

**UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË
FAKULTETI I MJEKËSISË
DEPARTAMENTI I KIRURGJISË**

**TRIAZHIMI I RASTEVE ME SINDROMIN LIMFOMONOCITAR:
MONONUKLEOZË, TOKSOPLAZMOZË, LEISHMANJOZË,
BRUCELOZË**

**Disertacion
Për Marrjen e Gradës Shkencore**

DOKTOR

**Udhëheqës Shkencor: Prof. Asc. Dr. Ergys Ramosaço
Disertanti: Shkelqim Kurti**

TIRANË 2022

**REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË
FAKULTETI I MJEKËSISË**



UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

**DISERTACION
I PARAQITUR NGA
Z. Shkëlqim KURTI**

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE

DOKTOR

SPECIALITETI: INFEKTOLOGJI

**TEMA: “TRIAZHIMI I RASTEVE ME SINDROMIN LIMFOMONOCITAR:
MONONUKLEOZË, TOKSOPLAZMOZË, LEISHMANJOZË, BRUCELOZË”**

MBROHET NË DATË:/.....2022. PARA JURISË:

1.KRYETAR
2.ANËTAR (OPONENT)
3.ANËTAR (OPONENT)
4.ANËTAR
5.ANËTAR

Shkurtime

LAL	Leucemi Akute Limfocitike
LAM	Leucemi Akute Mieloide
LH	Limfoma Hematologjike
LLC	Leucemi Limfocitike Kronike
LMNH	Limfoma Mieloide Non Hodgkin
DLBCL	Limfoma me qeliza B difuze të mëdha
AIDS	Acquired Immunodeficiency Sindrome
LDH	Laktat Dehidrogenaza
FNA	Fine Needle Aspiration
HIV	Virusi i Imunodeficiency Humane
CD4	Cluster of Differentiation 4
PCR	Polimerase Chain Reaction

Përmbajtja

1. HYRJA.....	11
2. Të dhëna historike mbi sistemin limfatik	11
3. Zhvillimi embrional i sistemit limfatik	11
4. Sistemi limfatik	12
4.1 Organet limfatike.....	12
4.1.1 Timusi.....	12
4.1.1.1 Histologjia	12
4.1.1.2 Fiziologjia.....	14
4.1.2 Shpretka.....	14
4.1.2.1 Histologjia	14
4.1.2.2 Fiziologjia.....	15
4.1.3 Nyjet limfatike.....	16
4.1.3.1 Anatomia	16
4.1.3.2 Histologjia	16
4.1.3.3 Indi limfoid shoqërues i mukozave	26
4.2 Enët limfatike	26
4.2.1 Kapilarët limfatikë.....	26
4.2.2 Enët limfatike	27
4.2.3 Duktuset limfatike	27
II.1 Patologjitë e nyjeve limfatike	28
II.1.1 Limfadenitet.....	28
5.1.1 Limfadenitet Virale.....	28
5.1.2 Limfadenitet bakteriale	34
5.1.3 Limfadenitet retikulare të abceduara.....	35
5.1.4 Limfadenitet kronike specifike.....	37
5.1.6 Limfadenitet nga protozoarët	44
5.2 Patologjitë tumorale të nyjeve limfatike	46
5.2.1 Leukoza	46
5.3 Patologjitë primare të nyjes limfatike	48

5.3.1 Neoplazitë e indit limfoid.....	48
5.4 Metastazat në nyjet limfatike	50
II. METODOLOGJIA	52
2.1 Qëllimi.....	52
2.2 Objektivat	52
2.3 Materiali dhe metodat.....	52
2.4 Metodologjia e analizës statistikore	53
III REZULTATE	54
IV DISKUTIM	98
V. PËRFUNDIME.....	104
VI REKOMANDIME.....	108
VII REFERENCA.....	109

Lista e tabelave

Tabela 3. 1 Shperndarja e pacienteve sipas nozologjive.....	57
Tabela 3. 2 Karakteristikat sociodemografike dhe klinike te pacienteve	60
Tabela 3. 3 Shperndarja e rasteve sipas diagnozes dhe gjinise.....	63
Tabela 3. 4 Shperndarja e pacienteve sipas vendbanimit	64
Tabela 3. 5 Moshja mesatare e pacienteve sipas diagnozes.....	65
Tabela 3. 6 Lloji dhe shpeshtesia e shenjave dhe simptomave.....	66
Tabela 3. 7 Tipi i adenopatise	68
Tabela 3. 8 Karakteristikat e adenopatise	69
Tabela 3. 9 Madhesia e limfonodulave sipas regionit.....	70
Tabela 3. 10 Gjetjet ne imazheri-Skaner.....	72
Tabela 3. 11 Vlerat e Limfocitozes sipas diagnozes.....	74
Tabela 3. 12 Rezultati i mielogrames- Imunofenotipizimi	75
Tabela 3. 13 Shperndarja e Imunofenotipit sipas diagnozes.....	76
Tabela 3. 14 Statistika e permbledhur e variablave hematobiokimike	77
Tabela 3. 15 Karakteristikat sociodemografike te pacienteve	80
Tabela 3. 16 Shperndarja e pacienteve sipas vendbanimit	81
Tabela 3. 17 Shperndarja e pacienteve sipas diagnozes	82
Tabela 3. 18 Rezultati i konfirmimit laboratorik	83
Tabela 3. 19 Shenjat dhe simptomat	84
Tabela 3. 20 Tipi i adenopatise	86
Tabela 3. 21 Karakteristikat e limfonodujve.....	87
Tabela 3. 22 Zmadhimi mesatar i heparit dhe lienit	87
Tabela 3. 23 Shperndarja e rasteve sipas grupmoshes.....	89
Tabela 3. 24 Shperndarja e rasteve sipas vendbanimit	90
Tabela 3. 25 Shperndarja e rasteve sipas diagnozes	91
Tabela 3. 26 Shperndarja e pacienteve sipas stadifikimit	92
Tabela 3. 27 Shperndarja e pacienteve sipas numrit te lindjeve	93
Tabela 3. 28 Shperndarja e pacienteve sipas numrit te aborteve	94
Tabela 3. 29 Shperndarja e pacienteve sipas ushqyerjes me gji	95
Tabela 3. 30 Regjioni i adenopatise	96
Tabela 3. 31 Vlerat mesatare te markuesve tumorale	97

Lista e figurave

Figura 3. 1 Shperndarja e pacienteve sipas nozologjive	58
Figura 3. 2 Krahasimi i moshes mesatare te pacienteve sipas nozologjive	59
Figura 3. 3 Histogrami i moshës se pacienteve.....	60
Figura 3. 4 Shpërndarja e rasteve sipas gjinisë.	61
Figura 3.5 Krahasimi i moshës së pacientëve sipas gjinisë.	61
Figura 3.6 Shpërndarja e rasteve sipas grupmoshës.	62
Figura 3. 7 Shpërndarja e rasteve sipas diagnozes.....	62
Figura 3. 8 Shpërndarja e rasteve sipas diagnozes dhe gjinise	63
Figura 3. 9 Krahasimi i moshes mesatare te pacienteve sipas diagnozes	65
Figura 3. 10 Lloji dhe shpeshtesia e shenjave dhe simptomave	67
Figura 3. 11 Tipi i adenopatise	69
Figura 3. 12 Karakteristikat e limfonodujve	70
Figura 3. 13 Madhesia e limfonodulave sipas regionit.....	71
Figura 3. 14 Gjetjet ne imazheri-Skaner	73
Figura 3. 15 Vlerat e Limfocitozes sipas diagnozes	74
Figura 3. 16 Korrelacioni i limfocitozes me parametrat hematobiokimike	78
Figura 3. 17 Vlerat e parametrave biokimike sipas diagnozes	79
Figura 3. 18 Shenjat dhe simptomat	85
Figura 3. 19 Tipi i adenopatise	86
Figura 3. 20 Karakteristikat e limfonodujve	87
Figura 3. 21 Madhesia e heparit dhe shpretkes.....	88
Figura 3. 22 Shperndarja e rasteve sipas grupmoshes	89
Figura 3. 23 Shperndarja e rasteve sipas diagnozes.....	91
Figura 3. 24 Shperndarja e pacienteve sipas stadifikimit	92
Figura 3. 25 Shperndarja e pacienteve sipas numrit te aborteve.....	94
Figura 3. 26 Shperndarja e pacienteve sipas numrit te aborteve.....	95
Figura 3. 27 Regioni i adenopatise	96
Figura 3. 28 Madhesia e limfonodujve	97

Parathënie

Prekja patologjike e nyjeve limfatike është një problem klinik, i hasur shpesh në fusha të ndryshme të mjekësisë.

Shkaku i limfadenopatisë periferike është një numër i konsiderueshëm procesesh beninje dhe malinje, të cilat shfaqen në forma të ndryshme në moshë të ndryshme. Nyjet limfatike janë rajonale dhe secili grup i tyre korrespondon me një rajon të caktuar t

ë trupit dhe pasqyron anomalitë në atë rajon.

Meqenëse limfadenopatia mund të shoqërohet me një spektër të gjerë çrregullimesh që përfshijnë probleme mjekësore relativisht beninje deri në sëmundje kërcënuese për jetën si proceset malinje.

Gjetja e adenopatisë përfaqëson një gjetje të rëndësishme fizike që kërkon vlerësim sistematik.

Limfadenopatia mund të shkaktohet nga një sëmundje infektive, malinje ose një sëmundje autoimune.

Shkaktarët më të zakonshëm të adenopative përfshijnë: infeksione dhe çrregullime të ndryshme të sistemit imunitar si lupus, artriti reumatoid, disa lloje sëmundjesh hematologjike si leucemia, limfoma Hodgkin, limfoma jo-Hodgkin dhe kanceri i gjirit.

Falenderime

Për realizimin e kësaj teme diplome një falenderim i veçantë shkon për udhëheqësin tim Prof. Asc. Dr. Ergys Ramosaço për mbështetjen, përkrahjen dhe këshillat e tij në të gjitha etapat e studimit.

Gjithashtu falenderoj familjen time dhe koleget për ndihmën, mbështetjen dhe inkurajimin e vazhdueshëm që më kanë dhënë deri në finalizimin me sukses të këtij projekti shkencor.

Abstrakt

Hyrje: Prekja patologjike e nyjeve limfatike është një problem klinik, që haset shpesh në fusha të ndryshme të mjekësisë. Shkak i limfadenopatisë periferike janë një numër i konsiderueshëm procesesh beninje dhe malinje, që paraqiten në forma të ndryshme në moshë të ndryshme. Qëllimi i studimit është vlerësimi i karakteristikave epidemiologjike dhe klinike të patologjive të nyjeve limfatike.

Materiali dhe metoda: Ky është një studim në retrospektivë, që bazohet në analizimin e të dhënave të siguruar nga shërbimi i statistikës për 132 pacientë, të cilët u paraqitën në Qendrën Spitalore Universitare Nënë Tereza me limfadenopati periferike gjatë periudhës kohore 2011 - 2015. Nga 132 pacientë të analizuar janë përkatësisht: 57 pacientë me sëmundje hematologjike, 45 pacientë me sëmundje infektive dhe 30 pacientë me kancer gjiri. Janë mbledhur të dhënat epidemiologjike dhe të dhënat klinike të pacienteve.

Rezultate: Moshë mesatare e totalit të pacientëve është 50.7 (± 18.6) vjeç me rang 14 vjeç deri në 87 vjeç. 50% e pacientëve janë meshkuj dhe 50% janë femra.. Në pacientët hematologjikë mbizotëron diagnoza e LLC në 49.1% pacientë. Nga sëmundjet infektive mbizotëron diagnoza e retrovirozës në 16 (35.6%) pacientë, ndjekur nga mononukleoza në 12 (26.7%) pacientë dhe bruceloza në 6 (13.3%) pacientë. Mbizotërojnë pacientet e stadi T2N1M0 në 36.7% të rasteve, ndjekur nga stadi T2N2M0 në 20% e rasteve. Në lidhje me adenopatinë, mbizotëron: adenopati cervicale (75.4%) dhe adenopati aksilare (64.9%), ndjekur nga adenopati femoro-inguinale (35.1%), dhe adenopati abdominale (10.5%). Hepatomegalia u gjet në (43.9%) pacientë ndërsa splenomegalia në (42.1%) pacientë. Shumica e adenopative janë bilaterale,

Konkluzion: Njohja e patologjisë dhe diagnostikimi i hershëm i saj janë të rëndësishme për ecurinë e pacientëve. Duhet të kryhen ekzaminime të rregullta mjekësore dhe zbatim rigoroz i trajtimit.

Fjalë kyç: adenopati, sëmundje infektive, limfoma, Ca

I. PJESA TEORIKE

1. Hyrja

Prekja patologjike e nyjeve limfatike është një problem klinik, që haset shpesh në fusha të ndryshme të mjekësisë. Në situatat ku zmadhimi i nyjeve limfatike, është shenjë prezantuese fillestare dhe nuk mund të shpjegohet me ndonjë sëmundje, është e rëndësishme që të kryhen ekzaminime plotësuese, për të arritur në një diagnozë përfundimtare. Shkak i limfadenopatisë periferike janë një numër i konsiderueshëm procesesh beninje dhe malinje, që paraqiten në forma të ndryshme në moshë të ndryshme. (1)

Limfadenopatia është një problem madhor tek fëmijët dhe adoleshentët, tek të cilët paraqet zakonisht hiperplazi reaktive jospecifike. Tek adultët, limfadenopatia më shpesh është pasojë e proceseve malinje. (2)

2. Të dhëna historike mbi sistemin limfatik

Të dhënat e para mbi sistemin limfatik datojnë në Greqinë e lashtë, kur Hipokrati përdori termin “lympha” për të përshkruar limfën si një lëng me ngjyrë të bardhë. Më pas Aristoteli përshkroi enët limfatike si struktura të vendosura midis nervave dhe venave. (3)

Rreth vitit 1652 Van Hook demostroi praninë e çisternës chyli dhe të duktusit toracik te njerëzit. Në gjysmën e dytë të shekullit të XIX u përshkruan për herë të parë funksionet e sistemit limfatik nga William Hunter. Ai përshkroi që limfa e kishte origjinën nga likidi intersticial ekstraqelizor dhe ekstravaskular, nuk varej nga ritmi i zemrës dhe drejtimi i rrymës varej nga valvulat të vendosura në enët limfatike. (4)

Olof Reedbeck e përshkroi sistemin limfatik të veçuar nga qarkullimi i gjakut, përfundim i cili u pranua edhe nga shumë studime të tjera. (5)

3. Zhvillimi embrional i sistemit limfatik

Sistemi limfatik fillon të formohet në javën e pestë të jetës brenda mitre. Enët limfatike zhvillohen nga sakuset limfatike, të cilët formohen gjatë zhvillimit të venave dhe e marrin origjinën nga mezoderma. Sakusi i parë limfatik bashkohet me sakusin limfatik jugular në bashkimin e venës jugulare interna me venën subklavia. Sakusi limfatik jugular ruan lidhjen e tij me venën jugulare dhe shpërndan enët limfatike në toraks, në kokë, në qafë dhe në gjymtyrët e sipërme. Sakusi limfatik i majtë zhvillohet në pjesën e sipërme të duktusit toracik. Sakusi limfatik retroperitoneal zhvillohet nga vena kava dhe nga venat mezonefrike, shpërndan plekset e kapilarëve dhe enëve limfatike në organet abdominale dhe në diafragmë. Ky sakus zhvillon lidhje me çisternën chyli dhe humbet lidhjet me venat fqinje. Çisterna chyli zhvillohet nën diafragmë, në murin e pasëm abdominal dhe ngrihet deri në pjesën e poshtme të duktusit toracik. Sakusi limfatik posterior zhvillohet

nga venat iliake. Formon kapilarët dhe enët limfatike të murit abdominal, të regjionit pelvik dhe të gjymtyrëve të poshtme, bashkohet me çisternën chyli dhe ruan lidhje të dobëta me venat e afërta. Përveç pjesës së sipërme të çisterna chyli që persiton, sakuset limfatike transformohen në grupe limfonodujsh gjatë jetës intrauterine. (6)

4. Sistemi limfatik

Sistemi limfatik vepron si një sistem dytësor i qarkullimit në trupin e njeriut dhe ka rol vendimtar në ruajtjen e shëndetit, si një komponent i rëndësishëm i sistemit imun. Komponentët e këtij sistemi janë:

- Organet limfatike primare (komponentë të sistemit imun):
 - Palca e kuqe e kockave
 - Timusi
- Organet limfatike sekondare (zona ku ndodh përgjigja imune):
 - Nyjet limfatike
 - Shpretka
 - Indi limfoid shoqërues i mukozave
- Enët limfatike:
 - Kapilarët
 - Enët limfatike
 - Duktuset limfatike
- Sistemi mononuklear fagocitar
- Limfa (7)

4.1 Organet limfatike

4.1.1 Timusi

Timusi klasifikohet si organ limfoid parësor. Është një organ limfoepitelial që ndodhet në mediastinin e përparmë dhe pjesërisht në qafë. Fillesat i merr nga xhepat III dhe IV endodermal faringeal, si dhe nga qelizat hemopoetike burimore. Duke qenë se timusi vetë nuk merr pjesë në reaksionet imune, por çliron qelizat e përpunuara në të për në indet e tjera, klasifikohet si organ qëndror i imunitetit së bashku me palcën e kuqe të kockave. Madhësia e timusit, si edhe funksioni, ndryshojnë. Me moshën, ndodh i ashtuquajtur i involucion timusit. Në fund të jetës fetale timusi arrin peshën relative më të madhe, ndërsa në pubertet ka peshën më të madhe të tij rreth 40 gram. Pas kësaj moshe pesha e timusit zvogëlohet progresivisht. (8)

4.1.1.1 Histologjia

Histologjikisht timusi është një organ i përbërë nga dy lobe që ndahen nga njeri tjetri me anë të një septi të hollë. Çdo lob timik mbështillet nga një kapsulë e hollë prej indi lidhor ashtu si edhe organi. Prej këtyre septeve nisen disa ndarëse më të holla që i ndajnë lobet në lobule parenkimatoze të pjesshme në formë shumëkëndëshe me diametër 0.5-2 mm. Në përbërje të këtyre septeve kalojnë enë gjaku dhe nerva. Lobulat ndahen në një zonë periferike të pasur me limfocite që quhet korteks dhe në një zonë qëndrore të pasur me qeliza epiteliale që quhet medula. Timusi ndërtohet nga stroma, që përfaqësohet nga

qeliza të serisë jolimfocitare dhe nga parenkima që formohet nga qeliza të serisë limfocitare. (8)

Stroma përbëhet nga qeliza epiteliale me origjinë endodermale dhe ektodermale. Qelizat epiteliale stromale të timusit janë të katër formave të ndryshme. Një nga këto forma përbën komponentin intrinsek mbizotërues të organizuar në formën e një citoskeleti, ku kryhet maturimi dhe diferencimi i timociteve në limfocite T. Këto qeliza kanë në citoplazmën e tyre tonofilamente dhe lidhen me njera tjetrën me anë të desmosomeve. Në ndryshim nga retikulumi i organeve limfoide dytësore (shpretka, nyjet limfatike), kjo rrjetë përbëhet vetëm nga qeliza epiteliale pa fije retikulare, por për shkak të formës rrjetëzore dhe të origjinës epiteliale, këto qeliza quhen qeliza epiteliale retikulare. Këto qeliza janë më të shumta në numër në korteks, por janë të pranishme edhe në medulë. Disa nga këto qeliza përmbajnë granula sekretore. Një grup tjetër i madh i qelizave epiteliale stromale timike formon trupëzat timike, apo trupëzat e Hassal-it. Këto janë struktura timike medulare me madhësi rreth 100 µm. Ndërtohen nga qeliza epiteliale të keratinizuara që vendosen në mënyrë bashkëqëndrore. Elemente spikatëse të këtyre qelizave janë tonofilamentet dhe desmosomet. Në përbërje të këtyre trupëzave mund të gjenden gjithashtu limfocite, eozinofile dhe makrofagë, zakonisht të degjeneruar. Me moshë numri i trupëzave Hassal rritet derisa arrin maksimumin në pubertet. Pas kësaj kohe numri i tyre vjen duke u zvogëluar, megjithatë ato që mbeten rriten në vëllim duke bërë që të zvogëlohet mjaft vëllimi i parenkimës timike. Qelizat epiteliale stromale në timus mund të jenë të tipit barrierë. Disa nga këto qeliza lidhen ndërmjet tyre me komplekse lidhëse interqelizore, rrethojnë enët e gjakut dhe përbëjnë një komponent të rëndësishëm të barrierës gjak-timus. Këto qeliza mund të rrethojnë të gjithë timusin duke formuar një kufi epitelial që rrethon si korteksin ashtu edhe medulën. Parenkima është komponenti më i rëndësishëm i timusit, që formohet nga limfocitet. Paraardhësit e limfociteve që maturohen në timus, të njohur si timocite përqendrohen kryesisht në parenkimë. Mbi 95% e tyre lokalizohen në korteks, çka e bën këtë zonë më të errët se ajo medulare. Rreth 10% e timociteve janë limfocite të mëdha dhe përqendrohen në korteksin e jashtëm, nën kapsulë. Qeliza të tjera të pranishme në parenkimën timike janë makrofagët. Në parenkimën e pjesës medulare gjenden gjithashtu qeliza paraqitëse të antigjenit, të ngjashme me ato të pulpës së bardhë të shpretkës dhe të korteksit të nyjave limfatike, qeliza mieloide, eozinofile, granulocite, eritroblaste, plazmocite etj. (8)

