect from the PAS positive and the budding that it is a fungus — is an Histoplasma but not of the species so far reported in human beings.

Discussion

It seems probable that the 5 years old Indian child, the object of this paper, was affected by an histoplasmosic infection. It is too early to conclude. We regret that no biopsy was obtained from the scalp lesions. However, although the criticism of Sethi and Passi (1970) on the so called histoplasmosis cases in India seems well founded, their analysis of the cases presented as such shows that their symptomatology is not very much in agreement with the classical histoplasmosis by *H. capsulatum*, and that maybe, it is more related to the African histoplasmosis by *H. duboisii* for the high frequency of the skin lesions. We are conscious of the highly hypothetical character of this discussion. We know also that it has been suggested (R. Vanbreuseghem, 1970) that the skin lesions could be more frequent when *H. capsulatum* develops in dark skin i.e. after all in warm climates.

It is certainly to early to suggest that India could possess an Histoplasma species of its own.

REFERENCES

Chatterjee, P. K. and Das, B. K. (1961) : Histoplasmosis. Bull. Cal. Sch. Trop. Med., **8**, 1940.

Dutta-Chauduri, R. and Mokerji, D. (1960) : Histoplasmosis with a report of a case simulating carcinoma. Indian J. Derm., **5**, 29-31.

Edwards, P. Q., Geser, A. G., Kjolbye, E. H., Meiser, J. and Christensen, O. W. (1956) : Histoplasmin testing in Africa and Southern Asia. Am. J. Trop. Med. & Hyg., **5**, 224-234.

Earle, J. H. O., Highman, J. H. and Lockey, E. (1960) : A case of disseminated histoplasmosis. Brit. Med. J., **1**, 607-611.

Ichaporia, R. N. (1958) : Fungus infection of the lungs. J. J. J. Group Hosp (Poona), **3**, 1-5.

Kalijaran, R. (1966) : Histoplasmosis. Madras Clin. Jour., **33**, 81-82.

Kalra, S. L., Borcar, M. D. S. and Robellow, E. R. F. (1957) : Histoplasmosis, isolation of the fungus from soil and man. Ind. J. Med. Sc., **11**, 496-498.

Lal, H. B. and Mohapatra, L. N. (1964) : Histoplasmosis in India (A case report). Mycopath. & Mycol. App., **22**, 65-72.

Mital, O. P., Narang, R. K. and Navani, H. (1961) : Pulmonary histoplasmosis with a case report. J. Indian Med. Assoc., **37**, 384-386.

Murray, P. J. S. and Sladden, R. A. (1965) : Disseminated histoplasmosis following long term steroid therapy for reticulo sarcoma. Brit. Med. J., **2**, 631-632.

Panja, G. and Sen, S. (1954) : A unique case of histoplasmosis. J. Indian Med. Assoc., **23**, 257-258.

Rodan, K. S. (1960) : Disseminated histoplasmosis. Brit. Med. J., **1**, 1276-1277.

Sengupta, P. C., Rao, A., Benerjee, A. K., Chakaborty, A. N. and Ray, H. N. (1957) : Histoplasmosis. Bull. Cal. Sch. Trop. Med., **5**, 54-55.

Sethi, K. K. and Passi, S. (1970) : Histoplasmosis in India. A critical review. Mycopath. & Mycol. App., **40**, 369-374.

Symmers, W. S. (1961) : Symposium on fungus diseases. I. Further cases of exotic mycoses seen in Britain. Trans. Roy. Soc. Trop. Med., **55**, 201-208.

Vanbreuseghem, R. (1970) : Lésions cutanées dans l'histoplasmose. Arch. belges de Derm. & Syph., **26**, 501-507.

DISCUSSION

A. Basset : Le premier cas d'histoplasmose que nous avons vu avec Badillet à Paris concernait un Européen qui venait d'Afrique et au début certains de ces éléments étaient un peu de cette dimension, ils n'étaient pas très grands.

R. Vanbreuseghem : Ma réponse à votre question, c'est la remarque que j'ai faite à propos de ce que M. Drouhet avait rappelé tantôt : que bien entendu il faut un certain temps à l'*Histoplasma duboisii* pour atteindre sa pleine maturité. Comme ici nous n'avons qu'un instant de la vie parasitaire, nous ne pouvons pas savoir si c'est du définitif ou si c'est du provisoire.