Kufiri ndërmjet korteksit dhe medulës timike zakonisht nuk është i prerë dhe këto dy zona interpretohen si vazhdim i njëra-tjetrës. Korteksi ashtu si edhe medula rrethohen nga një shtresë qelizash epiteliale. Membrana bazale e këtij epiteli shërben si vijë kufitare për parenkimën timike. Jashtë këtij kufiri epitelial shtrihet indi lidhor trabekular dhe kapsular. Vaskularizimi i timusit bëhet nga arteriet timike, degë të arteries subklavia, të cilat nëpërmjet indit lidhor të kapsulës futen në brendësi të timusit, prej këtej nëpërmjet trabekulave arrijnë deri në medulë. Këto enë gjaku rrethohen nga një kapsulë qelizash epiteliale e cila me zvogëlimin e lumenit të enëve hollohet shumë. Në këtë nivel muri enor i enëve të parenkimës limfoepiteliale ndahet nga timocitet nëpërmjet një sërë shtresash që janë: endoteli, membrana bazale e endotelit, indi lidhor përrethor, membrana bazale e epitelit dhe vetë epiteli. Të gjitha këto shtresa së bashku formojnë barrierën gjak-timus. (9)

4.1.1.2 Fiziologjia

Timusi siguron mikromjedisin e nevojshëm për diferencimin e qelizave hemopoetike në limfocite T. Ky është një organ thelbësor për maturimin e këtyre limfociteve, ndonëse këtu këto janë imunologjikisht inerte. Këto qeliza pajisen me imunokompetencë në organet limfoide dytësore (shpretkë, nyje limfatike). Timusi gjithashtu prodhon një sërë hormonesh aktive të domosdoshme për maturimin përfundimtar të qelizave imunokompetente. Ndër hormonet që prodhohen në timus njihen: timozina, timozina 1, timopoetina dhe faktori timik serik. (7), (8), (9)

4.1.2 Shpretka

Shpretka është organi më i madh limfatik, me peshë rreth 250 gram, e ndërtuar nga elementë të indit limfoid dhe të sistemit mononuklear fagocitar. Është mjaft e vaskularizuar. Vendoset në hipokondrin e sipërm të majtë, nën diafragmë dhe nuk palpohet në gjendje normale. Një pozicion i tillë topografik, si dhe përzierja me sistemin e qarkullimit e bën shpretkën të funksionojë si një filtër kompleks për gjakun. (7)

4.1.2.1 Histologjia

Shpretka ndërtohet nga dy përbërës strukturorë: stroma dhe parenkima. Nga jashtë mbështillet me një kapsulë prej indi lidhor fijengjeshur. Nga sipërfaqja e brendshme e kapsulës nisen trabekula që e ndajnë organin në dhomëza të vogla komunikuese me njëra tjetrën. Kapsula përmban edhe qeliza të muskulaturës së lëmuar, por nuk është e aftë të bëjë tkurrje të fuqishme. Në nivelin e hilusit kapsula trashet. Në këtë nivel hyjnë enët e gjakut dhe nervat. Prej hilusit arteriet vazhdojnë të degëzohen nëpër trabekula, prej nga vazhdojnë për në pulpën, apo parenkimën e shpretkës, ndërsa venat dhe enët limfatike që marrin fillësën në pulpë vazhdojnë nëpër trabekula dhe lënë organin në nivelin e hilusit. (7)

Stroma e shpretkës përbëhet nga një rrjetë qelizash dhe fijesh retikulare. Këtu gjenden gjithashtu makrofagë dhe qeliza paraqitëse të antigjenit. Parenkima është e ndërtuar nga indi limfoid i organizuar si "ishuj" të pulpës së bardhë, të zhytur në "detin" e pulpës së kuqe. Pulpa e bardhë e shpretkës është ind limfoid analog me atë të korteksit të nyjeve limfatike. Përbëhet nga limfocite, plazmocite, makrofagë dhe qeliza të tjera të lira të vendosura në rrjetën retikulare, të përbërë nga qeliza dhe fije retikulare. Pulpa e bardhë ndërtohet nga dy komponentë: 1- këllëfët limfocitarë periarteriale, 2- folikulat limfocitare. Këllëfët limfocitarë periarteriale vendosen në formë cilindrash qelizorë bashkëqendrorë përreth arterieve centrale. Qelizat e lira mbizotëruese të kësaj zone janë limfocitet T prandaj kjo zonë njihet si zona timovartëse. Folikulat limfocitare janë struktura me formë sferike, ose vezake me diametër 0.2-0.7 mm. Vendosen në përbërje të këllëfëve limfocitarë periarteriale dhe më shpesh në vendin e degëzimit të arterieve. Janë zona të indit limfoid që popullohen kryesisht nga limfocite B, prandaj njihen si zona bursovartëse. Njihen ndryshe si trupëza të Malpigit. Në varësi, nëse kanë rënë ose jo në kontakt me antigjenët këto folikula mund të jenë parësore ose dytësore. Në folikulat dytësore zhvillohen qendrat gjerminative. Zona periferike e këtyre qendrave gjerminative

quhet zona mantel. Pulpa e bardhë furnizohet me gjak nga arteria qendrore (folikulare), që përshkon trupëzën e Malpigit dhe jep mjaft degë për në këllëfët periarteriale. Në furnizimin me gjak të folikulave limfocitare merr pjesë një rrjetë degëzimesh sipërfaqësore apo të thella të arteries centrale. Në thellësi të pulpës së bardhë marrin fillimet e tyre në limfatike eferente. Këto vazhdojnë rrugën së bashku me arterien centrale dhe futen në trabekula si në trabekulare për të dalë nga shpretka dhe për të derdhur përmbajtjen e tyre në limfonodulat mezenteriale splenike. (7)

Pulpa e kuqe është pjesa më e madhe e parenkimës së shpretkës, e cila, për shkak të përmbajtjes së eritrociteve ka ngjyrë të kuqe. Histologjikisht ndërtohet nga këto struktura enore: 1- arterie, 2- sinuse venoze, 3- shiritat qelizorë ndërsinusoidalë, 4- vena. Pulpa e kuqe vlerësohet si një rrjetë retikulare e pasur me arterie, që drenojnë nëpër sinuset venoze e më tej në venat e shpretkës. Sinuset venoze në brendësi të kësaj rrjete formojnë një sistem anastomozash. Zona marginale është një zonë pulpore ndërmjetëse që gjendet midis indit limfoid të pulpës së bardhë dhe pulpës së kuqe. Kjo zonë përfaqëson një strukturë unike, që mungon tek organet e tjera limfoide. Në zonën marginale derdhen përmbajtjen e tyre degë të sistemit arterial, ndërkohë që gjenden edhe sinuse venoze. Zona marginale është mjaft e përshtatshme për të rënë në kontakt me antigjenët që vijnë në shpretkë. Popullata qelizore mbizotëruese e zonës marginale përbëhet nga limfocitet B. Këtu gjenden gjithashtu edhe makrofagë, që sikurse limfocitet vendosen në rrjetën retikulare stromale. Për shkak të përmbajtjes së popullatave qelizore tipike dhe funksioneve që lidhen me to, zona marginale konsiderohet si pjesë e pulpës së bardhë, ndërsa nga pikëpamja e vaskularizimit i përket pulpës së kuqe. (9)

4.1.2.2 Fiziologjia

Nga ana funksionale shpretka nuk është organ jetësor dhe zakonisht splenektomia nuk pasohet me çrregullime serioze për jetën. Funksioni hemopoetik i shpretkës është atribut i periudhës embrionale. Megjithatë shpretka e ruan këtë funksion edhe tek të rriturit. Si rrjedhojë në kushte të pazakonshme ndodh hemopoeza ekstramedulare. Funksioni hematoklazik i shpretkës lidhet me aftësinë e saj për të shkatërruar me anë të fagocitozës eritrocitet e gjakut që kanë përfunduar procesin jetësor. Për shkak të qarkullimit unik të saj, shpretka është vendi kryesor i pastrimit të mikroorganizmave të opsonizuar keq. Funksioni filtrues i saj përcaktohet nga popullimi i shiritave splenikë me makrofagë, ndërsa qelizat retikulare dhe endoteliale të këtyre regjioneve nuk kanë ndonjë rol të veçantë në pastrimin e gjakut. Makrofagët e shiritave splenikë fagocitojnë gjithashtu dhe sasinë e shtuara të yndyrës, çka çon në ulje të niveleve të tyre nga qarkullimi. (8)

Shpretka funksionon si organ efektor i imunitetit dhe ka një specializim të veçantë për kapjen e antigjenëve të gjakut duke çuar në nisjen e përgjigjes imune. Zona e parë që bie në kontakt me antigjenët është zona marginale, ku fillon përgjigja humorale parësore. Në përgjigjen imune humorale parësore shpretka është organi që ka aktivitetin më të lartë sintetizues dhe sekretues të antikorpeve. Pasi antigjenët bien në kontakt me zonat timovartëse ose bursovartëse, fillon përgjigja përkatësisht qelizore dhe humorale. (7), (8), (9)

4.1.3 Nyjet limfatike

Nyjet limfatike janë struktura të kapsuluara të cilat variojnë nga 1 mm deri në 1-2 cm. Vendosen përgjatë enëve limfatike dhe shërbejnë si filtra përmes të cilave limfa kalon në sistemin vaskular të gjakut. Në trupin e njeriut ka rreth 600 nyje limfatike, por vetëm ato të regjionit submandibular, aksilar dhe inguinal mund të palpohet në njerëz të shëndetshëm. Nyjet limfatike janë të lokalizuara thellë në indin subkutan dhe mund të palpohen në qoftë se zmadhohen nga një prekje patologjike. Janë më të shumta në numër te të rinjtë sesa te të moshuarit dhe nuk palpohen në të porsalindur. (10)

4.1.3.1 Anatomia

Nyjet limfatike janë organe limfoide periferike të lidhura me qarkullimin e gjakut me enët limfatike eferente dhe aferente. Vendosen gjatë rrugës së enëve kolektore para se këto të derdhen në duktusin toracik dhe në atë të djathtë. Këto formacione nodulare me forma vezake ose të rrumbullakta që ndërtohen nga akumulime dense të indit limfoid me madhësi nga 2-20 mm me një mesatare rreth 15 mm në prerje gjatësore. Nyjet limfatike qëndrojnë kryesisht në disa zona të trupit, si: në bazën e ekstremiteteve, në qafë, në zonat retroperitoneale, në pelvis, në abdomen dhe në mediastin. (10)

Në prerje tërthore dallohet një sipërfaqe ngjyrë gri në rozë, e butë dhe homogjene. Një diametër më i madh se 3 cm, me konsistencë të fortë, me sipërfaqe nodulare dhe të bardhë sugjerojnë për neoplazi. Karakteristikat e çdo grupi limfonodujsh ndryshojnë me moshën dhe vendodhjen në trupin e njeriut. Për shembull: nodujt mezenterikë kanë shiritat medularë dhe sinuset me të gjerë, kurse nodujt periferikë, sidomos ato që drenojnë zonat që kanë një stimulim aktiv antigjenik siç është qafa dhe abdomen janë më të mëdhenj, më të shumtë në numër dhe kanë më shumë qendra gjerminalë. (11)

4.1.3.2 Histologjia

Nga pikëpamja histologjike formohen nga dy përbërës të rëndësishëm strukturorë:

- Stroma
- Parenkima (7)

Stroma

Stroma ndahet në stromë mbajtëse dhe stromë retikulare. Stroma mbajtëse formohet nga:

- kapsula e limfondulit
- trabekulat
- indi lidhor hilar (7)

Kurse stroma retikulare formohet nga:

- qeliza retikulare
- fiye retikulare
- lënda bazale (7)

Kapsula rrethon nga jashtë nyjen limfatike e cila është e përbërë nga indi lidhor fijengjeshur. Në kapsulë mbizotërojnë fijet e kolagjenit, ndonëse gjenden më pak fije elastike dhe qeliza të muskulaturës së lëmuar. Hilusi i nyjes limfatike është shumë i pasur me ind lidhor në të cilin kalojnë enët e gjakut, nervat dhe enët limfatike eferente. Ndërsa enët limfatike aferente depërtojnë sipërfaqen e mysët të kapsulës dhe derdhin përmbajtjen e tyre në brendësi të nyjes. Nga sipërfaqja e brendshme e kapsulës nisin disa septa të vogla prej indi lidhor: trabekulat. Këto depërtojnë në brendësi të nyjes limfatike dhe e ndajnë zonën kortikale në dhomëza të vogla të përbëra nga indi limfoid. Trabekulat duke u futur në brendësi të nyjes limfatike për në medulë anastomozohen me njëra-tjetrën dhe së fundi bashkohen në indin lidhor të hilusit. (7)

Stroma retikulare mbush hapësirën midis kapsulës dhe trabekulave. Qelizat retikulare kanë origjinë mezenkimale dhe sekretojnë fijet retikulare dhe lëndën bazale. Kanë formë ylli ose formë të zgjatur, bërthamë në formë vezake dhe pak citoplazmë acidofile. (7)

Popullatat qelizore të nyjes limfatike përbëhen nga qelizat retikulare dhe nga qelizat dentritike folikulare. Qelizat retikulare janë të padallueshme nga fibroblastet tipike dhe sintetizojnë kolagjenin dhe lëndën bazale. Kanë zgjatime citoplazmatike që rrethojnë fijet retikulare duke i veçuar nga parenkima e nyjes limfatike. Qelizat dentritike folikulare janë qeliza stromale me origjinë nga mezenkima. Kanë zgjatime citoplazmatike që lehtësojnë kapjen dhe përpunimin e antigjenëve. (7)

Parenkima e nyjes limfatike ndahet në korteks dhe në medulë.

Korteksi ka dy zona:

- Korteksi i jashtëm përmban folikuj limfoid.
- Korteksi i brendshëm, ose i thellë, përmban limfocite T ndihmëse CD4+ dhe venula me qeliza endoteliale të larta. Në këtë zonë limfocitet T ndihmëse CD4+ ndërveprojnë me qelizat e limfociteve B për të nxitur proliferimin dhe diferencimin kur ekspozohen ndaj stimulimit antigjenit.

Zona kortikale ose korteksi superficial përfshin folikujt limfoid me qendrat e tyre gjerminalë. Zona kortikale përfaqësohet nga zona burso-vartëse me limfocite B të limfonodujve të lidhura kryesisht me mekanizma të imunitetit humoral. Një folikul limfoid është i përbërë nga: manteli i cili ndodhet në afërsi me korteksin dhe qendra gjerminalë. (12)

Zona mantel është një zonë që formohet si pasojë e zhvendosjes periferike të qelizave për shkak të zmadhimit të shpejtë të qendrës gjerminalë. Popullohet nga qeliza të ngjashme me ato të folikujve primar, kryesisht nga limfocite B të palëvizshme me një bërthamë me kromatinë të kondensuar dhe pak citoplazëm, pak limfocite T helper, qeliza folikulare dentritike dhe makrofagë. Pas ndarjeve të shumta mitotike limfociteve B të aktivizuara shkaktojnë një zmadhim të limfociteve të vogla të cilat shndërrohen në limfocite B kujtesë dhe largohen nga limfa për të hyrë në qarkullimin e përgjithshëm kurse disa të tjera largohen për t'u maturuar në qeliza plazmatike sintetizuese dhe sekretuese të antitrapave në medulën e limfonodujve, ose në indet periferike. (13)

Qendra gjerminale që përmban kryesisht limfocite B proliferative ose limfoblaste, qeliza folikulare dentritike, qeliza dentritike migruese, makrofagë dhe qelizat retikulare mbështetëse, që prodhojnë fibra retikulare (kolagjenit të tipit të III). Funkzioni kryesor i qendrës gjerminale është të mundësojë një mikromjedis që mundëson maturimin e përgjigjes së limfociteve B. Kur përgjigja imune maturohet edhe forca me të cilën antitruapat lidhin antigjenët fuqizohet. (14)

Qendra gjerminale përbëhet nga folikuj primarë dhe sekondarë. Folikujt primarë limfoidë janë noduj të rrumbullakët rreth 1 mm në diametër, ku aksi më i gjatë është i orientuar në këndin e djathtë të kapsulës së limfonodulit. Këtyre folikujve ju mungon manteli dhe qendra gjerminale. Këto folikuj përmbajnë popullata të vogla të limfociteve. (15)

Folikujt sekondarë limfoid, ose reaktivë, kanë një zonë mantel dhe një qendër gjerminale. Zona mantel përbëhet nga limfocite të vogla të paketuara dhe në pjesën qëndrore nga qendra gjerminale. Pjesa qëndrore e qendrës gjerminale përfshin një popullatë të qelizave limfoide në stadi të ndryshme të maturimit, qeliza retikulare mbështetëse, qeliza retikulare dentritike dhe histocite. Qendrat gjerminale luhaten në madhësi dhe zmadhohen nga stimulimi antigjenik.

Folikujt primarë janë të përbërë nga një popullsi homogjene qelizash limfocitare të vogla, të errta dhe inaktive. Ato shndrohen në folikuj sekondarë kur stimulohen nga antigjenët dhe përfshijnë qendrat gjerminale të zhvilluara mirë të përbëra nga një popullatë heterogjene qelizash: limfocite B të vogla, të mëdha dhe disa limfocite T. Limfocitet e zonës mantel janë të gjitha limfocite B. Shtresa e jashtme e zonës mantel është e përbërë nga limfocite B me shumë citoplazëm, që formojnë zonën marginale. (16)

Folikujt sekondarë përfshijnë në qendrat gjerminale reaktive këto tipë qelizash: centroblaste, centrocite, limfocite të vogla, makrofagë dhe qeliza retikulare dentritike. Në fazën reaktive qendrat gjerminale prezantohen si zona të errta të orientuara drejt qendrës së limfonodulit të përbërë më së shumti nga centroblaste dhe një zonë e çelët e orientuar drejt periferisë së limfonodulit e përbëhet nga centrocite. (17)

Limfocitet B naive migrojnë drejt qendrës gjerminale në zonën e errët dhe shndrohen në centroblaste që proliferojnë shpejt me numër të madh mitozash prej një stimulimi nga molekulat e antigjenëve. Ato zhvendosen në zonën e çelët ku diferencohen në centrocite dhe ndërveprojnë me qelizat folikulare dentritike të cilat mbajnë në sipërfaqe të tyre molekula të antigjenëve të papërpunuar. Centrocitet konkurojnë për t'u lidhur me antigjenët por ato të cilat kanë antitruapa me afinitet më të lartë mbijetojnë kurse të tjerat i nënshtrohen apoptozës. Në kontrast centrocitet me afinitet të lartë për antitruapat mbijetojnë dhe diferencohen në qeliza kujtesë ose në qeliza plazmocite. Qelizat kujtesë migrojnë në zonën marginale. Qelizat plazmatike migrojnë në medullë dhe nga atje në inde dhe organe të ndryshëm. Qelizat e limfociteve T janë gjithashtu të pranishme të cilat ndihmojnë në mbijetesën e qelizave të limfociteve B. Makrofagët që ndodhen në qendrat gjerminale realizojnë apoptozën e limfociteve B, të cilat vdesin gjatë procesit të maturimit. (18), (19)

Zona parakortikale, korteksi i thellë është një zonë e dendur qelizore nën korteksin që shtrihet midis folikujve limfoidë, duke formuar ndërlihdje të rregullta nga kapsula deri në junktionin kortiko-medulare, përfshinë qelizat limfoide dhe venat postkapilare. Parakorteksi përfaqëson zonën timus-dependente dhe qelizat predominante janë kryesisht

limfocite T. Ato kanë pësuar diferencim në korteksin e timusit nga riaranzhimi i gjenit për receptorin e qelizave të limfociteve T. Ato mund të jenë të vogla, ose të mëdha duke përfaqësuar faza të ndryshme të transformimit qelizor. Ashtu si limfocitet B që janë të maturuara, limfocitet naive mund të aktivizohen në përgjigje të një stimulimi antigjenik, të shndërrohen në imunoblaste dhe t'i nënshtrohen një proliferimi aktiv, ose të hyjnë në grupin e limfociteve qarkulluese. (17)

Zona Medulare

Medula është pjesa e brendshme e nyjes limfatike. Limfocitet e pjesës medulare formojnë shirita qelizorë të degëzuar që quhen shirita medularë. Zona medulare është zona kryesore ku qelizat e limfociteve B migrojnë nga korteksi për të hyrë në shiritat medulare e për t'u shndërruar në qeliza plazmatike të cilat proliferojnë, diferencohen dhe prodhojnë antitropa. Ky është një vend strategjik, sepse qelizat plazmatike sekretojnë imunoglobulina direkt në lumenin e sinuseve medulare pa u larguar nga limfonoduli. Është e përbërë nga zinxhirë qelizash që përfshijnë: limfocite, plasmoblaste, limfocite plazmocitoide dhe qeliza plazmocite të maturuara në madhësi të ndryshme. Nga stimulimi i vazhdueshëm antigjenik, shiritat medulare mund të shtrihen thellë deri në korteks. Qelizat plazmatike humbasin markuesin sipërfaqësor CD20 dhe sintetizojnë antitropa që transportohen me anë të limfës në qarkullimin e përgjithshëm. Ato përmbajnë imunoglobulina intracitoplazmatike të klasave të ndryshme me zinxhirë të lehtë kappa dhe lambda në një raport përafërsisht 2:1. Kordat e qelizave plazmatike dhe perkursorët e tyre janë të ndara nga sinuset e gjera medulare, të cilat përmbajnë monocite të shumta, qeliza plazmatike, makrofagë dhe mastocite. (20)

Qelizat

Komponentët kryesorë qelizorë të sistemit imun janë: 1. Limfocitet dhe 2. Qeliza aksesore

Qelizat limfoide

Parenkima e limfonodujve përfshin popullata të ndryshme të qelizave limfoide në stadi të ndryshme të diferencimit, maturimit dhe të aktivizimit të tyre. Ato përbëhen nga popullata të qelizave të ndryshme si limfocite B, limfocite T, qeliza plazmatike dhe secila me nënpopullatat e tyre. Qelizat limfoide përfshijnë limfocite në përmasa të ndryshme të vogla, të mesme dhe të mëdha. (21)

Limfocitet përfshijnë dy grupe madhore qelizash: limfocitet B dhe limfocitet T që e marrin origjinën nga palca e kuqe e kockave. Limfocitet B diferencohen në palcën e kuqe të kockave kurse limfocitet T diferencohen në timus. Pasi largohen nga dy organet primare: palca e kuqe e kockave dhe timusi qelizat e maturuara B dhe T qarkullojnë në gjak derisa të arrijnë në organet limfoide sekondare: limfonoduj, shpretka dhe tonsilat. Këto limfocite mund të largohen nga rryma e gjakut nëpërmjet venulave të quajtura venula me endotel të lartë sepse formohen nga qeliza endoteliale të mëdha në vend të qelizave tipike endoteliale skuamoze.

Limfocitet B dhe T e kanë origjinën nga e njëjta qelizë hemopoetike burimore (stem cell), nga ku e kanë origjinën dy linja madhore qelizore: linja mieloide dhe eritroide. Qeliza burimore hemopoetike diferencohet në qelizë burimore limfoide nga ku e kanë origjinën dy linja qelizore: limfocitet B dhe T.

Prodhimi i limfociteve B: qelizë hemopoetike burimore ~> qeliza limfoide burimore ~> perkursor i limfociteve B ~> qelizë pro-B ~> qelizë pre-B ~> qelizë B imature ~> qelizë B mature ~> qelizë plazmatike.

Qelizat burimore B proliferojnë dhe maturohen në palcën e kuqe të kockave në një mikromjedis që formohet nga qelizat stromale duke prodhuar interleukinën 7 (IL7). Gjatë maturimit limfocitet B shprehin në sipërfaqe imunoglobulinën M ose D që ndërveprojnë me dy proteina të lidhura me njëra-tjetrën imunoglobulinat alfa dhe beta. Sipërfaqja e qelizës me IgM dhe IgD së bashku me $Ig\alpha$ dhe $Ig\beta$ formojnë kompleksin e receptori të antigjenit të limfocitit B. Domenet intraqelizore të $Ig\alpha$ dhe $Ig\beta$ përmbajnë një domen të pasur me tirozinë të quajtur imunoreceptorë që motivohen nga aktivizimi i tirozinës (ITAM). Lidhja e kompleksit me një antigjen indukon fosforilimin e tirozinës në ITAM që nxit faktorë transkriptues në shprehjen e gjeneve për maturimin e mëtejshëm të limfociteve B. Antigjenët e vetë palcës së kockave testojnë specifitetin antigjen-lidhës të IgM ose IgG në sipërfaqe të limfocitit B. Ky është një hap i rëndësishëm përpara se qelizat e limfocitit B të vazhdojnë maturimin, të hyjnë në indin periferik limfoid dhe të ndërveprojnë me antigjenët e huaj. Limfocitet B shprehin në membranën qelizore receptorët e qelizave B (BCRs) që quhen ndryshe kompleksi i receptorit të antigjenit, që shërben si vend specifik për lidhjen me antigjenin. Gjatë diferencimit izotopet e receptorit ndryshojnë nga imunoglobulina M (IgM) në qelizat imature B në imunoglobulina D (IgD) në qelizat e maturuara B. Këto qeliza shprehin në sipërfaqe të tyre dhe molekulat komplekse të klasës madhore të histokompatibilitetit II (MHC II). Markuesit e tyre janë CD9, CD19 dhe CD20. (22)

Që limfocitet B të diferencohen në qeliza plazmatike kërkohet veprimi i dy sinjaleve. Çdo limfocit B vepron me një lloj tipi antigjeni që ai është i programuar të njohë. Sinjali i parë vjen nga ndërveprimi midis recetorit BCRs dhe antigjenit. Sinjali i dytë është kostimulator, sepse realizohet nga limfocitet T-helper që lidhen nëpërmjet receptori TCRs me limfocitin B. (23)

Kjo lidhje stimulon një reaksion në sipërfaqen e limfocitit B midis molekulave CD40 dhe ligandave të tyre CD40L ose CD154 në sipërfaqe të limfociteve T helper. Ky proces aktivizon limfocitet B të cilat diferencohen në:

- Qeliza plazmatike të cilat sintetizojnë dhe sekretojnë antitropa. Gjatë këtij procesi limfocitet B ndryshojnë funksionin nga sinteza e receptorit BCRs si proteinë membranore integrale në një version më të tretshëm që quhet antitrop.
- Qelizat kujtesë B të cilat kanë funksion të veprojnë më shpejt në takimin e rradhës me antigjenin. (23)

Limfocitet e vogla janë të përcaktuara si mature. Ato janë limfocite B naive që popullojnë folikujt primarë dhe zonën mantel. Pasi hyjnë në limfonoduj përmes venulave postkapilare, në qoftë se ato nuk aktivizohen nga kontakti me antigjenin, ato rihyjnë qarkullimin e përgjithshëm për disa orë nëpërmjet rrugëve limfatike eferente. (15)

Diametri i qelizës është rreth $6 \mu\text{m}$ dhe diametri i bërthamës është rreth $5 \mu\text{m}$ pra raporti bërthamo-citoplazmatik është shumë i lartë. (10)

Në mikroskop elektronik dallohet bërthama me heterokromatinë të kondensuar, citoplazma me ribosome të shumta, aparati i Golxhi i vogël dhe disa mitokondri. Limfocitet e aktivizuara janë të mëdha dhe kanë sasi të madhe citoplazme që përmban ribosome, aparat Golxhi të shprehur, disa mitokondri dhe një bërthamë të madhe me nukleola prominente.

Limfocitet me madhësi mesatare reflektojnë kalimin nga limfociteve të paaktivizuara në limfocite të aktivizuara. Në limfocitet B dallohen në sipërfaqen e membranës imunoglobulina membranore. (24)

Folikuli primar përmban qeliza të limfociteve B në madhësi të vogël ose të mesme që përfaqësojnë limfocite naive dhe të paaktivizuara që shprehin në sipërfaqe IgM+ dhe IgD+ dhe markuesin CD5. (25)

Folikuli sekondar karakterizohet nga qendra gjerminalë, që përmban limfocite B në stadi të ndryshme nga reaksioni me antigjenë. Në zonën e errët, centroblastet që shprehin një sasi të vogël të IgM në sipërfaqe, hyjnë në një fazë me aktivitet të lartë mitotik dhe diferencohen në centrocite, të cilat fillojnë të sekretojnë imunoglobulina dhe lëvizin në polin e kundërt të qendrave gjerminalë për të formuar zonat e çelta. Si rezultat qendrat gjerminalë përmbajnë një numër të madh qelizash në mitozë dhe një numër të madh qelizash në apoptozë. Në procesin e seleksionimit të qelizave për apoptozë, i rëndësishëm është gjeni bcl-2. Gjeni bcl-2 është inhibitor i apoptozës dhe në qendrën gjerminalë ky gjen bllokohet për të lejuar eliminimin e qelizave, të cilat nuk janë kompetente për përgjigjen imune. Centroblastet e selektuara vazhdojnë të realizojnë mitozën të shumta të diferencohen në centrocite duke rirregulluar formimin e imunoglobulinave membranore nga IgM+ në IgA+ ose IgG+. Ato vendosen në zonën e çelët, ku kthehen në qeliza të limfociteve B kujtesë që qëndrojnë në zonën mantel të folikulit, kurse qelizat e tjera diferencohen në plazmoblaste dhe qeliza plazmacite, që migrojnë në zonën medulare të limfonodulit.

Gjithashtu limfocitet B naive kur aktivizohen nga antigjeni maturohen dhe proliferojnë për të prodhuar një popullatë të madhe të qelizave plazmatike indentike për të njohur të njëjtin antigjen. Të gjitha qelizat B: qelizat naive, centroblastet, centrocite, qelizat mantel, qelizat marginale, qelizat kujtesë shprehin markuesit CD19, CD20, CD22 dhe CD79A. Centroblastet gjithashtu shprehin edhe markuesit CD10. (26)

Limfocitet T

Limfocitet T hyjnë në limfonoduj nëpërmjet venulave endoteliale dhe në qoftë se nuk aktivizohen largohen pas 6 deri në 8 orësh nëpërmjet enëve limfatike eferente. Të gjitha

limfocitet T shprehin markuesit CD3, CD5 DHE CD7. Një numër i vogël i limfociteve T sidomos ato CD4+, nëpërmjet sekretimit të citokineve modulojnë reaksionin në qendrën gjernale. Shumica e limfociteve T gjenden në zonën parakortikale, që cilësohen si territori i qelizave T. Pjesa më e madhe e limfociteve T janë qeliza të vogla të cilat i përkasin tre popullatave madhore që varen nga markuesit e glikoproteinës së membranës qelizore: limfocitet T helper CD4+, limfocitet T supresore CD8+, qelizat natyral killer CD56+. Limfocitet T mund të indentifikohen me antitrupa specifike anti-CD. Si limfocitet B edhe limfocitet T mund të aktivizohen në limfonoduj dhe të formojnë imunoblastet T. Pasi janë aktivizuar ato zmadhohen, proliferojnë dhe shumohen për të prodhuar një klon që diseminohet nëpërmjet qarkullimit të përgjithshëm në zonat periferike ku ato veprojnë. (15)

Limfopoeza për limfocitet T: qelizë hemopoetike burimore ~> qelizë limfoide burimore ~> qelizë pre-T ~> timocite kortikale ~> timocite medulare ~> timocite mature (helper/citotoksike)

Limfocitet T prodhohen në palcën e kockave dhe maturohen në timus. Gjatë maturimit në timus ndodhin dy ngjarje kryesore:

1. Një riaranxhim i kodimit gjenetik për komponentët proteinik të receptorit TCR.
2. Koekzistenca e koreceptorëve CD4 dhe CD8 të lidhur me receptorin TRC.

Kur qelizat perkursore që derivojnë nga palca e kockave hyjnë në korteksin e timusit kanë mungesë të molekulave tipike të qelizave T të maturuara. Ato akoma nuk shprehin CD4 e CD8 dhe quhen limfocite T dyfish-negative. Pas ndërveprimit me qelizat epiteliiale timike dhe me komponentët e stomës limfocitet T dyfish-negative proliferojnë, diferencohen dhe shprehin molekulat e para specifike të limfociteve T: TCR dhe koreceptorët CD4 dhe CD8. Receptori TCR ka dy subunitete: zinxhirët $\alpha\beta$ dhe zinxhirët $\gamma\delta$. Prania e çdo zinxhiri luhet nga një limfocit T në tjetrin. Maturimi i limfocitetit T vazhdon deri në fazën kur koreceptorët CD4 dhe CD8 si edhe receptori TCR janë të shprehura në të njëjtën qelizë që quhet qelizë e limfocitetit T dyfish-pozitive. Limfocitet T dyfish-pozitive mund të njohin ose jo klasën e tyre të MHC të shprehura nga qelizat timike epiteliiale që ndodhen në korteksin e timusit. Qelizat që njohin këtë klasë të MHC maturohen dhe shprehin vetëm njërin nga dy koreceptorët ose CD4 ose CD8, duke u shndërruar në limfocite T single-pozitive (seleksionim klonal). Qelizat e tjera të cilat nuk njohin klasën MHC dështojnë dhe i nënshtrohen delecionit klonal.

Koreceptorët CD4 dhe CD8 janë proteina në sipërfaqe të limfociteve T, pjesë e familjes së imunoglobulinave, që i ndajnë limfocitet në dy grupe të mëdha:

Limfocitet CD4+ ndihmëse (helper): janë të aktivizuara në momentin kur njohin peptide e antigjentit të lidhura me kompleksin e histokompatibilitetit tip II (MHC II) në qelizat antigjen-paraqitëse. Këto sinjale kimike tërheqin limfocitet B të cilët kanë në sipërfaqe të tyre receptorë për imunoglobulinat. Kur aktivizohen nga imunoglobulinat, limfocitet B ndahen dhe diferencohen në qeliza plazmatike që sekretojnë imunoglobulina. Këto imunoglobulina të sekretuara lidhen me peptide antigjenike duke i neutralizuar ato ose

nxit shkatërrimin e tyre nëpërmjet enzimave ose makrofagëve. Secila qelizë plazmatike mund të sintetizojë vetëm një lloj imunoglobuline. Në njerëz njihen pesë klasa të imunoglobulinave: IgG, IgA, IgM, IgE dhe IgD. (27)

Limfocitet CD4+ janë të ndarë në dy grupe në varësi të aftësisë që ato kanë për të sekretuar citokina:

1. Qelizat TH1 sintetizojnë interleukinën 2 (IL-2), interferonin γ (INF- γ) dhe faktorin e nekrozës tumorale α (TNF- α). Këto qeliza ndërveprojnë me limfocitet T CD8+ citotoksike, qelizat natyral killer dhe makrofagët në përgjigjen imune qelizore dhe janë të rëndësishme për të kontrolluar patogjenët intraqelizorë si: viruset, disa lloje bakteresh dhe parazitë një qelizorë. Interferoni γ i prodhuar nga limfocitet TH1 stimulon diferencimin e këtyre qelizave por frenon proliferimin e qelizave TH2.
2. Qelizat TH2 sintetizojnë: IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 dhe kushtëzojnë prodhimin e imunoglobulinave E nga qelizat plazmatike për të aktivizuar përgjigjen e bazofileve, eozinofileve dhe mastociteve. IL-4 dhe IL-10 të prodhuara nga limfocitet TH2, frenojnë aktivizimin e qelizave TH1. Këto qeliza ndërveprojnë me limfocitet B dhe janë të rëndësishme për fillimin e përgjigjes imune të ndërmjetësuar nga antitruapat për të kontrolluar patogjenët ekstraqelizore: parazitët intestinal si helmintet. (28)

Limfocitet T CD8+ citotoksike përmbajnë receptorin TCR dhe koreceptorët CD8. Këto qeliza njohin klasën e parë të kompleksit madhorë të histokompatibilitetit (MHC I) të qelizave antigjen paraqitëse. Ato janë përgjegjëse për të vrarë patogjenët intraqelizorë që nuk janë të arritshëm nga antitruapat. Vrasja e qelizave shkaktohet nga çlirimi i perforinave ose i ligandit Fas. Një funksion tjetër i limfociteve T CD4+ është të sekretojë citokina që nxisin proliferimin e limfociteve T CD8+ citotoksike që njohin antigjenët nëpërmjet klasës së parë të MHC në sipërfaqe të qelizave antigjen paraqitëse. Limfocitet T CD8+ citotoksike iniciojnë një proces shkatërrimi në qelizat target:

1. Këto qeliza lidhen me një qelizë antigjen-paraqitëse me ndihmën e integrinave dhe molekulave të adezionit (CAMs) në sipërfaqen qelizore të qelizave target. Limfocitet T CD8+ aktivizohen nga interleukina 1, e prodhuar nga qelizat antigjen-paraqitëse dhe interleukina 2, e prodhuar nga vetë limfociti citotoksik (mekanizëm autokrin). Limfocitet ndahen dhe me mitozë rrisin popullësinë qelizore të tyre.

2. Limfocitet T citotoksike indukojnë një shkatërrim të membranës të qelizës së infektuar nga antigjeni duke çliruar proteina por-formuese (perforina). Qeliza e mbron vetveten duke prodhuar proteinën sipërfaqësore protektin, që inaktivizon perforinën. Limfocitet T citotoksike mund të shkatërrojnë qelizat target nëpërmjet mekanizmit Fas-Fas ligand e parë gjatë apoptozës. Kur limfociti T citotoksik njeh një antigjen në sipërfaqen e qelizës target, prodhon Fas-ligandin. Veprimi i Fas-ligandit me receptorin Fas në sipërfaqen e qelizës target, nxit kaskadën e apoptozës duke aktivizuar prokaspazën në kaspazë, e cila përcakton vdekjen qelizore. (27)

3. Qelizat Natyral Killer janë qeliza të cilat shkatërrojnë qelizat e infektuara me viruse dhe qeliza tumorale, por aktiviteti i tyre nuk është i varur nga aktivizimi antigjenit. Ato

përbëjnë rreth 5% deri në 10% të limfociteve qarkulluese. Këto qeliza nuk maturohen në timus prandaj nuk e shprehin receptorin TCRs. Këto qeliza nuk i përkasin as tipit të limfociteve T as B. Mekanizmi me të cilin këto qeliza veprojnë është i ngjashëm me atë të limfociteve T CD8+ citotoksike. Kur qeliza NK aktivizohet, çliron perforinat dhe fragmentin që janë substanca që krijojnë kanale në membranën plazmatike të qelizës dhe fragmentim të AND-së. Këto ngjarje çojnë në apoptozë, ose lizë të qelizës target. Veprimi i qelizave NK rregullohet nga aktivizimi ose inhibimi i receptorëve natyral citotoksikë (NCRs) që ndodhen në sipërfaqe të qelizës NK. Këto qeliza kanë markues specifikë si CD56, CD94 dhe CD16a. (29)

Qelizat aksesore

Qelizat aksesore imunologjike përbëhen nga një varietet qelizash monocitike dhe histocitike, që janë pjesë e sistemit mononuklear fagocitar. Ato e kanë origjinën nga palca e kockave dhe migrojnë në indin periferik nga ku nëpërmjet limfës dhe gjakut arrijnë në limfonoduj. Një rol të rëndësishëm në përpunimin dhe prezantimin e antigjenëve luajnë edhe qelizat retikulare dentritike (DRC) dhe qelizat retikulare ndërlihdhëse (IRC). Qelizat retikulare dentritike gjenden në qendrën gjerminalë dhe ndërveprojnë me limfocitet B. Roli kryesor i tyre është të kapin antigjenët qarkullues që vijnë në formën e komplekseve imune (kompleks antigjen-antitruj) dhe t'i përpunojnë ato duke ia prezantuar më pas limfociteve B që ndodhen në brendësi të folikulit. (30)

Këto qeliza e mbajnë antigjenin në sipërfaqe për një kohë të gjatë duke mundësuar një reaksion të zgjatur me qëllim për të krijuar një kujtesë imune. Qelizat DRC dallohen me vështirësi në mikroskop optic, sepse citoplazma e tyre nuk është e dallueshme, por zgjatimet qelizore janë të dallueshme me ngjyrim imunohistokimik. Bërthama është e madhe, e zgjatur dhe nukleolat nuk dallohen. Zgjatimet qelizore të qelizave retikulare dentritike (DCR) janë të lidhura me zgjatimet e qelizave të tjera DCR nëpërmjet desmozomeve. Imunofenotipi i tyre është CD21, HLA-DR, CD1a (Leu-6) dhe proteina S100. (31)

Qelizat retikulare ndërlihdhëse (IRC) gjenden në parakorteks dhe ndërveprojnë me limfocitet T. Këto qeliza janë të mëdha, pa nukleola të dallueshme, me citoplazëm të bollshme dhe të zbehtë. Këto qeliza sintetizojnë dhe sekretojnë kolagjenin e tipit të III (fibrat retikulare). Kur janë në sasi të madhe, këto qeliza paraqesin një pamje 'lara-lara' të parakorteksit. Si qelizat e Langerhansit të dermës nga ato kanë edhe origjinën këto qeliza përmbajnë granulat intracitoplazmatike Birbeck. Imunofenotipi i tyre është HLA-DR, CD1a (Leu-6+) dhe proteina S100. (32)

Histocitet marrin origjinën nga monocitet qarkullues dhe kur janë nën kushte stimuluese akumulohen në sinuset e limfonodujve, ose infiltrojnë në mënyrë difuze në zonën parakortikale. Ato janë qeliza të mëdha me kufinj të padallueshëm. Citoplazma është shumë bazofile që lehtësohen të dallohen histocitet nga qelizat e mëdha limfoide. Forma e tyre e çrregullt është pasojë e proceseve pseudopodale që mundësojnë lidhjen e këtyre qelizave me material të huaja duke i shndërruar ato në makrofagë aktive. Histocitet

ngjasojnë me qelizat retikulare, por ato mund të dallohen në mikroskop elektronik. Histicitet kanë një sasi të madhe të lizozomeve primare dhe sekondare, aparat Golxhi të shprehur, disa mitokondri dhe retikulumin endoplazmatik. (33)

Histicitet mund të kenë një numër i madh fagozomesh dhe materiali të huaj nëqoftë se janë në fazë aktive. Në qendrat reaktive gjerninale të folikujve sekondarë fagocitojnë mbetje të bërthamave nga apoptoza duke formuar makrofagë. Nën një stimulim specifik histicitet mund të transformohen edhe në qeliza epiteloide me funksione sekretore që marrin pjesë në formimin e granulomës. Nga ana funksionale dhe morfologjike histicitet e limfonodujve si edhe qelizat retikulare (dentritike dhe ndërlihdhëse) bëjnë pjesë në sistemin mononuklear fagocitues. (34)

Qelizat folikulare dentritike (FDCs) janë qeliza që rrjedhin nga qelizat mezenkimale burimore të cilat kanë zgjatime të shumta, të holla si me qime që ndërveprojnë me limfocitet B në qendrat gjerninale. Këto qeliza kapin antigjenin në sipërfaqen e qelizës për t'u njohur nga limfociti B. Komplekset antigjen-antittrup mund të aderojnë në proceset dentritike citoplazmatike me anë të receptorëve Fc të antitrupit dhe antigjeni mund të qëndrojë në sipërfaqe për javë, muaj dhe vite. Edhe pse mekanizmi është i ngjashëm me adezionin e kompleksit antigjen-antittrup tek makrofagët por antigjeni nuk endocitohet siç ndodh nga makrofagët. Qelizat folikulare dentritike nuk janë qeliza antigjen-paraqitëse sepse nuk kanë molekula MHC II. (35)

Fiziologjia

Funksionet e nyjave limfatike janë: filtrimi, fagocitoza dhe funksioni imunologjik. Nyjat limfatike janë struktura filtruese mjaft të rëndësishme, që parandalojnë shpërndarjen sistemike të antigjenëve infektues. Rrjeta retikulare stromale e nyjes limfatike, duke kryqëzuar sinuset dhe parenkimën, vepron si një filtër mekanik mjaft efektiv. Rrjedhja e limfës nëpër nyjen limfatike është mjaft e ngadaltë dhe shtjellore, çka favorizon fagocitozën. Makrofagët sinusoidë dhe ata parenkimatozë, në kontakt me antigjenët të ardhur me anë të limfës, realizojnë funksionet e tyre: fagocituese, përpunuese dhe paraqitëse të antigjenëve tek limfocitet imunokompetente. Antigjenët, që depërtojnë në nyjen limfatike kapen nga makrofagët, më pas shpërbëhen nga fagolizozomet e këtyre qelizave. Nëpërmjet mekanizmave mekanikë (nga stroma retikulare) dhe biologjikë (nga veprimi jo specifik i makrofagëve), si dhe nga veprimi specifik (prodhimi i antikorpeve dhe përgjigjja limfocitare T), nyjat limfatike janë filtra mjaft efektivë për organizmin. Nyjat limfatike janë struktura imunologjike shumë të specializuara, të cilat si struktura vepruese të imunitetit marrin pjesë në përgjigjen immune humorale, apo qelizore ndaj antigjenëve regjionalë. Kjo përgjigje plotëson përgjigjen imunologjike të shprehtë të drejtuar ndaj antigjenëve sistematikë. Futja e antigjenëve të ndryshëm për herë të parë në nyjen limfatike pasohet nga përgjigjja immune parësore, e cila ndryshon në varësi të antigjenit, dozës së tij dhe rrugës së marrjes. Fillimisht këto antigjenë fagocitohen nga makrofagët medularë, më pas nga ato të korteksit. Këto makrofagë pas përpunimit paraprak që i bëjnë antigjenëve, i paraqesin këto tek limfocitet imunokompetente të

zonave burso dhe timovartëse. Në varësi të zonës së nyjes limfatike të nxitur nga këto antigjenë duhet të nisë edhe përgjigjja imune humorale ose qelizore ose të dyja së bashku. (36)

4.1.3. 3 Indi limfoid shoqërues i mukozave

Grumbullime të pakapsuluara të indit limfoid gjenden në lamina propria dhe në submukozën e traktit tretës, traktit respirator dhe urogjenital. Këtu limfocitet janë të organizuara në formë folikulash të veçuara, ose të grupuara që përmbajnë qendra gjerminative, folikula sekondare.