J. P. Bastin : Dans ma collection, il y a quelques cas où l'on trouve parfois, dans des localisations particulières, des formes aussi petites que celles que vous nous avez montrées : par exemple, un patient qui a fait l'objet d'une autopsie et que vous connaissez bien, M. Vanbreuseghem, avait des formes très petites dans l'intestin, alors qu'elles étaient grandes partout ailleurs. Comme votre cas n'est forcément connu que par la morphologie, provisoirement, faute de pouvoir l'identifier certainement, je me demande s'il ne vaut pas mieux s'en tenir à ce que j'appellerais les conventions de la morphologie. C'est en somme par une convention que nous disons que l'histoplasmose à *Histoplasma capsulatum* se caractérise par deux choses : une constante petite taille, qui pratiquement n'excède pas 4 microns, et une réaction histiocytaire, tandis que tout le reste est variable et se range sous le nom d'histoplasmose à *Histoplasma duboisii.*

R. Vanbreuseghem : Si l'on vous suit M. Bastin, cela nous conduirait à accepter que l'histoplasmose africaine sort des limites de l'Afrique et je ne crois pas que jusqu'ici cela ait été démontré. A moins que quelqu'un d'entre vous en ait une autre expérience.

E. Drouhet : Aux remarques de M. Bastin il faut vous dire qu'il y a des exceptions, mais cela nous rallonge la discussion, parce qu'il y a des histoplasmoses classiques à petites formes avec exceptionnellement quelques grandes formes et qui ne sont pas les formes duboisii...

R. Vanbreuseghem : Le cas auquel M. Bastin faisait allusion était un cas extrêmement intéressant d'histoplasmose généralisée dans lesquelles l'histoplasma des tissus, d'une façon générale, avait une morphologie et des dimensions parfaitement compatibles avec les dimensions d'*Histoplasma duboisii,* mais dans un ulcère intestinal il y avait des histoplasmes beaucoup plus petits. On aurait pu croire qu'il s'agissait d'une sorte de départ du développement des histoplasmes *duboisii.*

J. P. Bastin : Un ulcère, où signalons-le pour la curiosité, on trouvait rapprochés les Histoplasmes et des œufs de schistosomes.

E. Drouhet : Mais il faut faire attention pour ces minuscules petites formes de levure, qui dans l'intestin peuvent être *Torulopsis glabrata.* Je dois signaler quand même que depuis un certain temps le *Torulopsis glabrata,* qu'on ignorait autrefois, on le trouve comme agent de septicémie et on le trouve dans l'intestin et son habitat est habituel et il y a aussi l'observation de Kirsh, de petites levures dans la muqueuse gastrique, alors on se demande si c'est bien un *Histoplasma capsulatum* ou un *Torulopsis*, surtout que le cas de Kirsh est un cas du Sénégal et on n'a jamais vu *l'Histoplasma capsulatum* au Sénégal. Donc je crois qu'il faut se méfier absolument de ces diagnostics anatomo-pathologiques sans cultures pour pouvoir affirmer une histoplasmose.

R. Vanbreuseghem : Dans le cas rappelé par Bastin, il y a eu de nombreuses cultures et il n'y a pas de doute sur la nature du parasite. Mais je voudrais quand-même vous poser une question et à M. Bastin : je crois que nous n'avons pas eu de doute sur la nature histoplasmique des parasites vus dans la lésion intestinale. Il y en avait certainement qui étaient intracellulaires. Est-ce que le *Torulopsis glabrata*, vous le trouvez à l'intérieur d'histiocytes ou de cellules géantes ?

E. Drouhet : Oui, je crois.

J. P. Bastin : Vous venez de dire d'histiocytes ou de cellules géantes, or j'ai insisté sur le fait que dans l'histoplasmose à petites formes, la réaction est histiocytaire; est-ce que là aussi il y a des exceptions ?

E. Drouhet : Oui, mais là il y a l'exception citée par M. Symmers et les infections expérimentales où les histoplasmes sont dans des plasmodes à la fin d'une infection généralisée et très grave. Vous êtes d'accord, M. Symmers, qu'on trouve *Histoplasma capsulatum* dans des cellules géantes ?

W. St. C. Symmers : Bien sûr, M. Drouhet, on peut trouver *Histoplasma capsulatum* dans des cellules géantes. Parfois on voit de telles cellules parasitées parmi des histiocytes mononucléaires qui constituent la partie la plus grande de la réaction cellulaire de cette mycose. Mais dans la plupart des cas *Histoplasma capsulatum* se trouve seulement dans des histiocytes mononucléaires et ne provoque pas la formation des formes géantes polynucléaires. Rarement, très rarement, on voit des lésions histoplasmiques dont la réaction est presque pûrement gigantocellulaire. Je n'ai aucune idée comment ces différences s'expliqueraient.