Tonsilat përmbajnë një sasi të konsiderueshme të indit limfoid. Ka tri lloje tonsilash: palatine, faringeale dhe linguale, që përbëjnë unazën e Waldayerit. Indi limfoid tonsilar përmban mjaft folikula limfatike me qendra gjerminative të ngjashme me ato të nyjave limfatike. Tonsilat vendosen në një pozicion strategjik, në hyrje të sistemit respirator dhe tretës dhe përgjigjen imunologjikisht ndaj antigjenëve që hyjnë në këto sisteme.

Pllakat e Payerit janë masa të indit limfoid që vendosen në ileum. Epiteli që vesh pllakat e Payerit është i specializuar që të lejojë kalimin e patogjenëve për në indin limfoid. Ky funksion i veçantë kryhet nga disa qeliza epiteliale që quhen qeliza M, të shpërndara ndërmjet enterociteve.

Qelizat M nuk janë ekskluzive për pllakat e Payerit, por gjenden edhe në grumbullime të qelizave limfoide në zona të tjera të mukozës.

Përveç indit limfoid të organizuar të membranave mukoze (MALT) një numër i madh limfocitesh dhe qelizash plazmatike gjenden në mukozën e stomakut, zorrës së hollë dhe zorrës së trashë, në rrugët e sipërme dhe të poshtme respiratore dhe në disa organe të tjera. Limfocitet gjenden gjithashtu në indin lidhor të lamina propria dhe brenda shtresave epiteliale. (6), (7)

4.2 Enët limfatike

Enët limfatike formojnë një sistem drenimi pasiv që fillon me kapilarë limfatikë qorr që përfundojnë në sistemin venoz. Këto enë janë të shpërndara në të gjithë organizmin me përjashtim të sistemit nervor qendror dhe periferik, palcës së kockave, kërcit, kockës, epitelit dhe placentës. Mungojnë gjithashtu brenda lobuleve të mëlçisë, si edhe përreth alveolave të mushkërisë. Në indin muskular të skeletit enët limfatike gjenden vetëm në septet prej indi lidhor, që vendoset ndërmjet miofibrileve. Enët limfatike formojnë një sistem enor limfatik të përbërë nga: 1) kapilarët limfatikë, 2) enët limfatike aferente dhe eferente, 3) trungjet limfatike. (37)

4.2.1 Kapilarët limfatikë

Kapilarët limfatikë përbëjnë një rrjet shumë të pasur me anastomoza të dendura ndërmjet tyre, të vendosur në indet sipërfaqësore, zakonisht më thellë se rrjeti kapilar i gjakut, ndërsa në indet e thella zakonisht shoqërojnë rrjetin enor të gjakut. Në ndërtim dhe në funksion kapilarët limfatikë nuk janë të njëjtë me ato të gjakut. Në ndryshim nga

kapilarët e gjakut, ato nuk janë të interpoluar ndërmjet arterieve dhe venave, por në fillimin e tyre janë të mbyllur. Gjithashtu ndryshojnë nga kapilarët e gjakut nga rruga që ndjekin, nga kalibri, nga forma dhe nga struktura. Gjatë rrugës së tyre formojnë një sistem të mbyllur që derdhet në enët limfatike, prej këtej në trungjet limfatikë dhe së fundmi në sistemin venoz. Për sa i përket kalibrit janë shumë më të gjerë se ato të gjakut duke arritur diametrin nga 20 deri në 100 pm. Anastomozojnë shpesh ndërmjet tyre duke krijuar rrjeta shumë të dendura në inde dhe organe të ndryshme. Ndryshim tjetër nga kapilarët e gjakut është se kapilarët limfatikë paraqesin vende të zgjeruara që i japin pamjen e venave varikoze. Këto zgjerime gjenden veçanërisht në vendin e bashkëderdhjes së disa kapilarëve. (37)

Kapilarët limfatikë nuk kanë valvula. Ata përbëhen nga një shtresë qelizash endoteliale më të sheshta se ato të kapilarëve të gjakut, që mbështeten drejtpërsëdrejti në indin lidhor të shkriqit përreth. Muret e tyre janë shumë të holla dhe nuk kanë pericite. Drenojnë limfën në sajë të përshkueshmërisë shumë të madhe të përcaktuar nga vetë struktura e tyre. Kapilarët limfatikë nuk duken në seksione histologjike. Ata bëhen të dukshëm në seksione mikroskopike me anën e ngjyresve Blu e Berlinit, ose pas injektimit të tyre me tretësirë AgNO₃, që imprenjon kufijtë e endotelit. (37)

4.2.2 Enët limfatike

Enët limfatike u ngjajnë venave të vogla. Kanë anastomoza shumë të dendura dhe formojnë një rrjetë shumë të mpleksur të vendosur zakonisht përreth enëve të gjakut. Janë të pajisura me valvula çifte që lejojnë rrjedhjen centripetale të limfes. Ato formohen nga mure të përbëra nga qeliza endoteliale të vendosura pak a shumë për së gjati, të mbështetura në fije kolagjeni me vendosje gjithashtu për së gjati. Kanë strukturë të ngjashme me venat. Në muret e tyre dallohen të treja shtresat: tunica intima, tunica media dhe tunica adventicia, në të cilat mbizotërojnë fijet elastike dhe qeliza të muskulaturës së lëmuar të vendosura tangjencialisht ose në trajtë rrethore. Tkurrja e tyre ndihmon në lëvizjen e limfës nga kapilarët në drejtim të limfonodujve dhe duktuseve limfatikë. Janë të pajisura me valvula të shumta që i japin pamjen e rruazave. (37)

4.2.3 Duktuset limfatike

Trungjet limfatikë janë të shumtë në numër por dy më të rëndësishmit janë duktusi torakal dhe trangu limfatik i djathtë. Në trungjet limfatikë valvulat janë gjithashtu çifte, por janë të vendosura më larg se në enët limfatike. (37)

Duktusi torakal fillon në lartësinë e vertebrës së dytë lumbare, por mund të fillojë edhe në vertebrën e parë dhe formohet nga bashkëderdhja e tre trungjeve të tjera limfatike, trangu intestinal që mbledh limfën nga pjesa abdominale e tubit tretës dhe dy trungjeve lumbarë që drenojnë limfën e të dy zinxhirëve të nyjave limfatike të vendosura në të dy anët e aortës. Duktusi torakal, së bashku me aortën nëpërmjet hiatus aorticus të diafragmës kalon në hapësirën torakale, në fillim në të djathtë pastaj pas aortës dhe në lartësinë e vertebrës së tretë torakale kalon në të majtë të ezofagut. Më lart vendoset pas arteries carotis comunis dexter dhe arteries subclavia, pastaj kthehet në trajtë harku konkav dhe derdhet në këndin venoz, në vendin e bashkëderdhjes së venës jugularis interna dhe venës subclavia sinister. Përpara derdhjes, duktusi merr edhe limfën nga trangu jugular i majtë

që mbledh limfën prej nyjave të thella limfatike të qafës, si dhe trungun subklav të majtë që mbledh limfën nga krahu i majtë. Në pjesën e fundit të duktusit torakal derdhet dhe trungu bronko-mediastinal i majtë që mbledh limfën nga mediastini dhe nga pjesa e pasme e murit të gjoksit. Trungu mamar mund të derdhet gjithashtu në duktusin torakal, por më shpesh derdhet në nyjat limfatike supraklavikulare. Duktusi torakal grumbullon limfën nga gjymtyrët e poshtme, nga pelvisi, nga abdomeni, nga muri torakal i majtë dhe nga mushkëria e majtë, nga organet e mediastinit (pjesërisht derdhen edhe në trungun limfatik të djathtë), nga krahu i majtë dhe nga ana e majtë e kokës dhe e qafës. Trungu limfatik i djathtë është i vendosur në muskulin skalen anterior dhe derdhet në këndin venoz ndërmjet venës jugularis interna dhe venës subclavia sinistër. Ai mbledh limfën nga krahu i djathtë, pjesa e djathtë e qafës dhe e kokës, pjesërisht nga pjesa e djathtë e gjoksit si edhe nga mediastini. Në trungun limfatik të djathtë derdhen trungu jugular i djathtë, trungu subklavikular i djathtë dhe trungu bronko-mediastinal i djathtë. (37)

Nga pikëpamja histologjike trungjet limfatikë janë të gjerë, kanë pamjen e venave dhe formohen nga mure të holla. Në vendin e derdhjes janë të pajisur me valvula. Trungjet limfatikë janë enët më të mëdha limfatike. (8), (37)

II.1 Patologjitë e nyjeve limfatike

II.1.1 Limfadenitet

Limfadeniti është inflamacion i nyjeve limfatike. Limfadenitet janë procese inflamatore akute dhe kronike, që ndodhin si përgjigje ndaj patogjenëve të ndryshëm. Ato mund të jenë specifike dhe jo specifike duke u shfaqur në formën e nekrozës, abscesit, granulomës dhe fibrozës në kombinime të ndryshme. Hasen më shpesh si ndërlikim i infeksioneve virale, bakteriale, mykotike dhe fungale. Mund të jetë i gjeneralizuar duke përfshirë një numër të madh të nyjeve limfatike, ose mund të jetë i kufizuar në nyjet limfatike regjionale, në infeksione të lokalizuara në një rajon të caktuar të trupit. (38)

Infeksionet nga streptokoku, nga tuberkulozi ose nga mykobakteret jo tuberkulare, shankroidi, limfograduloma veneriane, tularemia, sifilizi parësor, sëmundja e gërvishjes së macës dhe herpes simplex gjenital janë përgjegjës për limfadenitin fokal. (39) Limfadeniti i gjeneralizuar është i shpeshtë në: mononukleozë infektive, toksoplazmozë, sarkoidozë, brucelozë, sifilizin sekondar, histoplazmozën e gjeneralizuar dhe në infeksionet nga citomegalovirusi. Zakonisht është i shoqëruar nga limfangiti, që është inflamacion i enëve limfatike. (40)

Klinikisht limfadeniti shfaqet me dhimbje, butësi dhe zmadhim të nyjeve limfatike. Dhimbja dhe butësia dallojnë klinikisht limfadenitin nga limfadenopatia. Në disa infeksione lëkura në zonën e prekur paraqitet eritematozë dhe edematozë. (41)

5.1.1 Limfadenitet Virale

Viruset mund të jenë shkaktarë të limfadeniteve akute dhe kronike. Prezencën e viruseve në limfonoduj mund të dallohen me anë të metodave histologjike, imunologjike, molekulare, biokimike dhe kulturave virale. Shkaktarët e limfadeniteve virale janë:

- Mononukleozë infektive
- Citomegalovirusi
- Virusi Herpes Simplex
- Virusi Vaccinia (Lija)
- Virusi i Rubeolës
- Virusi i imunodeficiencës humane (42)

Limfadenitet e shkaktuara nga mononukleozë infektive.

Virusi përgjegjës për mononukleozën infektive është virusi Epstein-Barr. Shpërndarja e këtij virusi ndodh nga kontakti i drejtpërdrejt me sekrecionet humane zakonisht nga pështyma. Infeksioni nga ky virus është më i shpeshtë në periudhën e hershme të jetës: në të porsalindur dhe në fëmijë. (43)

Patogjeneza: Virusi Epstein-Barr është prezent në fytyrën e 85% të pacientëve me mononukleozë infektive. Gjatë infeksionit akut ky virus replikohet në limfocitet B duke shprehur disa lloje antigjenësh si: antigjenin e kapsidës virale (VCA), antigjenët membranorë (MA), antigjenët e hershëm (EA), antigjenët nuklear EBV (EBNA). Virusi Epstein-Barr nxit aktivizimin dhe proliferimin e limfociteve B gjatë javës së parë të sëmundjes dhe ndodh një përgjigje humorale me antitrupa kundër EBV, të cilët luajnë rol të rëndësishëm në kufizimin e infeksionit e përdoren për diagnozë serologjike për mononukleozën infektive. (44)

Gjatë javës së dytë të sëmundjes ndodh një përgjigje imune dhe trupi fillon të eliminojë qelizat e infektuara me EBV. Kjo ndodh si pasojë e aktivizimit të qelizave Natural-Killer dhe limfociteve T citotoksike. Shkatërrimi i shpejtë i qelizave të infektuara nga virusi si pasojë e përgjigjes imune lidhet me çlirimin e mediatorëve të inflamacionit dhe të citokinave që janë edhe shkaktarë të shenjave dhe simptomave klinike. Infeksioni akut nga EBV largohet por infeksioni latent me limfocitet B kujtesë persiston gjatë gjithë jetës. (45)

Klinika: Periudha e inkubimit nga ekspozimi i parë nga EBV zgjat nga 2-5 javë.

Triada karakteristike e simptomave është: temperaturë, faringit dhe limfadenopati cervicale, ose të gjeneralizuar. Pacientët mund të kenë edhe splenomegali, petekie palatine, tonsilit, trombocitopeni mesatare dhe hepatomegali. (46)

Histopatologjia: Limfonodujt janë të zmadhur mesatarisht dhe të butë. Kapsula nuk është e trashur dhe forma është e ruajtur. Në prerje dallojmë një ngjyrë uniforme rozë me zona të vogla të nekrozës. Arkitektura e limfonodujve është e dëmtuar dhe shfaqen gradë të ndryshme të hiperplazisë kortikale, hiperplazisë folikulare dhe histocitozës sinusale. Parakorteksi është i zgjeruar nga popullata qelizore heterogjene duke përfshirë limfocite të vogla dhe të mëdha, imunoblaste, histocite dhe qeliza plazmatike. Kapilarët janë të shumtë në numër të pranishëm me qeliza endoteliale hiperplazike. Në hiperplazinë folikulare të folikujve dallohen: folikuj me formë të çrregullt, qendra gjerminalë të çrregullta me prani të nekrozës qelizore. Sinuset e limfonodujve ose janë të shtypura nga

parakorteksi i zgjeruar ose të zgjeruara e të mbushura me limfocite, qeliza plazmatike, imunoblaste dhe likid abundant eozinofilik. (47)

Imunohistokimia: Për të indentifikuar praninë e EBV në biopsinë indore përdoren metodat e imunohistokimisë ose të hibridizimit in-situ. Imunohistokimia realizohet me anë të reaksionit të antitropave me proteinën latent membranore të EBV tip 1 (LMP1). (48)

Për analizën e hibritizimit in-situ përdoret kontrolli nëpërmjet ARN të koduar të EBV. Kjo është analiza më sensitive për të diagnostikuar praninë e EBV. (49)

Testet laboratorike:

1. Ndryshime hematologjike: rritje e numrit të leukociteve (10000/mm³) me prani të limfocitozës (50%-60%) dhe limfocite atipike (10%-20%). Kriter morfologjik për diagnozë është që në gjakun periferik të kemi mbi 59% qeliza mononukleare, të paktën 10 limfocite atipike për 100 leukocite (limfomonocite).
2. Antitropat heterofilë
3. Testi Monospot pozitiv
4. Antitropat EBV-specifik (50)

Limfadeniti nga Citomegalovirusi

Citomegalovirusi (CMV) është një nga viruset humane më të mëdha, pjesëtar i familjes së herpesviruseve, një virus me AND që replikohet në bërthamën e qelizës. (51)

Patogjeneza: CMV mund të transmetohet nëpërmjet transfuzioneve të gjakut, kalimit transplacentar dhe nga një person në tjetrin nëpërmjet sekrecioneve bronkiale dhe pështymës. (52)

Klinika: Në adultë mund të shfaqet në formë akute me një sindromë beninje me: temperaturë, djersitje natën, limfonoduj të zmadhuar e të tendosura dhe hepatit të moderuar. Kur transmetohet në të porsalindur mund të përfundojë me një sindromë letale dhe dëmtim të sistemit nervor qëndror. (53)

Histopatologjia: Mund të haset prekje e limfonodujve në regjione të ndryshme. Ndryshimet në limfonoduj nuk janë specifike, por të ngjashme më ato të virusit Estein-Barr. Dallohet një hiperplazi e moderuar folikulare me qeliza monocitike, shtresa të imunoblasteve të miksuara me limfocite të vogla. Qelizat e infektuara nga CMV janë të rritura në madhësi (citomegali) dhe bërthama e zmadhuar me praninë e inkluzioneve virale acidofile si “syri i bufit”. Dallohet prania e inkluzioneve virale intracitoplazmatike që janë të vogla, të shumta dhe bazofile. (54)

Imunohistokimia: Indentifikimi i CMV në biopsinë indore bëhet me anë të ngjyimeve imunohistokimike me antitrupe anti-CMV dhe me anë të hibritizimit in-situ për të hetuar praninë e CMV. (55)

Limfadeniti nga Virusi Herpes-Simplex

Virusi i Herpes Simplex (HSV) është një virus mjaft i përhapur dhe mund të transmetohet nga njeriu te njeriu me anë të kontaktit direkt, ose me anë të sekrecioneve. HSV tipi 1 është më shpesh i transmetuar nga goja duke shkaktuar gingivostomatit, leziona orolabiale, keratokonjuktivit dhe ezofagit. HSV tipi 2 transmetohet në rrugë seksuale duke shkaktuar leziona gjenitale. (56)

Shfaqjet klinike të lezioneve mund të vijnë nga ekspozimi primar, ose riaktivizimi i virusit. HSV replikohet në qelizat epiteliiale në vendin e infeksionit por mund të infektohen edhe limfocitet të cilat udhëtojnë përmes nervave sensorë në rrënjët e ganglioneve dorsale. Prania e limfadenitit nga HPV nuk është e shpeshtë. Rastet me limfadenopati ndahen në tre grupe: 1. pacientë me limfadenopati të lokalizuar, 2. pacientë me limfadenopati të gjeneralizuar, 3. pacientë imuno-defiçentë që kanë një diseminim të infeksionit me HPV në shumë organe. (57)

Histopatologjia: Në limfonoduj dallohet zgjerim i regjionit parakortikal me prani të qelizave si limfociteve, imunoblasteve eozinofileve dhe makrofagëve, që prish edhe arkitekturën e limfonodujve. Dallohet gjithashtu zona të nekrozës parakortikale me prani të neutrofileve (58)

Imunohistokimia: HSV mund të indentifikohet në prerjet indore duke përdorur imunohistokiminë ose analizën e hibridizimit in-situ. Indentiteti i qelizave të infektuara nga HSV nuk është plotësisht i qartë, por mendohet të jenë: limfocitet T, sepse qelizat shprehin antigjenin e lidhur me limfocitet T, ose disa mendojnë që mund të jenë qelizat stromale si fibroblastet ose qelizat endoteliale. (59)

Diagnoza molekulare:

- Indentifikimi i virusit mund të bëhet nëpërmjet të reaksionit të PCR-së.
- Mund të përdoret gjithashtu edhe kultura virale, e cila është shumë sensitive për HSV-1 dhe HSV-2.

Përdoret gjithashtu edhe analiza e hibritizimit Southern-blot për të indentifikuar indet e infektuara nga HSV përfshirë edhe limfonodujt. (60)

Limfadenitet nga Vaccinia (Lija)

Infeksioni nga virusi Vaccinia nuk ndodh në mënyrë natyrale, por induktohet si pasojë e vaksinimit nga lija. Vaccinia është një poxvirus. Pas 1-3 javë nga administrimi i virusit vaccinia zhvillohet një limfadenopati regjionale që shfaqet si pasojë e drenimit të limfonodujve në vendin e vaksinimit. Vendet më të zakonshme të prekjes janë limfonodujt supraklavikular, cervical dhe aksilar. Tetë ditë pas injektimit dallohen

limfonoduj hiperplastik me pamje lara-lara, kurse rreth 15 ditë dallohen limfonoduj hiperplazikë. (61)

Histologjia: dallohet hiperplazi folikulare ose difuze me pamje lara-lara. Enët e gjakut janë proliferative dhe sinuset e distenduara të mbushura me imunoblaste, qeliza plazmatike eozinofile dhe mastocite. (62)

Limfadenitet nga Rubeola

Virusi i rubeolës është një paramyxovirus që prodhon një infeksion akut, ngjitet ekzematoz në pacientët e paimunizuar. (63)

Klinikisht ky virus infekton më shpesh fëmijët më të vegjël se dy vjeç, fëmijët më të mëdhenj dhe adoleshentët. Replikimi i virusit ndodh në makrofagë dhe në limfocite duke u diseminuar në organe të tjera. Shfaqet me faringit, konjuktivit, otit, pneumoni dhe në raste më të rralla me encefalomyelit. Limfonodujt më të prekur janë ato aksilare, cervikale dhe inguinale. (64)

Histopatologjia: kemi një ndryshim të arkitekturës së limfonodulit ku dallohet hiperplazi parakortikale imunoblastike. Dallohen gjithashtu qelizat gjigande multinukleare gjatë fazës prodromale në indin limfoid hiperplastik: tonsila, adenoide, limfonoduj, shpretkë, apendiks dhe timus. (65)

Imunohistokimia: Imunofenotipi i qelizave gjigande dallohet nëpërmjet antittrupave monoklonalë. Reaksionet e këtyre polisaharideve me antitrupat janë të drejtuara kundër CD3, CD4 dhe CD43 që tregojnë se këto qeliza kanë një origjinë nga limfocitet T helper. (66)

Limfadeniti nga Virus i Imunodeficiency Humane (HIV)

Virusi i immunodeficiency humane 1 (HIV-1) është agjenti etiologjik për infeksionin e HIV dhe është pjesëtar i lentiviruseve një nënfamilje e retroviruseve. (67)

Patogjeneza: HIV manifeston një tropizëm të rritur për indin limfoid sidomos për limfocitet T CD4+, monocitet dhe qelizat dentritike. Në fazën akute të infeksionit haset viremi me titër të lartë dhe HIV infekton qelizat mononukleare në gjakun periferik. Limfocitet dhe monocitet e infektuara migrojnë në organet limfoide duke shkaktuar limfadenit reaktiv akut. Në limfonoduj qelizat folikulare dentritike e kapin HIV-in dhe ia prezantojnë limfociteve T, të cilat e shpërndajnë virusin. Nga ana tjetër makrofagët në qarkullim dhe qelizat dentritike në limfonoduj shërbejnë si rezervuar për HIV-in që mund të mbijetojë dhe të replikohet për një kohë të gjatë. Si pasojë e infeksionit limfocitet T CD4+ mund të shkatërrohet nëpërmjet mekanizmave citopatikë që çon në ulje të numrit të tyre. Faza e vonshme e infeksionit nga HIV e karakterizuar nga ulja e limfociteve T CD4+, prekja e limfonodujve dhe viremia pasuese bëjnë pjesë në shfaqjen e stadi të AIDS dhe infeksioneve oportunistike. (68)

Kinika: Faza akute e HIV zgjat zakonisht disa javë dhe manifestohet si një sindromë e ngjashme me gripin që luhet nga simptoma pothuajse të padallueshme me temperaturë, fyt të thatë, limfadenopati dhe rash kutan. Limfadenopatia mund të persistojë edhe gjatë fazës kronike dhe mund të zgjasë për një kohë të gjatë. Limfadenopatitë nuk janë të dhimshme dhe prekin dy ose më shumë zona. Pacientët zakonisht janë me shëndet të mirë dhe pa simptoma të tjera. Progresioni i sëmundjes shkon paralel me destruksionin e limfociteve T CD4+ nga aktiviteti i virusit i çliruar nga rezervuarët limfoidë. Një ulje e limfociteve T CD4+ poshtë 200/mm³ sinjalizon për deficiencë imunitare të thellë, që karakterizon AIDS dhe favorizon infeksionet oportunistike. Në personat me imunitet të dobësuar nga AIDS shfaqen infeksionet oportunistike të cilat shoqërohen me limfadenit si: Turberkulozi, Histoplazmoza, Pneumocistoza. (69)

Histologjia: Në klasifikimin histologjik të një infeksioni nga HIV dallohen tre lloje që korelojnë me stadin klinik të sëmundjes: akute, kronike dhe në prag të vdekjes.

Lloji A: dallohen shenja të një limfadeniti akut me origjinë virale. Folikujt limfoid janë të zmadhuar. Ato kompromentojnë qendrat gjerminale hiperplastike reaktive me apoptozë dhe fagocitozë të debrisëve nukleare të histociteve dhe rigjenerimin qelizor me një numër të madh centroblastesh në mitozë. Manteli folikular nuk është i dallueshëm por agregate limfocitesh të vogla mund të penetrojnë në qendrat gjerminale duke shkaktuar folikulolizë. (70)

Lloji B: është një tranzicion midis llojit A dhe llojit C. Karakterizohet nga zhdukje e folikujve, përçarje të lidhjeve midis qelizave dentritike dhe involucion të qendrave gjerminale. Gjithashtu dallohet mungesa e limfociteve, akumulimi i qelizave plazmatike dhe një proliferim i shtuar i enëve të gjakut përreth folikujve limfoid. Këto shenja të sugjerojnë për një limfadenit subakut ose kronik dhe prezanton një fazë progresioni të infeksionit nga HIV. (71)

Lloji C: dallohen limfonoduj me folikuj atrofik, të shkatërruar dhe një proliferim difuz vaskular. Folikujt janë të vegjël me pakësim të limfociteve. Në faza më të vonshme folikujt janë fokalisht ose plotësisht të hialinizuar. Në korteksin interfolikular dallohet një humbje e madhe e limfociteve e karakterizuar nga një atrofi folikulare, një angiogjenezë e shtuar dhe fibrozë. (72)

Citopatologjia: Fine needle aspiration (FNA) është një metodë citologjike diagnostike e përdorur në pacientët HIV-pozitiv për të përjashtuar një infeksion oportunistik si: turberkulozi ose infeksionet mykotike. (73)

Mikroskopi elektronik: dallon prezencën e virusit në qendrat gjerminale, zakonisht ngjitur me zgjatimet citoplazmatike të qelizave dentritike, por jo në zonat interfolikulare dhe në korteksin e thellë. (74)

Imunohistokimia: prezenca e HIV në limfonodujt e infektuar dallohet me praninë e antitropave ndaj disa lloje antigjenësh të HIV veçanërisht ndaj proteinës kryesore p24. Ç'ngjyrimi për p24 është i lokalizuar në qendrën gjerminale reaktive përgjatë procesëve

qelizore të qelizave dentritike. Qelizat e izoluara me tipare morfologjike dhe imunohistokimike, si qelizat dentritike folikulare shprehin proteinat kryesore p15 dhe p17 si dhe glikoproteinën g41. Prezenca e HIV në folikujt limfoidë reaktivë dallohet nëpërmjet hibritizimit in-situ dhe reaksionit të zinxhirit të polimerazës (PCR). (75)

5.1.2 Limfadenitet bakteriale

Sëmundjet bakteriale përfshijnë infeksionet nga: koket, bacile, riketsie dhe spiroketat. Ky grup heterogjen mikroorganizmash mund të shkakojë dëmtime indore. Bakteriet mund të shkaktojnë dëmtime qelizore duke sekretuar ekzotoksina ose duke çliruar endotoksina nga muri i tyre qelizor, kur ato shkatërrohen. Reaksionet indore ndaj bakterieve mund të jenë akute dhe jo specifike të dominuara nga leukocitet polimorfonukleare ose kronike dhe specifike siç është formimi i granulomave. Në limfonodujt që drenojnë indet e infektuara nga bakteret mund të dallojmë leziona supurative, nekrotike, proliferative dhe sklerotike. (76)

Limfadenite nga baktere të zakonshme

Limfadenitet nga baktere të zakonshme janë limfadenite akute dhe supurative të shkaktuara nga infeksionet bakteriale.

Patogjeneza: Bakteret e zakonshme si Stafilokoku aureus dhe Streptokoku i grupit A mund të infektojnë limfonodujt regjionalë gjatë një drenimi të abscesit dental, të një plage të infektuar, emfizemës pleurale, apendisitit, abscesit tubo-ovarian dhe çdo zone të përfshirë nga një inflamacion piogjenik. Zonat më të zakonshme të prekura janë limfonodujt superficialë, si ato aksilarë dhe inguinalë, që në raste të rralla mund të përfundojnë në shkatërrim të limfonodulit dhe në formim të abscesit. Limfadenit më pak akut dhe më i lokalizuar mund të ndodhë në infeksionet si yersiniosis, tularemia, ethja tifoide. Gonoreja akute mund të shoqërohet nga një limfadenit simetrik inguinal. Zakonisht nga trajtimi me antibiotikë prania e limfadeniteve është gjithmonë e më e rrallë. (77)

Histopatologjia: Limfonodujt e prekur janë të zmadhuar dhe të butë. Në fazën e hershme në limfonoduj dallohen sinuse katarale. Këto sinuse janë të dilatuara dhe përmbajnë likid eozinofilik me granulocite dhe makrofagë. Enët e gjakut janë të kongjestinuara. Granulocitet, sidomos neutrofilet infiltrojnë parenkimën limfonodale duke formuar mikroabcese. Në fazën më të vonshme procesi akut inflamator qetësohet dhe leukocitet polimorfonukleare zëvendësohen nga limfocite, qeliza plazmatike dhe makrofagë që përmbajnë debris qelizore. Sepsisi bakterial mund të sjellë një sindromë hemofagocitare duke përfshirë mëlçinë, shprekën dhe limfonodujt. (78), (79)

Metodat diagnostike:

- Ngjyrimi i Gramit indentifikon praninë dhe natyrën e bakterieve.
- Ekzaminimi laboratorik i indeve për kulturë bakteriale dhe antibiogramë.

- Kulturë mikrobiologjike e materialit që mund të merret me biopsi ose me FNA. (80)

Limfadeniti nga *Bartonella genseae* (gërricja e maces)

Nga *Bartonella genseae* shkaktohet një limfadenit granulomatoz nekrotizant. Një gërvishje, një kafshim ose dhe një e lëpirë e maces mund të shkaktojë futjen e bakterit në organizëm duke shkaktuar një infeksion të kufizuar. (81)

Klinikisht shfaqet me një lezion primar për 3 deri në 10 ditë që karakterizohet nga prania e eritemës në vendin e gërvishjes. Ndiqet nga prania e lezioneve papulare dhe vezikulare nga të cilat rrjedh lëng që thahet dhe formon kore. Pas një deri në tre javë shfaqet limfadenopatia, që zakonisht është unilaterale në regjionin aksilar, epitroklear, cervical ose inguinal. Limfadeniti mund të shfaqet me temperaturë, dhimbje koke, dhimbje të kockave dhe artikulacioneve. Limfonodujt janë të zmadhuar, nodularë dhe të lidhur me indet e buta rrethuese. (82)

Histopatologjia: Në limfonoduj dallojmë një hiperplazi folikulare me pak dëmtim të arkitekturës së përgjithshme. Karakterizohen nga aktiviteti i makrofagëve dhe depozitimi i një materiali proteinik intraqelizor rozë. Në fazën e hershme dallohet proliferim vaskular dhe qeliza monocitoide. Abcese të vogla me nekrozë fokale dhe me grupe neutrofilesh dallohen në sinusin subkapsular duke progresuar nga korteksi në medullë. (83)

Testet laboratorike: Ngjyrimi me imunoperoksid për antitruapat ndaj bacilit në seksionet indore. Izolimi i bacilit në kulturën e gjakut. Testi i lëkurës për gërricjen nga macja. (84)

5.1.3 Limfadenitet retikulare të abceduara

Limfadeniti i Limfogranuloma Venerum

Është një limfadenit i shkaktuar nga *Chlamidia trachomatis* që është një bakter intraqelizor i detyrueshëm. (85)

Klinikisht manifestimi i parë dallohet në vendin e infeksionit pas një periudhe latente prej 7-12 ditësh. Konsiston në një ulçer të padhimshme, herpetiforme me leziona dhe eroziona, e vendosur në organet gjenitale që shërohet pa lënë shenjë. Limfonodujt regionalë tendosen dhe zmadhohen pas një jave deri në dy muaj. Limfadenopatia mund të jetë zakonisht unilaterale, por edhe bilaterale në disa raste. Në meshkuj preken më shpesh limfonodujt inguinalë, kurse në gra preken limfonodujt perinealë dhe të thellë pelvik. Fillimisht limfonodujt janë të tendosur, të fortë dhe të lëvizshëm e më pas bëhen të palëvizshëm në indet përreth. Infeksioni sistematik shoqërohet me temperaturë, mialgji dhe dhimbje koke. (86)

Histopatologjia: Lezionet e hershme në limfonoduj konsistojnë nga akumulime të neutrofileve dhe vatrave të vogla nekrotike që rrethohen nga limfocite dhe qeliza plazmatike. Lezionet supurative mund të krijojnë trakte sinusale që të arrijnë lëkurën. Arkitektura e parenkimës së limfonodulit është e papërfshirë nga abcesi por dallohen folikujt hiperplastikë dhe sinuse të distenduara. Pjesa e intimës së enëve të gjakut është e trashur që progresivisht çon në obliterim të lumenit. (87)

Testet laboratorike:

1. Në prerjet e seksioneve indore dhe ngjyrimet dallohen mikroorganizma me ngjyrë të kuqe (ngjyrimi Brown-Hopp), blu e çelët (ngjyrimi Giemsa ose hematoksilinë-eozinë), ngjyrë të zezë (ngjyrimi Warthin-Starry).
2. Testi Frei është një reaksion i vonuar qelizor që në rastet pozitive dallohet një papulë 6 mm në madhësi, që është prezente pas 48 deri në 72 orë. Biopsia indore e nodulit dallon qelizat epiteliale, qelizat plazmatike dhe qelizat gjigande.
3. Diagnoza vendoset edhe me njerin nga këto tre teste serologjike: fiksimi i komplementit, mikroimunofluoreshenca ose imunoelektroforeza. (88)

Limfadeniti nga tularemia

Tularemia është një zoonozë akute, granulomatoze, febrile që shkaktohet nga Francisella Tularensis, një bacil pleomorfik, aerob, gram negativ. Francisella Tularensis është një nga speciet bakteriale më infeksioze. Klinikisht tularemia shfaqet me: gjendje febrile, frisone, dhimbje koke, anoreksi, mialgji, kollë, të vjella, faringit dhe dhimbje abdominale. Në disa raste mund të shkaktojë rash kutan makular, ose makulo-papular, që progredon drejt rashit pustular. (89)

Njihen disa forma të tularemisë:

1. Tularemia ulçeroglandulare. Karakterizohet nga limfadenopati e dhimbshme regionale dhe leziona kutane ulçeroze.
2. Tularemia okuloglandulare. Shfaqet me konjuktivit, ulçeracion korneal, limfadenopati, fotofobi dhe humbje të shikimit.
3. Tularemia orofaringeale. Shkakton stomatit dhe faringit eksudativ, tonsilit, dhimbje abdominale, nauze, limfadenopati cervikale, diarre dhe hemorragji gastrointestinale.
4. Tularemia pneumonike. Shkakton kollë, dispne dhe dhimbje gjoksi të tipit pleuritik.
5. Tularemia intestinale. Shfaqet me dhimbje abdominale, të vjella dhe diarre. (90)

Diagnoza e tularemisë bazohet në testet serologjike, nëpërmjet metodës Elisa dhe testeve të biologjisë mononukleare si: reaksioni zinxhir i polimerazës. Ekzaminimi histologjik në stadet e hershme tregon zona nekrotike fokale të rrethuara nga neutrofile dhe makrofagë.

Në stadi të mëvonshme, zonat nekrotike rrethohen nga qeliza epiteloide dhe nga limfocite. Në disa leziona mund të shihen granuloma kazeoze me ose pa qeliza gjigande multinukleare. Ekzaminimet imazherike, gjithashtu ndihmojnë në diagnozën e tularemisë. (91)

5.1.4 Limfadenitet kronike specifike

Limfadeniti nga sifilizi

Limfadeniti nga sifilizi është një infeksion i shkaktuar nga *Treponema Pallidum* që është një spiroketë bakteriale, që transmetohet nëpërmjet kontaktit seksual, ose nga nëna të fetusit nëpërmjet rrugës intrauterine. (92)

Klinikisht kjo sëmundje është e ndarë në tre stadi:

1. Stadi i parë karakterizohet nga shankri në vendin e hyrjes, që mund të persistojë nga disa ditë deri në 4 javë, por zakonisht zhduket brenda 2 javësh. *Treponemat* shpërndahen nga shankri nëpërmjet enëve limfatike në limfonodujt regjionalë që janë të zmadhuar, të fortë por të padhimshëm.
2. Stadi i dytë fillon pas 6 deri 8 javës dhe manifestohet me simptoma të limfadenopatisë të gjeneralizuar si edhe erupsione të gjeneralizuara të lëkurës dhe të mukozave. Në këtë stad janë karakteristike rashi në formën e makulave dhe papulave si edhe kondiloma lata në regjionin gjenital dhe anal.
3. Stadi i tretë ndodh pas një periudhe latente që zgjat rreth dy vjet dhe shfaqet me formimin e ulçerave si edhe prekjen e organeve të tjera si: sistemin kardiovaskular dhe sistemin nervor qendror. (93)

Limfadenopatia shaktohet nga prezenca e spiroketave në inde sidomos limfonoduj që sjellin një stimulim të vazhdueshëm antigjenik. Limfonodujt me të prekur janë ato inguinal në sifilizin primar. Kurse imfonodujt femoral, epitroklear, cervical dhe axilar preken zakonisht gjatë sifilizit sekondar. (94)

Histologjia: Dallohet hiperplazi e folikujve limfoid që mund të kenë forma të çuditshme. Kapsula e limfonodujve është e zgjeruar nga inflamacioni kronik dhe fibroza. Për pasojë zonat e limfociteve T zgjerohen nga infiltrati qelizor mik, që përfshin imunoblaste. Në enët e gjakut të sapoformuar në kapsulë dallohen arterite dhe flebite. Proliferimi i qelizave plazmatike është i shtuar sidomos në medulë. Ngjyrimi i argjentë me teknikën Warthin-Starry zbulon prezencën e spiroketave në parenkimën e limfonodujve dhe në muret e venulave postkapilare. (95)

Testet laboratorike

Për shkak të variabilitetit të lezioneve të sifilizit diagnoza definitive vendoset nëpërmjet testeve serologjike për sifilizin. Kjo realizohet duke treguar prezencën e sifilizit në leziona ose praninë e antitropave në serum. Prania e *Treponema pallidum*:

1. Vizualizimi i Treponema pallidum nëpërmjet ekzaminimit të eksudatit të lezionit primar
2. Ngjyrimi më imunofluoreshencë të seksioneve me metoda direkte dhe indirekte me absorbim të serumit për Treponema pallidum.
3. Ngjyrimi me teknikën argjendë sipas Warthin-starry
4. Prania e antitropave specifik Treponemal
5. Prania e antitropave jo specifik jo Treponemal. (96)

Limfadeniti nga mycobacterium tuberculosis

Tuberkulozi është një sëmundje infektive që mbetet ende një problem madhor në vëndet në zhvillim. Ka dy tipe: hominis dhe bovin, përkatësisht shkaktarë të sëmundjes te njeriu dhe speciet e tjera. Tipi hominis inhalohet dhe prek mushkerinë, ndërsa ai bovin prek traktin gastro-intestinal. Në Azi dhe Afrikë shënon numrin më të madh të rasteve dhe përkon me incidencë më të lartë të virusit të HIV, në të cilët në 50% të rasteve hasen bashkëekzistencë të këtyre patologjive. Limfadenopatia e shkaktuar prej tij është cervikale në 57% të rasteve, supraklavikulare në 26% dhe me gjetje anormale në 38% të rasteve. (97)

Faza primare e tuberkulozit pulmonar fillon me inhalimin e bacileve dhe pasohet nga një përgjigje imune e ndërmjetësuar nga qelizat T që shkakton mbindjeshmëri ndaj organizmit dhe kontrollon infeksionin. Nyjet limfatike janë të përfshira në tuberkulozin primar, pasi bacilet e tuberkulozit të përfshira nga fagocitoza transportohen nga fokusi fillestar i infeksionit tek nyjet limfatike. Për shkak se fokusi primar është zakonisht në mushkëri, ngjitur me pleurën e lobeve të sipërme, nyjet limfatike bronkopulmonare përfshihen me shpesh, duke formuar së bashku kompleksin klasik Ghon. Me leziona të rralla primare që ndodhin në zorrë, tonsila, sy, vesh, ose lëkurë, nyjet limfatike rajonale mund të jenë të përfshirë në mënyrë të ngjashme. (98)

Tuberkulozi dytësor paraqitet në një person të ndjeshëm nga riaktivizimi i një kompleksi primar (zakonisht nyjet limfatike, në të cilat bacilet e tuberkulozit mund të mbijetojnë për kohë të gjatë) ose nga një infeksion i ri ekzogjen. Lezionet e reja mund të mbeten të izoluara në mushkëri, të diseminohen në formën e tuberkulozit miliar, ose të lokalizohen në organe të ndryshme me ecuri kronike. (99)

Në cilindo prej këtyre rasteve preken nyjet limfatike drenuese regjionale që rezulton në limfadenitin tuberkular kronik proliferativ. Në organizmat e paimunizuar, reaksioni i indeve ndaj bacileve të tuberkulozit është në thelb eksudativ, nekrotizues dhe jo specifik. Me zhvillimin e imunitetit specifik, lezionet bëhen të lokalizuara, proliferative dhe specifike, të pasqyruara nga granulimi karakteristik tuberkular. Në shumicën e rasteve, imuniteti specifik i qelizave ndaj Mycobacterium tuberculosis zhvillohet brenda 2 deri në 6 javë pas infektimit. Shumica e bacileve vriten nga makrofagët dhe disa vazhdojnë në një gjendje të fjetur, por të qëndrueshme. Shenjat e vetme të infeksionit primar janë një lezion i vogël, i shëruar dhe i kalcifikuar në reaksionet e testit të mushkërisë dhe lëkurës ndaj derivatit proteinik të pastruar (PPD) të tuberkulozit. Në personat me mangësi imune, qofshin ato të lindura ose të fituara (për shembull përfituesit e transplantimit të organeve, personat e infektuar me HIV), dekursi i tuberkulozit është krejtësisht i ndryshëm. (100)

Klinika: Tuberkulozi i nyjeve limfatike është ende një çështje e rëndësishme në vendet me zhvillim dhe duhet të merret parasysh në diagnozën diferenciale. Edhe në pacientët me HIV limfadeniti tuberkular ekstratorakal është i zakonshëm dhe ndodh më shpesh në gratë dhe emigrantët nga India dhe Afrika Juglindore. Forma më e zakonshme e tuberkulozit jashtëpulmonar është limfadeniti tuberkular. (101)

Në një studim të 60 pacientëve nga Gjermania, më shpesh përfshihen nyjet limfatike të qafës së mitrës (63.3%), e ndjekur nga mediastini (26.7%) dhe nyjet limfatike aksilare (8.3%). Shpërndarja e tuberkulozit në 100 nyje limfatike të qafës së mitrës u zbulua se ishte më e zakonshme në trekëndëshin e pasmë (51%), pasuar nga cervikali i sipërm i thellë (48%) dhe submandibular (36%). Më pak të shpeshtë ishin ai submental (4%), dhe qafës së mitrës (9%). Përfshirja e nyjeve të njëanshme ishte 83%; bilaterale 17%. Këto rezultate tregojnë se nyjet limfatike të qafës së mitrës të njëanshme, pa dhimbje, të zhvendosur dhe të varur në një nga këto zona kanë më shumë gjasa të jenë të tipit tuberkular. (102)

Në një studim të 138 pacientëve, nyjet limfatike ishin të forta në 26.8%, dhe fluktuacioni ishte i pranishëm në 12.3%. Në pacientët e infektuar me HIV, përfshirja e limfonodujve abdominale është raportuar të jetë më e shpeshtë përkundrejt limfadenopatisë periferike. (103)

Në një prerje tërthore, zonat kazeoze shfaqen si njolla të bardha kremoze, duke ngjasuar me depozitimin e kalciumit. Periferia është fibroze e dendur. Me kalimin e kohës, disa nyje mund të shndërrohen tërësisht në masa radio-opake të forta si gur. Nyjet limfatike të tuberkulozit janë pa ngjyrë e pa shkëlqim dhe zona të mëdha mund të jenë krejtësisht nekrotike. Nyjet limfatike trakeobronkiale të përfshira në mënyrë komplekse në kompleksin kryesor tuberkular mund të arrijnë përmasa të mëdha, veçanërisht tek fëmijët. Ata mund të përhapen në strukturat ngjitur, duke shkaktuar abscese, ose divertikula nga tërheqja, ose të aderojnë enët e gjakut. Kjo rezulton në diseminim miliar. (104)

Histopatologjia: Përgjigja madhore imune për shkak të infektimit me tuberkuloz është aktivizimi i makrofagëve, reaktiviteti i limfociteve T dhe formimi i granulomës. Mycobakterium tuberculosis është një parazit intraqelizor që shumohet në brendësi të qelizës dhe transportohet në destinacione të tjera. Limfocitet T prodhojnë mjaft enzime litike të cilat vrasin mykobakteret, por shkaktojnë gjithashtu edhe nekrozë indore. Qelizat epiteloide të granulomës janë makrofagë mjaft të aktivizuar që prodhojnë citokina, interferonin- γ , dhe faktorin stimulus të fibroblasteve që shkakton granulomatozën fibrotike. (105)

Histokimia: Bacilet acid-fast mund të dallohen në prerjet tërthore të limfonodujve duke përdorur ngjyrimet si Ziehl-Neelsen nëpërmjet të cilit dallohen bacilet e kuqe në një pamje blu të çelët të indeve.

Citologjia: FNA është e saktë në 94% të rasteve të lidhura me diagnozën e limfadenitit të tuberkulozit.

Testet laboratorike:

1. Kultura bakteriale: rritja në kulturë e bacilit është e ngadaltë nga 2 deri në 6 javë. Kolonitë duken të thata, të ashpra dhe me formë të lulëlakrës.

2. Testi i reaksionit të polimerazës aktive (PCR) që amplifikon fragmente të vogla të një regjioni të paracaktuar të AND-së së bacilit. (106)

Limfadeniti nga bruceloza

Mikroorganizmat shkaktarë të brucelozës humane janë: Brucellosis Abortus, Brucellosis Melitensis dhe Brucellosis Suis. Brucellosis Canis njihet si shkaktare e infeksioneve sporadike. Brucellosis Melitensis dhe Brucellosis Suis janë më patogjene se sa llojet e tjera. Burimet më të zakonshme të infeksionit janë kafshët e fermave dhe produktet e tyre. Njerëzit mund të infektohen nëpërmjet kontaktit të drejtpërdrejtë me sekrecionet e kafshëve të infektuara. Nëpërmjet inhalimit të materialeve të infektuara dhe shumë rrallë nëpërmjet kontaktit direkt me individët e infektuar. (107)

Bruceloza ka një periudhë inkubatore që luhet nga pesë ditë në disa muaj. Sëmundja mund të paraqitet me shenja prodromale si: temperaturë, frisione, dhimbje koke, dhimbje shpine dhe artikulacionesh dhe ndonjëherë edhe me diarre. Në raste të tjera klinika mund të jetë më e rëndë: me dobësi të theksuar trupore, dhimbje muskulare, dhimbje shpine dhe temperaturë të lartë gjatë natës. Temperatura rritet gjatë natës deri në 40-41°C dhe ulet gradualisht deri në temperaturë subfebrile, ose temperaturë normale në orët e mëngjesit. Zakonisht temperatura vazhdon për një deri në pesë javë dhe pasohet nga një periudhë remisioni gjatë të cilës shenjat klinike mungojnë. Gjatë fazës së remisionit mbizotërojnë shenja të tilla si: anoreksi, rënie në peshë, dhimbje abdominale dhe artikulare, irritabilitet, dhimbje koke dhe shpine, pagjumësi dhe instabilitet emocional. Në ekzaminimin klinik konstatohen splenomegali, hepatomegali dhe limfonoduj lehtësisht të zmadhuar. Në disa pacientë bruceloza rezulton fatale si pasojë e endokarditit, ose komplikacioneve të rënda neurologjike. (108)

Diagnoza vendoset me anë të hemokulturës dhe testeve serologjike akute dhe konvaleshente. Leukocitet janë normale, të reduktuar me limfocitozë relative, ose të reduktuar me limfocitozë absolute gjatë fazes akute. (109)

Limfadeniti nga sarkoidoza

Sarkoidoza është një sëmundje inflamatore, multisistemike, me etiologji të panjohur. Manifestohet me lezione granulomatoze pa nekrozë kazeoze, të cilat predominojnë në mushkëri dhe në limfonodujt intratorakalë. (110)

Karakterizohet nga një polimorfizëm klinik i theksuar me prekje difuze të limfonodujve, prandaj dhe bëhen objekt i ekzaminimit bioptik. Në raste të rralla mund të jetë asimptomatike. Zakonisht shfaqet me ankesa konstitucionale si: temperaturë, anoreksi, dispne, kollë, dhimbje gjoksi dhe hemoptizi. Në raste të tjera shfaqet me sindromë Lofgren, me temperaturë, limfadenopati hilare bilaterale, poliartralgi, manifestime gjinekologjike, eritemë nodoze, noduse eritematozë etj. Mund të shkaktojë prekje okulare si uveit granulomatoz, anterior ose posterior dhe lezione konjuktivale. Shenja të tjera klinike më të rralla janë kardiomiopatia dhe meningiti limfocitar. (111)

Diagnoza vihet me anë të radiografisë, skanerit dhe biopsisë. Ekzaminimi histologjik i indeve që preken nga sarkoidoza është shumë i rëndësishëm për vendosjen e diagnozës. Ndryshimet histologjike më të shprehura ndodhin në mushkëri, në mukozën bronkiale dhe në nyjet limfatike. Nyjet limfatike që preken më shpesh janë ato hilare bilaterale, të cilat paraqiten të zmadhuara, të lëvizshme, jo të dhimbshme, me konsistencë që ndryshon sipas stadi të procesit: elastike e shtuar në stadet e hershme dhe deri në konsistencë të fortë në stadet e vonshëm për arsye të hialinozës së përparuar. Pamja makroskopike nuk ndryshon nga pamja e nyjeve normale. Mikroskopikisht karakterizohet nga granuloma nodulare e sarkoidozës, e përbërë nga qeliza epiteloide, nga qeliza gjigande me shumë bërthama, në të cilat mund të gjenden trupëza të ndryshëm inkluzivë si ato Schaumann, asteroide dhe trupëza të kalçifikuara, hialinozë e hershme në stadi të ndryshme të zhvillimit dhe mungesë e nekrozës kazeoze. Në varësi të kuadrit radiologjik dhe histologjik sarkoidoza klasifikohet në pesë stadi:

Stadi 0 ---► radiografi normale

Stadi 1 ---► limfadenopati hilare bilaterale

Stadi 2 ---► limfadenopati hilare bilaterale dhe infiltrate pulmonar

Stadi 3 ---► infiltrat pulmonar

Stadi 4 ---► fibrozë pulmonare (112)

5.1.5 Limfadeniti fungal

Zakonisht në popullata infeksionet më të shpreshta mykotike janë të përqëndruara në lëkurë, por në një pacient të imunokompromentuar ose që ka përdorur për një kohë të gjatë antibiotikë, infeksioni mund të përfshijë edhe organe të thella. Shkaktarët kryesorë të limfadeniteve mykotike janë:

- Limfadeniti nga *Cryptococcus*
- Limfadeniti nga *Histoplasma*
- Limfadeniti nga *Pneumocisti* (113)

Limfadeniti nga *cryptococcus*

Është një infeksion i shkaktuar nga *Cryptococcus neoformans*. Mund të përhapet nëpërmjet aerozoleve nëpërmjet rrugëve pulmonare, ose nëpërmjet transplantit të organeve. Kjo sëmundje është shpesh e lidhur me AIDS-in. (114)

Patogjeneza: *Cryptococcus neoformans* nuk është një patogjen madhor. Faktorët e virulencës janë të lidhur me kapsulën dhe përfshin: proteazat, fosfolipazat, melaninën, manitolin që ndërhyjnë në fagocitozë dhe në shkatërrimin e organizmit. Por virulenca

luan një rol më të vogël sesa statusi imun i pacientit. Infeksioni merret duke inhaluar mykun dhe në mushkëri këto gjenerojnë një fokus primar, limfadenitis dhe përfshirje të limfonodujve regionalë duke formuar: kompleksion primar pulmonar-limfonodal të kriptokokut. (115)

Klinika: Kriptokoku është një nga myqet e pakta që prek si personat imunokompetentë dhe ato me imunodeficiencë. Shkakton një infektion pulmonar asimetrik dhe ndonjëherë i ndjekur nga meningitis, pneumonia, limfonoduj pulmonarë. Fillon si një kompleks pulmonar-limfonodal por në personat imunokompetentë fibrotizohet, kurse në personat me sëmundje shoqëruese mund edhe të diseminohet. Limfonodujt e prekur shfaqin një pamje nodulare multiple, me leziona që bashkohen me njëra-tjetrën të dallueshme në radiografi. (116)

Citopatologjia: FNA është një metodë diagnostike mjaft e mirë. Aspirimi tregon sasi histocitësh dhe disa strukturash me mure të trasha që ngjyrosen me PAS dhe mucikarminë. (117)

Testet laboratorike: Testet serologjike mundësojnë identifikimin e antigjenit kriptokokal në gjak. Myku mund të konfirmohet edhe në kulturë. Test tjetër identifikues është edhe ai i aglutinimit të antitropave në lateks. (118)

Limfadeniti nga histoplazma

Limfadeniti shkaktohet nga myku: Histoplasma capsulatum është një fund dimorfik i ndjeshëm ndaj temperaturës. (119)

Patogjeneza: Në popullata normale infeksionet me Histoplazmë qëndrojnë të padukshme dhe në situata të rralla agravojnë në infeksione të rënda. Pacientët me AIDS kanë rrisht më të lartë për histoplazmozë dhe kanë shpesh një diseminim të sëmundjes. Në personat imunokompetentë nga infektimi me Histoplazmën formohet një nodul subpleural, i kalçifikuar në lobin e poshtëm të mushkërisë dhe një zonë e kalçifikuar në regjonin hilar të limfonodulit. Me zhvillimin e imunitetit të individit rritja e mykut ndërpritet dhe zhvillohet një reaksion kutan pozitiv ndaj antigjenëve të Histoplazmës. (120)

Klinikisht: Rreth 90% e pacientëve me prekje pulmonare janë asimptomatikë. Kur simptomat ndodhin zakonisht pas 3 deri në 14 ditë pas një ekspozimi masiv janë jo specifike si: temperaturë, dhimbje kokë, mialgji dhe humbje peshe. Ngaqë myqet transportohen me anë të histociteve sistemi retikulo-endotelial është i pari që preket dhe palca e kockave, limfonodujt, shpretka dhe mëlçia. (121)

Histopatologjia: Korteksi dhe medula e limfonodujve janë të prekur nga granuloma e përbërë nga qelizat epiteloide dhe qelizat gjigande të cilat rriten së bashku dhe formojnë shtresa të histociteve që formojnë një numër të madh të mykut. Myku Histoplasma capsulatum është i rrumbullakët, me një diametër 2 deri në 4 μm që ngjyrosen me metenaminë të argjendë. Makrofagët e mbushur me myqe zëvendësojnë indet normale

dhe i nënshtrohen një nekroze qëndrore duke çliruar funget të cilat sulmojnë histocitet e reja. (122)

Citopatologjia: FNA është e rekomanduar sidomos për të diferencuar histoplazmozën nga toksoplazma, tuberkulozi. (123)

Testet laboratorike: Ekzaminimi histopatologjik është metoda më e përdorur për të diagnostikuar histoplazmozën. Gjithashtu edhe testet serologjike si fiksimi dhe imunodifuzioni janë të mundura. Nivelet e laktat dehidrogenazës (LDH) janë të rritura, si edhe titri i antigjenëve të histoplazmës në urine. (124)

Limfadeniti nga pneumocisti

Limfadeniti është një infeksion i limfonodujve i shkaktuar nga Pneumocisti Jiroveci (më parë i quajtur P.carinii). Ky myk është i kudogjendur në natyrë por individët bëhen imunë në një moshë mjaft të vogël dhe infeksionet në personat imunokompetentë janë shumë të rralla. (125)

Patogjeneza: Pneumocistis qëndron latent dhe në fazë inaktive për një periudhë të gjatë kohe. Aktivizimi dhe replikimi i tij nxiten nga një gjendje imunodeficitare. Mendohet se popullësia normale është një rezervuar dhe burim i infeksionit sepse janë lokalizuar fragmente të AND-së të mykut në traktin respirator. Zakonisht P.Jiroveci mbahen në fazën e cistit latent nga imuniteti qelizor. Në rastet me AIDS kur haset ulje e limfociteve T CD4+ sporozoarët çlirohen nga cisti duke u shndërruar në trofoide, rriten në madhësi dhe maturohen në cistin e ri. Pacientët me një numër të limfociteve T CD4+ më poshtë se 200/mm³ kanë rrisht për PCP. (126)

Klinika: Në pacientët me AIDS infeksioni nga Pneumocisti është i lokalizuar në mushkëri që rezulton në një pneumoni severe, akute dhe bilaterale. Lezioni i formuar është një eksudat granular, eozinofilik, me fibrinë intraalveolare dhe me një numër të madh pneumocistesh. Në format me diseminim përfshihet: palca e kockave, limfonodujt, mëlçia, shpretka, zemra, veshkat, gjendrat mbiveshkore dhe organet e tjera. (127)

Histopatologjia: Limfonodujt më të prekur janë ato mediastinalë dhe retroperitonealë që dallohen të zmadhuar, me forma të parregullta, me zona nekrotike. Mikroskopikisht këto zona kanë inde nekrotike, eozinoflike, acid-Schiff positive dhe me një eksudat fibrinöz të pneumocistit. Qelizat inflamatore reaktive zakonisht nuk janë prezente. Dallohen disa qeliza epiteloide dhe qeliza gjigante me shumë bërthama në disa organe në periferi të zonës nekrotike. Nga ngjyrimi me metenaminë të argjentë të Grocott (GMS) dallohen një numër i madh i cisteve të pneumocistit të rrumbullakta, në formë helmete që kanë bërë kolaps. Për identifikim mund të përdoren edhe antitruapat monoklonalë specifike për antigenin. (128)

Diagnoza molekulare: Dedektimi i AND-së së Pneumocistit mund të realizohet nëpërmjet reaksionit zinxhir të polimerazës (PCR). (129)

5.1.6 Limfadenitet nga protozoarët

Protozoarët shkaktojnë sëmundje madhore sidomos në vendet në zhvillim. Ato nuk sekretojnë ekzotoksina por mund të kolonizojnë traktin gastro-intestinal, të hyjnë në qarkullimin e gjakut dhe të zhvillohen në brendësi të qelizës. Parazitët humanë më të rëndësishëm janë plasmodia, ameba, cryptosporidia dhe të tjera. Por agjentët etiologjikë që shkaktojnë limfadenit janë:

1. Limfadeniti nga Toxoplazma
2. Limfadeniti nga Leishmania (130)

Limfadeniti nga toksoplazma

Shkaktari kryesor i këtij infeksioni është Toksoplasma gondii. Kjo është një sëmundje parazitare e përhapur botërisht, zakonisht asimptomatike dhe më e shpeshtë në vende të ngrohta dhe me klimë të lagësht ku shumica e njerëzve kanë antitrupa për toksoplazmën. Paraziti ka një cikël jetësor të plotë, ku në këtë cikël është macja e cila merr pjesë në fazën e riprodhimit seksual ku trofozoidet shumohen, prodhojnë oociste që eliminohen me jashtëqitje. Njeriu infektohet nëpërmjet digjestionit të oocisteve duke e marrë nga mishi i pagatuar mirë. (131)

Klinika: Toxoplazmoza shfaqet me tre sindroma klinike madhore:

1. Limfadeniti nga toksoplazma në popullatën e përgjithshme
2. Toksoplazmoza sistematike në pacientët me imunodeficiency
3. Toksoplazmoza fetale e transmetuar nëpërmjet infeksionit transplacentar

Në adultë shfaqja klinike më e shpeshtë është limfadenopatia e lokalizuar që mund të jetë plotësisht asimptomatike, ose e shoqëruar me simptoma jo specifike si: temperaturë dhe mialgji. Limfonodujt më të prekur janë limfonodujt cervicalë postëriorë por edhe limfonodujt e tjerë cervicalë, supraklavikular dhe ato oksipitalë janë të përfshirë. Mund të ndodhë edhe një limfadenopati e gjeneralizuar me një hepatomegali të lehtë. Limfonodujt janë të tendosur, por të padhimshëm në palpim dhe ky zmadhim mund të zgjasë nga disa ditë në më shumë se një vit. Në palim limfonoduli është i fortë me një diametër nga 0,5 deri në 3 cm dhe jo i ulçeruar. (132)

Histologjia: Arkitektura e limfonodulit është hiperplastike që kompromenton qendrat gjerminalë reaktive nga një numër i madh qelizash epiteloide dhe nga agregate të qelizave monocitoide. Triada klasike e limfadenitit nga Toksoplazma është: folikuj reaktivë, grupe qelizash epiteloide dhe prani të qelizave monocitoide. Folikujt janë të zmadhuar nga qendrat gjerminalë reaktive që përfshijnë një numër të rritur centroblastesh dhe prani të makrofagëve. Qelizat monocitoide janë të grumbulluar në ishuj dhe shtresa perreth sinuseve nodale ndonjëherë afër enëve të gjakut. Këto qeliza në fakt janë limfocite B që shprehin në sipërfaqe imunoglobulina dhe markues citoplazmatik. Qelizat

epiteloide të vetme ose në grupe gjenden në korteks dhe parakorteks duke formuar ndonjëherë edhe granuloma. (133)

Diagnoza citologjike: FNA e limfonodujve të zmadhuar është linja e parë në diagnostikim. Një aspirim qelizor i ngjyrosur me Giemsa ose Diff-Quick tregon një popullatë polimorfe më qeliza të vogla të paaktivizuara ose limfocite të vogla të aktivizuara me qeliza epiteloide, qeliza plazmatike dhe makrofagë si edhe mikrogranulomat të komposuara me një ngjyrim të dobët të qelizave epiteloide e shoqëruar me një grup të vogël limfocitesh është mjaft karakteristike. (134)

Patologjia molekulare: Toksoplazma gondi mund të indentifikohet in-situ me përdorimin e antitropave anti-toksoplazëm, me përdorimin e seksioneve indore të ngrira me fluorescein. (135)

Limfadeniti nga leishmania

Është një sëmundje infektive e shkaktuar nga Leishmania.

Shkaktarët kryesorë janë:

- Leishmania donovani.
- Leishmania promastigotes (136)

Klinikisht është një sëmundje me spektër të gjerë që nga lezionet kutane deri në një sëmundje viscerale fatale. Leishmania viscerale ose që quhet ndryshe kal-azar, është forma më e rëndë e kësaj sëmundje. Leishmania kutane shfaqet me një ulçerë në lëkurë në vendin e pickimit nga miza. Të dyja format e leishmanias janë të shoqëruara me limfadenit regional. Limfonodujt më të prekur janë ato epitrokleare dhe më pas ato inguinal dhe aksilar. Ndonjëherë limfonoduli është e vetmja shfaqje klinike e sëmundjes. Limfonodujt mund të jenë të fortë, të lëvizshëm, jo të tendosur dhe të zmadhuar në mënyrë të moderuar. (137)

Histologjikisht limfonodujt janë hiperplastikë me qendrat gjerminalë reaktive dhe me koleksione të histociteve dhe qelizave epiteliale në korteks dhe në medullë. Dallohet prania edhe të disa agregateve granulomatoze me qeliza epiteloide dhe me qeliza gjigande. Zona të nekrozës mund të jenë prezente në qendër të granulomës me trupat Leishmania-Dovani, ose amastigotë të cilët ngjyrosen fuqishëm me hematoksilinë. Kur zhvillohet imuniteti, predominon reaksioni granulomatoz dhe organizmat leishmanozë janë të vështirë për tu gjetur. (138)

Citopatogjeneza: FNA e limfonodujve është një metodë diagnostike mjaft e mirë për leishmaniozën viscerale ku dallohen popullësi qelizore si limfocite, histocite, qeliza gjigande, makrofagë dhe qeliza plazmatike atipike. Format amastigote dallohen qoftë intraqelizore në histocite dhe qeliza gjigande por edhe ekstraqelizore (139)

Mikroskopia elektronike: Amastigotët Leishman-Dovani janë trupa të rrumbullakët me vakuola në makrofagët histocitikë. Kanë një bërthamë të rrumbullakët dhe membranë dy-shtesore për tu aderuar me mikroorganizmat përreth. Imunohistokimia: Përdoret një

antiserum i formuar nga amastigotët e gjallë që përdoret në seksionet limfonodale me ngjyrimin peroksidazë-antiperoksidazë (140).

5.2 Patologjitë tumorale të nyjeve limfatike

5.2.1 Leukoza

Leuçemitë janë tumore malinje të indeve hemopoetikë. Leuçemia ndahet në dy grupe të mëdha: leuçemia akute dhe kronike, në varësi të maturitetit qelizor. Në leuçeminë akute dominojnë qeliza të padiferencuara, kurse në leuçeminë kronike qeliza më të diferencuara. (141)

Leuçemitë akute ndahen në limfocitare dhe mieloide. Secila prej tyre mund të ndahet në disa nëntipe, sipas klasifikimit FAB (French-American-British), ose sipas tipit qelizor dhe shkallës së diferencimit qelizor. Në rastet me insufiçencë të palcës së kockave duhet bërë diagnoza diferenciale me leuçeminë mieloide akute. Citometria në fluks konfirmon diagnozën në bazë të antikorpeve monoklonale ndaj limfociteve T, B ose të linjës mieloide. (142)

Leuçemitë kronike janë gjithashtu limfoide dhe mieloide. Leuçemia limfoide kronike, karakterizohet nga prania e limfociteve të pjekura në gjakun periferik, në palcë dhe në nyjet limfatike. Shumica e rasteve me leuçemi limfoide kronike kanë ekspansion monoklonal të limfociteve me karakteristika të limfociteve B, rrallë mund të jenë me karakteristika të limfociteve T. Në leuçemine mieloide kronike karakteristike është mbizotërimi i qelizave të serisë granulocitare të të gjithë stadeve të diferencimit, të pranishme në gjakun periferik, palcë, shpretkë, mëlçi dhe organe të tjera. (143)

Leuçemia akute

Leuçemia akute karakterizohet nga zëvendësimi i palcës normale me blaste (qeliza të papjekura), që janë rezultat i transformimit malinj të qelizave hemopoetike burimore. Klasifikimi në limfoide dhe në mieloide është i rëndësishëm për mjekimin. Diagnoza vendoset me anë të ekzaminimit laboratorik ku evidentohen: anemi e gradëve të ndryshme, trombocitopeni, ndryshime në numrin e leukociteve që mund të jetë i rritur, i ulur ose normal. (144)

Diagnoza mund të tentohet të vendoset që nga strishoja e gjakut periferik, ku mund të gjenden blaste. Ekzaminimi i strishos së palcës së kockave bëhet gjithmonë për të konfirmuar diagnozën. Kur aspirimi i palcës së kockave nuk jep të dhëna diagnostikuese për shkak të numrit të pakët të qelizave që gjenden në materialin e marrë, rekomandohet biopsia e palcës. (145)

Rëndësi të veçantë ka diferencimi i leuçemisë akute mieloide nga ajo limfoide.

Në leuçeminë limfoide akute mund të gjenden gjithashtu nivele të larta të LDH, hiponatremia dhe hipokalemia, prekja e testeve tek meshkujt dhe e meningjeve tek të dy

sekset, pasqyrohen me ndryshime karakteristike për këto nivele. Në nivel gjenetik gjenden translokacionet t(9;22), t(1;9) dhe t(4;11). (146)

Në leuçeminë mieloide akute mund të takohen gjithashtu alterime metabolike si: rritja e LDH, hiperuricemi dhe rrallë acidozë laktike. Në formën akute të leuçemisë, një shenjë klinike e rëndësishme është prekja e nyjave limfatike dhe shpretkës. Vartësisht tipit limfoid apo mieloid, është dhe shkalla e prekjes së tyre. (147)

Citofluorometria, konfirmon diagnozën e leuçemisë akute limfoide dhe mieloide, sipas natyrës imunologjike. (148)

Leuçemia mieloide kronike

Leuçemia mieloide kronike është një sëmundje mieloproliferative klonale që shkaktohet nga shndërrimi malinj i qelizave hemopoetike burimore. Klinikisht karakterizohet nga mbiprodhimi i granulociteve. (149)

Në ekzaminimin laboratorik, në pacientët simptomatikë vërehet leukocitozë e theksuar. Numri i trombociteve është normal ose lehtësisht i rritur dhe hemoglobina është mbi 10 g/dL. Në strishon e gjakut periferik shihen të gjitha stadet e diferencimit qelizor të serisë granulocitare. Vlera absolute e eozinofileve dhe bazofileve rritet mjaft, por numri absolut i monociteve mund të jetë normal. Mund të takohet edhe një numër i vogël eritroblastesh. Morfologjia e qelizave të gjakut është normale. Palca e kockave është hiperqelizore. Fosfataza alkaline në leukocite është e ulët. Pothuajse në të gjithë pacientët kariotipi tregon praninë e kromozomit Filadelfia. (150)

Gjatë fazës së përshpejtuar të sëmundjes takohet gjithashtu anemi dhe trombocitopeni. Në serinë granulocitare mund të shihet hiperbazofili dhe segmentim defektoz i granulociteve. Në palcë mund të shfaqet mielofibroza dhe sideroblastet. Evolucioni i sëmundjes mund të shkojë drejt një krize blastike. Acidi urik është i rritur, gjithashtu rritet edhe vitamina B12 në serum. (151)

Leuçemia limfoide kronike

Leuçemia limfoide kronike është një ekspansion klonal i limfociteve në dukje të pjekura. Prek nyjat limfatike dhe inde të tjera limfoide, me infiltrim progresiv të palcës së kockave dhe të gjakut periferik. (152)

Në ekzaminimet laboratorike shenja kryesore është leukocitoza. Në fushën e mikroskopit duken hijet Gumprecht, që janë bërthama të zhveshura nga citoplazma. Të sëmurët mund të kenë anemi dhe trombocitopeni të moderuar, për shkak të infiltrimit të palcës dhe hemopoezës jonormale. Si rezultat i splenomegalisë mund të haset liza qelizore e shtuar, e cila gjithashtu mund të jetë pasojë e anemisë ose trombocitopenisë autoimune. Shumë pacientë mund të kenë hipogamaglobulinemi dhe ndonjëherë imunoglobulinë serike monoklonale të të njëjtit tip me ato të sipërfaqes së limfociteve. (153)

Eritrosedimenti është normal ose lehtësisht i rritur. Acidi urik është më pak i rritur se në leukozën mieloidë kronike. Palca e kockave paraqitet me shtim të limfociteve, të plazmociteve dhe të mastociteve, si edhe pakësim të eritroblasteve, granulociteve dhe megakariociteve. Anomalia më e shpeshtë kromozomike është trizomia 12. (154)

5.3 Patologjitë primare të nyjes limfatike

5.3.1 Neoplazitë e indit limfoid

Neoplazitë e indit limfoid janë neoplazi të linjës limfocitare. Zakonisht karakterizohen nga prania e qelizave malinje në vend të qelizave në stadi të ndryshme diferencimi limfocitar normal. Kur prekja e palcës së kockave dhe e gjakut periferik dominojnë kuadrin klinik, sëmundja klasifikohet si leucemi malinje, kur sëmundja prek nyjat limfatike ose zona të tjera ekstranodale, tumori quhet limfomë. (155)

Limfomat janë një grup heterogjen neoplazish limfoproliferative, që karakterizohen nga proliferim anormal i limfociteve B ose T në indin limfoid. Etiologjia është e panjohur, por incidenca në dy binjakë uniovularë është 99 herë më e lartë nga incidenca e zakonshme, çka flet për bazë gjenetike. Faktorë të tjerë që mendohet se ndikojnë në zhvillimin e limfomave janë infeksionet, stimulimet antigjenike dhe imunosupresioni. (156)

Infeksioni nga disa tipe të virusit Epstein Bar është ngushtësisht i lidhur me zhvillimin e limfomës. Diagnostikimi i limfomave bëhet me anë të biopsisë. Limfomat klasifikohen në dy grupe: (1) limfoma Hodgkin dhe (2) limfoma jo Hodgkin. (157)

Limfoma Hodgkin

Limfoma Hodgkin e ka marrë emrin nga Thomas Hodgkin, që e përshkroi për herë të parë në vitin 1832. Është kanceri i parë që u trajtua me sukses nga kombinimi i radioterapisë me kemioterapinë. Sipas Harrison; Principles of Internal Medicine, klasifikohet në disa tipe histologjike:

1. Tipi me mbizotërim limfocitar
2. Tipi i sklerozës nodulare
3. Tipi mikst, me celularitet të përzier
4. Tipi me deplecion limfocitar (158)

Në të gjitha tipet histologjike predominojnë limfocite të vogla të përziera me histocite si edhe qelizat Sternberg, që janë patognomonike për limfomën Hodgkin. Qelizat Sternberg janë qeliza të mëdha me dy bërthama, ose me një nukleus central me dy lobe, ku secili ka një bërthamë centrale acidofilike të rrethuar nga një aureolë e qartë. Janë qeliza aneuploide me origjinë të panjohur dhe zakonisht shprehin markerët: CD15, CD30,

CD25. Gjithashtu mund të shprehin edhe markerë të tjerë të limfociteve B dhe limfociteve T. (159)

Shenjat klinike

Zakonisht manifestimet klinike të limfomës Hodgkin janë: limfadenopati e padhimshme, kryesisht në regjionin cervikal, aksilar, mediastinal ose inguinal, shoqëruar me ethe, djersitje gjatë natës, rënie në peshë dhe ndonjëherë prurit. Adenopatia mediastinale që është e zakonshme në limfomën Hodgkin me sklerozë nodulare, mund të nxisë kollën. Prekja e palcës së kockave e mëlçisë dhe e shpretkës janë të rralla. Manifestim i sëmundjes mund të jetë gjithashtu sindromi i venës kava superior ose komprimimi i palcës së kurrizit. Shpërhapja e sëmundjes në grupet e limfonodulave ka prirje të jetë per continuitatum. (160)

Diagnoza diferenciale

Diagnoza diferenciale bëhet me infeksione: si mononukleozë infektive, sindromat virale, toksoplazmoza, tuberkulozi primar, me tumore të tjera, mbi të gjitha me tumore të kokës dhe të qafës, me sarkoidozën në rastet me adenopati mediastinale dhe hilare. (161)

Stadifikimi

Laparotomia është shumë e rëndësishme për stadifikimin e sëmundjes, veçanërisht për të vlerësuar shpretkën, për të përcaktuar shtrirjen e sëmundjes dhe për përzgjedhjen e mjekimit. (162)

Limfoma jo Hodgkin

Limfoma jo Hodgkin është një ndër tumoret malinj më të shpeshtë hematologjik. Faktorët e riskut përfshijnë imunosupresionin, historinë familjare për limfoma, infeksionin nga virusi Epstein Bar dhe ekspozimin ndaj rrezatimit. Limfoma jo Hodgkin mund ta marrë origjinën nga limfocitet B dhe limfocitet T. (163)

Limfomat malinje jo Hodgkin sipas klasifikimit të Harrison; Principles of Internal Medicine, ndahen në dy tipe:

Limfomat jo Hodgkin me origjinë nga prekursorët e limfociteve B:

- 1- Leuçemia limfocitike kronike me qeliza B
- 2- Leuçemia prolimfocitike me qeliza B
- 3- Limfoma limfoblastike/Imunocitoma
- 4- Limfoma me qeliza mantel
- 5- Limfoma folikulare
- 6- Tipi Malt; Limfoma ekstranodulare me qeliza B e zonës marginale të indit limfatik shoqëruar të mukozave
- 7- Limfoma nodulare me qeliza B e zonës marginale (\pm qeliza B monocitoide)
- 8- Limfoma splenike e zonës marginale (\pm limfocite viloze)
- 9- Leuçemia me qeliza si flokë
- 10- Plazmocitoma/limfoma me qeliza plazmatike

- 11- Limfoma me qeliza B difuze të mëdha (DLBCL)
 - 12- Limfoma Burkitt (164)
- Limfomat jo Hodgkin me origjinë nga limfocitet T dhe qelizat NK:
- 1-Leuçemia limfocitike kronike me qeliza T/leukemia prolimfocitike
 - 2-Leuçemia limfocitike granulare me qeliza T
 - 3-Mykoma fungoide/Sindromi Sezar
 - 4-Limfoma me qeliza T periferike
 - 5-Limfoma hepatosplenike me qeliza T gama/delta
 - 6-Limfoma subkutane
 - 7-Limfoma angioimunoiblastike me qeliza T
 - 8-Limfoma ekstranodale me qeliza T/NK; tipi nazal
 - 9-Limfoma intestinale me qeliza T
 - 10-Leuçemia me qeliza T tek adultët
 - 11-Limfoma anaplastike me qeliza të mëdha/ tipi primar sistemik
 - 12-Limfoma anaplastike me qeliza të mëdha/ tipi primar kutan
 - 13-Leuçemia agresive me qeliza NK (165)

Shenjat klinike

Limfoma jo Hodgkin karakterizohet nga një variabilitet klinik i theksuar dhe diagnostikohet relativisht vonë. Shenja klinike kryesore është limfadenopatia e padhimbshme që shoqërohet me temperaturë, rënie në peshë, djersitje gjatë natës, prurit dhe hepatosplenomegali. Sindromi i venës kava mund të haset gjithashtu nga komprimimi i venës kava superior, si edhe shenja të tjera hematologjike nga prekja e organeve të veçanta. (166)

Diagnoza Diferenciale

Diagnoza diferenciale bëhet me mononukleozën infektive, me toksoplazmozën, me infeksionet nga citomegaloviruset, me leuçemitë dhe me sarkoidozën (167).

5.4 Metastazat në nyjet limfatike

Nyjet limfatike janë zakonisht stacioni i parë i metastazimit të neoplazive malinje epiteliiale, por në to mund të metastazojnë edhe sarkomat si edhe limfomat malinje. Metastazimi fillon nga nyja limfatike më e afërt e rajonit të lokalizimit të neoplazisë primare, por shpesh herë vërehen prekje të nyjave të largëta pa prekje të nyjave rajonale, si pasojë e variacioneve të ndryshme të rrugëve limfatike, anastomozave të shumta të tyre dhe raporteve të reja, që mund të lindin si rezultat i obliterimit të rrugëve limfatike nga shkaqe të ndryshme. Mekanizmi kryesor i realizimit të metastazës është ai i futjes së materialit neoplazik në rrugët limfatike në vendin e neoplazisë primare dhe transportimi i tij nga rrjedhja e limfës në nyjen limfatike më të afërt. Metastazimi mund të realizohet gjithashtu nëpërmjet implantimit të vazhdueshëm të materialit neoplazik në muret e enëve limfatike derisa të arrijë nyjen limfatike, duke realizuar të ashtuquajturin limfangit karcinomatоз. Limfangiti karcinomatоз konsiderohet si mekanizëm i parëndësishëm në

përhapjen e karcinomave sepse recidivat nëpërmjet tij ndodhin, ose në vendin e lokalizimit primar, ose në rajonin e nyjes limfatike të hequr. (168)

Materiali karcinomatöz i përbërë nga qeliza neoplazike pasi arrin nyjen limfatike nëpërmjet rrugëve limfatike implantohet aty duke dhënë metastazën. Implantimi dhe shpeshësia e realizimit të metastazës varen nga disa faktorë si natyra e neoplazisë primare, aftësia e rritjes invazive të saj dhe gjendja imunobiologjike e organizmit. Embolitë metastazike zakonisht shkojnë në sinuset limfatike periferike, ku mund të fagocitohen nga makrofagët mononuklearë, të shumëzohen ose të implantohen dhe të fillojnë rritjen progresive të tyre, ose mund të tejkalojnë nyjen pa u dëmtuar dhe me anë të enëve limfatike eferente të vendosen në një nyjë limfatike më të afërt. Emboli neoplazik gjithashtu mund të implantohet në afërsi të vendit të derdhjes së enës limfatike aferente dhe të japë një metastazë paranodale. Kur materiali neoplazik implantohet në një limfatike, në të realizohen ndryshime morfologjike të ndryshme, që varen nga tipi i karcinomës, koha e vendosjes, si edhe faktorët e imunitetit qelizor dhe humoral. Neoplazia primare ushtron ndikimin e saj të vazhdueshëm në nyjat limfatike, veçanërisht në ato rajonale. Këto ndryshime mund të jenë shkaktuar nga zhvillimi i metastazës, ose të jenë ndryshime sekondare reaktive. (169)

Makroskopikisht nyja limfatike e prekur nga metastaza mund të jetë e zmadhuar ose jo dhe me konsistencë të shtuar që është shumë orientuese për praninë e metastazës. Ekzaminimi mikroskopik është determinues për praninë e metastazës. Ekzaminimi duhet të fillojë me kqyrjen e sinuseve limfatikë periferikë sepse në to vendosen fillimisht metastazat dhe njëkohësisht me kqyrjen e kapsulës. Në prani të metastazave sinuset paraqiten të zgjeruara dhe përmbajnë qeliza karcinomatöze të izoluara ose të grumbulluara dhe makrofagë. Gjithashtu vihet re hiperplazi e theksuar e qelizave endoteliale dhe prania e plazmociteve. Karakteristikë kryesore e metastazave është prirja për të imituar strukturat e neoplazisë mëmë duke formuar acinuse, tubula ose glandula të tëra në rastin e karcinomave glandulare, ose masa kompakte në rastin e karcinomave spinocelulare. Në disa raste metastaza mund të zëvendësojë plotësisht nyjen limfatike duke përfshirë edhe kapsulën. (170)

Nyjet limfatike që drenojnë zonat e vendosjes së neoplazive primare pësojnë ndryshime reaktive të gradave të ndryshme. Këto ndryshime që njihen si ndryshime parametastatike, shpesh herë nuk ndryshojnë prej atyre të shkaktuara nga prania e një vatre inflamatore apo destruktive me natyrë tjetër. Ndryshimet më të shpeshta konsistojnë në hiperplazinë e nyjave që paraqiten të zmadhuara, me konsistencë të zakonshme, ngjyrë dhe seksion makroskopik pa ndryshime të veçanta. Në ekzaminimin mikroskopik vihen re fenomene të hiperplazisë limfocitare, që nuk dallohen nga hiperplazi të tilla të shkaktuara nga procese të tjera reaktivo-inflamatore. Gjithashtu vihet re proliferim difuz i elementëve limfoidë, që nuk çenojnë strukturën e zakonshme të nyjes si edhe hiperplazi e folikujve limfatikë me zmadhim të qendrave gjermative dhe formim folikujsh sekondarë në thellësi të nyjes. (171)

II. METODOLOGJIA

2.1 Qëllimi

Ky studim është ndërmarrë për vlerësimin e triazhimit të rasteve me adenopati periferike-sindrom limfomonocitar të paraqitur në Urgjencën e Sherbimit Infektiv QSUT “Nene Teresa”

2.2 Objektivat

Përshkrimi i profilit epidemiologjik dhe klinik të pacientëve me limfadenopati.

Vlerësimi i:

- Llojit të adenopatisë
- lokalizimit
- shenjave klinike dhe madhësisë së tyre sipas nozologjive

2.3 Materiali dhe metodat

Ky është një studim në prospektiv, që përfshin 132 pacientë të cilët u paraqitën në Urgjencën e Sherbimit Infektiv QSUT “Nene Teresa” me limfadenopati periferike-sindrom limfomonocitar gjatë periudhës kohore 2011 - 2015.

Janë mbledhur të dhënat epidemiologjike mbi:

- Moshën
- Gjininë
- Vendbanimin

Janë mbledhur të dhëna klinike mbi:

- Etiologjia e sëmundjes
- Statusi i sëmundjes: akut/kronik
- Lloji dhe shpeshtësia e shenjave dhe simptomave
- Tipi i adenopatisë
- Karakteristikat e adenopatisë
- Madhësia e limfonodujve sipas regjionit
- Gjetjet në imazheri-skaner
- Vlerat e limfocitozës sipas diagnozës

- Rezultati i mielogramës-imunofenotipizimi
- Shpërndarja e imunofenotipit sipas diagnozës
- Vlerat mesatare të markuesve tumorale

Nga të dhënat e përftuara u studiuan korrelacionet më sinjifikante në mbështetje të diagnozës etiologjike.

2.4 Metodologjia e analizës statistikore

Për analizimin e të dhënave u përdor programi statistikor *STATA 13.0*

Variablat kategorike u paraqitën sipas frekuencës absolute dhe relative të tyre të shprehur në përqindje dhe u përdor testi statistikor i *Hi-katrorit* (χ^2) dhe testi ekzakt i *Fisherit* për krahasimin e tyre.

Të dhënat e vazhduara janë paraqitur me mesataren (M) dhe deviacionin standard (SD).

Është përdorur *testi i studentit t* dhe ANOVA për krahasimin e mesatares së variableve të vazhduar.

Sinjifikanca statistikore është përcaktuar për $p \leq 0.05$.

Testet statistikore janë të dyanshme.

Janë përdorur tabela dhe grafike për vizualizimin e të dhënave.

III REZULTATE

Tabela 3. 1 Karakteristikat sociodemografike të pacientëve.

Variablat	N	%	P
Gjinia			
Femra	16	35.60%	0.07
Meshkuj	29	64.40%	
Mosha, M (SD)	36.2 (16.2) [14-66]		
Grupmosha			
≤20	10	22.20%	0.5
21-30	8	17.80%	
31-40	10	22.20%	
41-50	8	17.80%	
51-60	5	11.10%	
>60	4	8.90%	

Rrethi	N	%
Berat	2	3.5
Dibër	2	3.5
Durrës	6	10.5
Elbasan	2	3.5
Fier	9	15.8
Gjirokastrë	2	3.5
Kavajë	2	3.5
Korcë	2	3.5
Has	1	1.8
Kukës	5	8.8
Lezhë	2	3.5
Lushnje	4	7.0
Mirditë	1	1.8
Pukë	1	1.8
Sarandë	1	1.8
Shkodër	3	5.3
Skrapar	1	1.8
Tiranë	7	12.3
Vlorë	4	7.0
Total	57	100.0%

Tabela 3. 2 Tipi i adenopatisë. Total

Adenopatia	Bilaterale	Unilaterale	Total
Adenopati cervicale			
Adenopati aksilare			
Adenopati abdominale			
Adenopati femoro-inguinale			

Hematologji

Adenopatia	Bilaterale n (%)	Unilaterale n (%)	Total
Adenopati cervicale	35 (81.4)	8 (18.6)	43
Adenopati aksilare	32 (86.5)	5 (13.5)	37
Adenopati abdominale	6 (100.0)	0	6
Adenopati femoro-inguinale	17 (85.0)	3 (15.0)	20

Infektive

Adenopatia	Bilaterale	Unilaterale	Total
Adenopati cervicale	27 (77.1)	8 (22.9)	35
Adenopati aksilare	34 (89.5)	4 (10.5)	38
Adenopati abdominale	6 (100.0)	0	6
Adenopati femoro-inguinale	8 (80.0)	2 (20.0)	10

Adenopati

N

%

Cervicale/subklavikulare/aksilare

7

23.3

Aksilare

23

76.7

Në shumicën e pacienteve 23 (77%) adenopatia ishte vetëm aksilare ndërsa në 7 (23%) prej tyre ishte e kombinuar cervicale/subklavikulare/aksilare, ($p < 0.01$).

Vetëm në 1 (3.3%) paciente adenopatia ishte bilaterale ndërsa në pacientet e tjera ishte unilaterale, ($p < 0.01$).

Tabela 3. 3 Shperndarja e pacienteve sipas nozologjive.

Nozologjitë	N	%
Hematologjike	57	43.2%
Infektive	45	34.1%
Onkologjike	30	22.7%
Total	132	100.0%

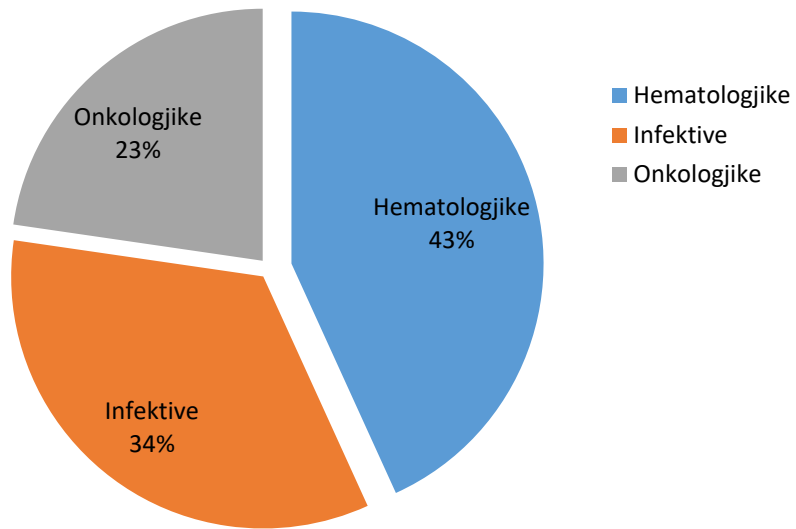


Figura 3. 1 Shpërndarja e pacientëve sipas nozologjive.

Në total në studim morën pjesë 132 pacientë me moshë mesatare 50.7 (± 18.6) vjeç me rang 14 vjeç deri në 87 vjeç. 50% e pacientëve janë meshkuj dhe 50% janë femra.

57 (43.2%) e pacientëve janë me nozologji hematologjike, 45 (34.1%) me nozologji infektive dhe 30 (22.7%) pacientë me nozologji onkologjike, ($p=0.01$).

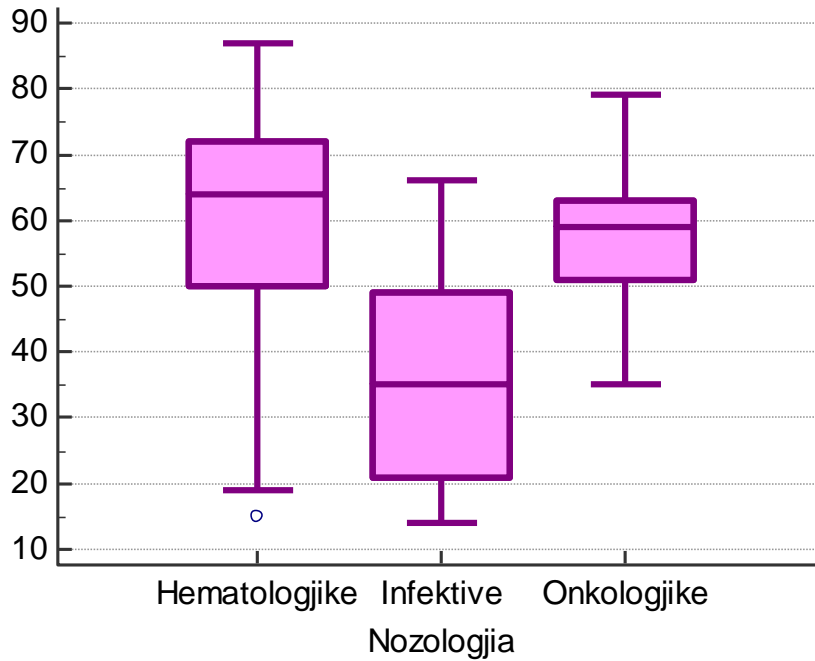


Figura 3. 2 Krahasimi i moshës mesatare të pacientëve sipas nozologjive.

Mosha mesatare e pacientëve hematologjikë është ($M=59.1 \pm 18.6$) vjeç, mosha mesatare e pacientëve me nozologji infektive është ($M=36.2 \pm 16.2$) vjeç, dhe mosha mesatare e pacientëve onkologjikë është ($M=+56.7 \pm 16.2$) vjeç, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre, (ANOVA $p < 0.01$).

❖ **ANALIZA E PACIENTËVE ME SËMUNDJE HEMATOLOGJIKE.**

Tabela 3. 4 Karakteristikat sociodemografike dhe klinike të pacientëve.

Variablat	N	%	P
Gjinia			
Femra	20	35.1	0.03
Meshkuj	37	64.9	
Mosha, M (SD) [rangu]	59.1 (16.8)	[15-87]	
Grupmosha			
<20	2	3.5	<0.01
21-30	5	8.8	
31-40	0	0	
41-50	8	14.0	
51-60	8	14.0	
>60	34	59.6	
Diagnoza			
LAL	4	7.0	<0.01
LAM	10	17.5	
LH	3	5.3	
LLC	28	49.1	
LMNH	12	21.1	

Në studim morën pjesë 57 pacientë me patologji hematologjike.

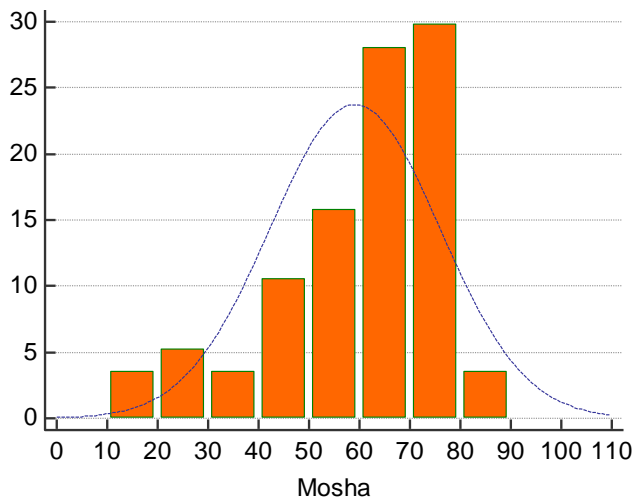


Figura 3. 3 Histogrami i moshës së pacientëve.

Mosha mesatare e rasteve të marra në studim është 59.1 ± 16.8 vjeç. Mosha nuk i nënshtrohet shpërndarjes normale.

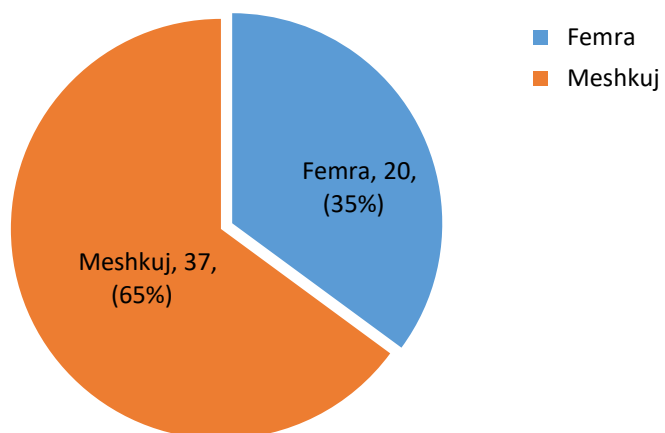


Figura 3. 4 Shpërndarja e rasteve sipas gjinisë.

37(64.9%) pacientë ishin meshkuj dhe 20 (35.1%) femra, me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ($p=0.03$).

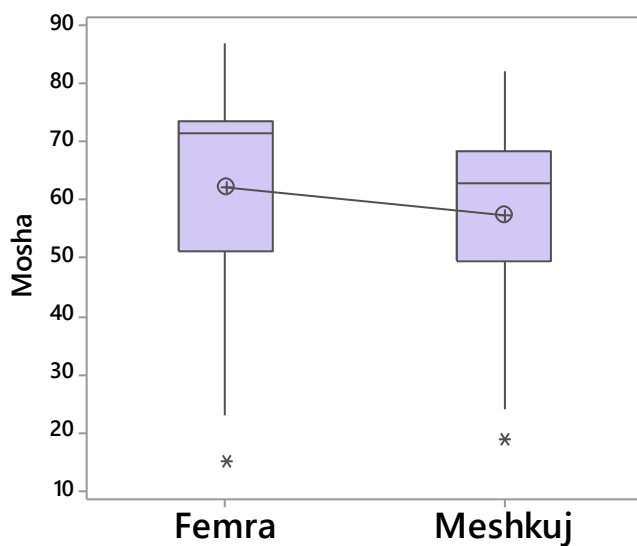


Figura 3.5 Krahasimi i moshës së pacientëve sipas gjinisë.

Mosha mesatare e femrave është 62.1 ± 18.6 vjeç, ndërsa mosha mesatare e meshkujve është 57.5 ± 15.8 vjeç, pa ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ($t=0.9$ $p=0.3$).

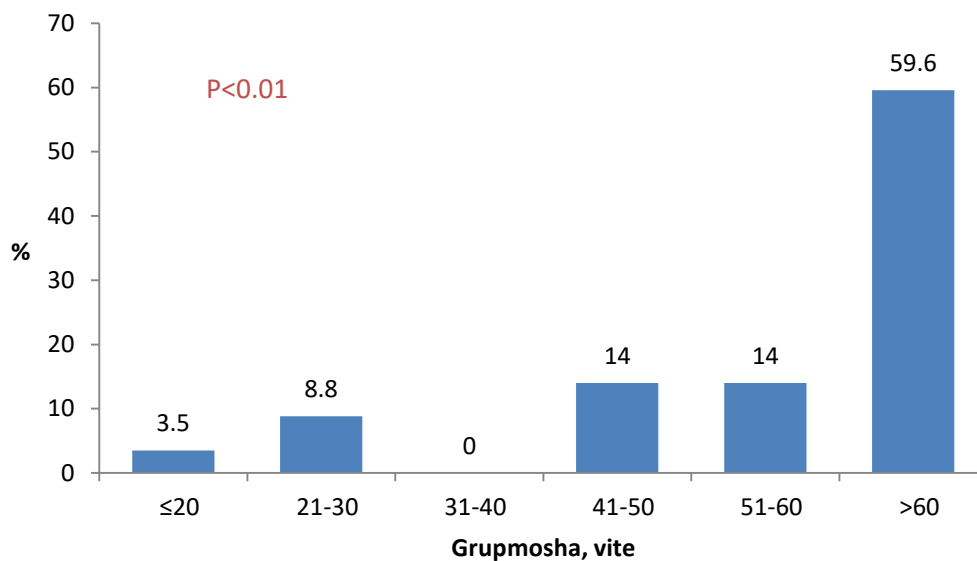


Figura 3.6 Shpërndarja e rasteve sipas grupmoshës.

Në studim vërehet mbizotërim i grupmoshës mbi >60 vjeç me 34 (59.6%), raste me ndryshim statistikisht të rëndësishëm me grupmoshat e tjera ($p<0.01$).

Në moshën ≤ 20 vjeç janë 2 (3.5%) raste, në grupmoshën 21-30 vjeç 5 (8.8%) raste dhe në grupmoshën 31-40 vjeç nuk ka raste, dhe në grupmoshat 41-50 vjeç dhe 51-60 vjeç janë përkatësisht nga 8 (14%) pacientë.

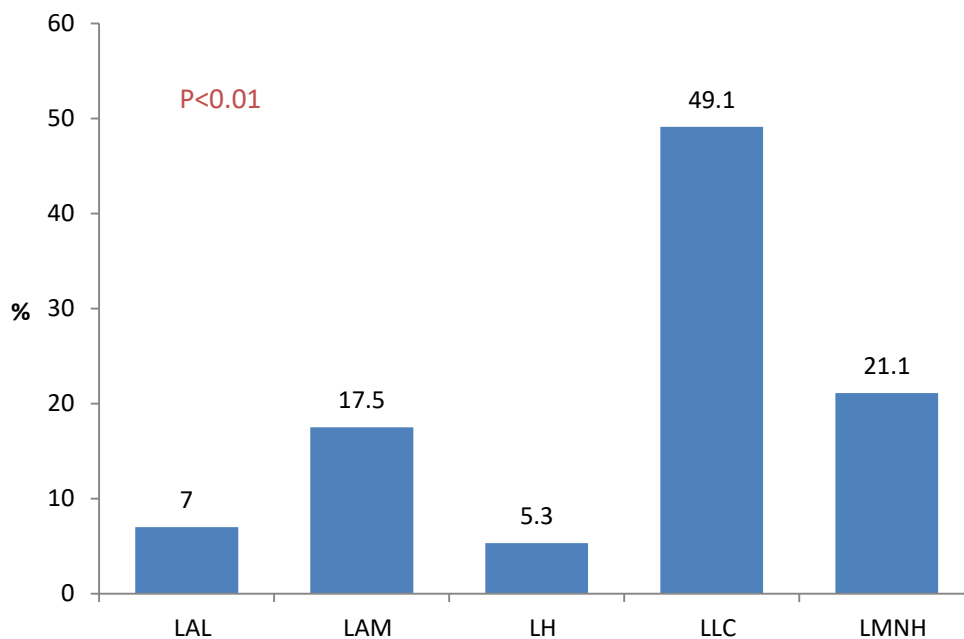


Figura 3.7 Shpërndarja e rasteve sipas diagnozës.

Në studim mbizotëron diagnoza e LLC në 49.1% pacientë, me ndryshim sinjifikant me diagnozat e tjera ($p < 0.01$), ndjekur nga LMNH (21.1%), LAM (17.5%) LAL (7%) dhe LH (5.3%).

Tabela 3. 5 Shpërndarja e rasteve sipas diagnozës dhe gjinisë.

Diagnoza	Gjinia		Total
	Femra n (%)	Meshkuj n (%)	
LAL	1 (5.0)	3 (8.1)	4
LAM	6 (30.0)	4 (10.8)	10
LH	1 (5.0)	2 (5.4)	3
LLC	9 (45.5)	19 (51.4)	28
LMNH	3 (15.0)	9 (24.3)	12
Total	20	37	57

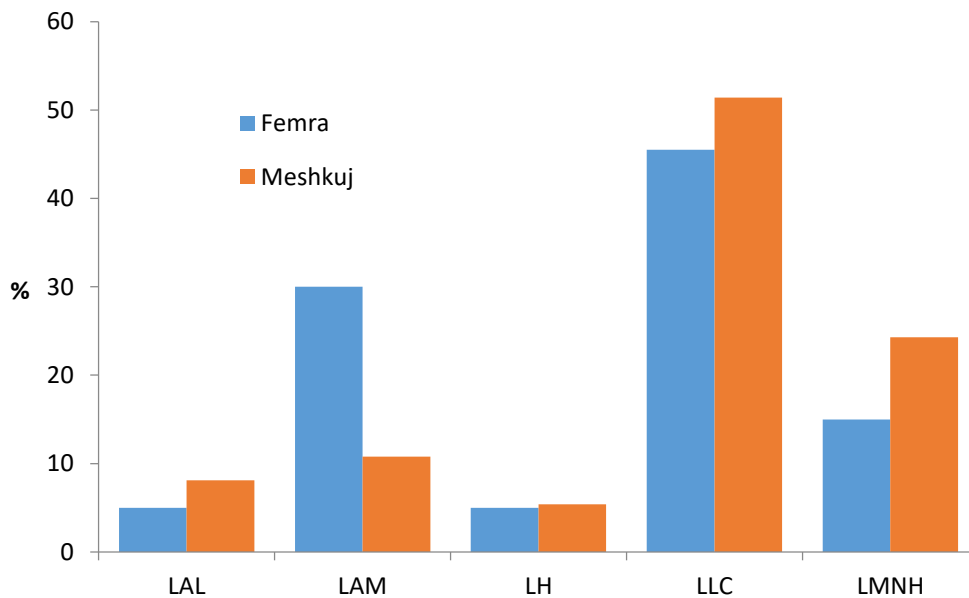


Figura 3. 8 Shpërndarja e rasteve sipas diagnozës dhe gjinisë.

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant në shpërndarjen e diagnozës sipas gjinisë ($p = 0.4$).

Tabela 3. 6 Shpërndarja e pacientëve sipas vendbanimit.

Rrethi	N	%
Berat	2	3.5
Dibër	2	3.5
Durrës	6	10.5
Elbasan	2	3.5
Fier	9	15.8
Gjirokastrë	2	3.5
Kavajë	2	3.5
Korcë	2	3.5
Has	1	1.8
Kukës	5	8.8
Lezhë	2	3.5
Lushnje	4	7.0
Mirditë	1	1.8
Pukë	1	1.8
Sarandë	1	1.8
Shkodër	3	5.3
Skrapar	1	1.8
Tiranë	7	12.3
Vlorë	4	7.0
Total	57	100.0%

Mbizotërojnë pacientët nga rrethet e mëdha të vendit: Fier (15.8%), Tiranë (12.3%) dhe Durrës (10.5%).

Tabela 3. 7 Moshë mesatare e pacientëve sipas diagnozës.

Factor	n	Mean	SD	Different (P<0.05) from factor nr
(1) LAL	4	37.50	22.92	(2)(4)
(2) LAM	10	67.40	9.78	(1)(3)
(3) LH	3	28.33	15.94	(2)(4)(5)
(4) LLC	28	62.32	13.50	(1)(3)
(5) LMNH	12	59.58	14.32	(3)

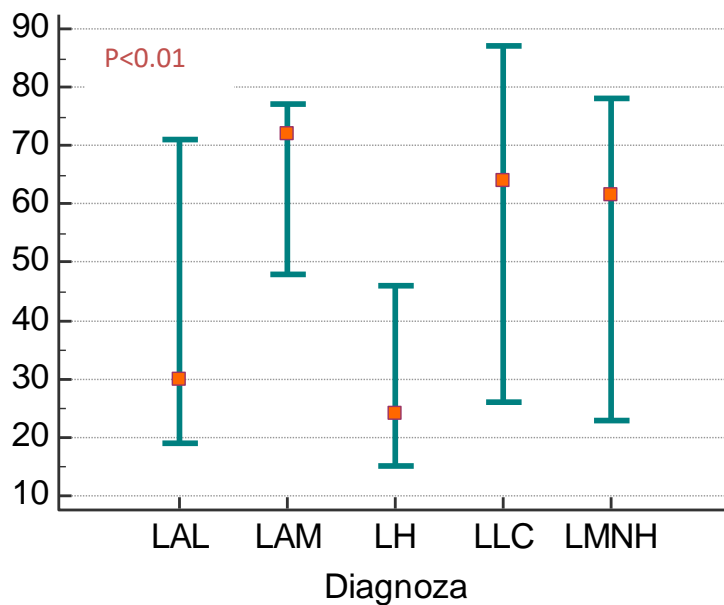


Figura 3. 9 Krahasimi i moshës mesatare të pacientëve sipas diagnozës.

Pacientët me LAM ($M=67.4\pm 9.8$) vjeç dhe LLC ($M=62.3\pm 13.5$) kanë moshë mesatare më të lartë me ndryshim sinjifikant me pacientët me diagnozat e tjera (ANOVA $p<0.01$).

Tabela 3. 8 Lloji dhe shpeshtësia e shenjave dhe simptomave.

Shenjat dhe simptomat	N	%
Lodhje/Dobësi	57	100.0
Djersitje	57	100.0
Rënie në peshë	57	100.0
Anoreksi	57	100.0
Mioatralgji	24	42.1
Cefale/Marrje mendsh	15	26.3
Fenomene hemoragjike	12	21.1
Adenopati cervicale	43	75.4
Adenopati aksilare	37	64.9
Adenopati femoro-inguinale	20	35.1
Adenopati abdominale	6	10.5
Hepatomegali	25	43.9
Splenomegali	24	42.1

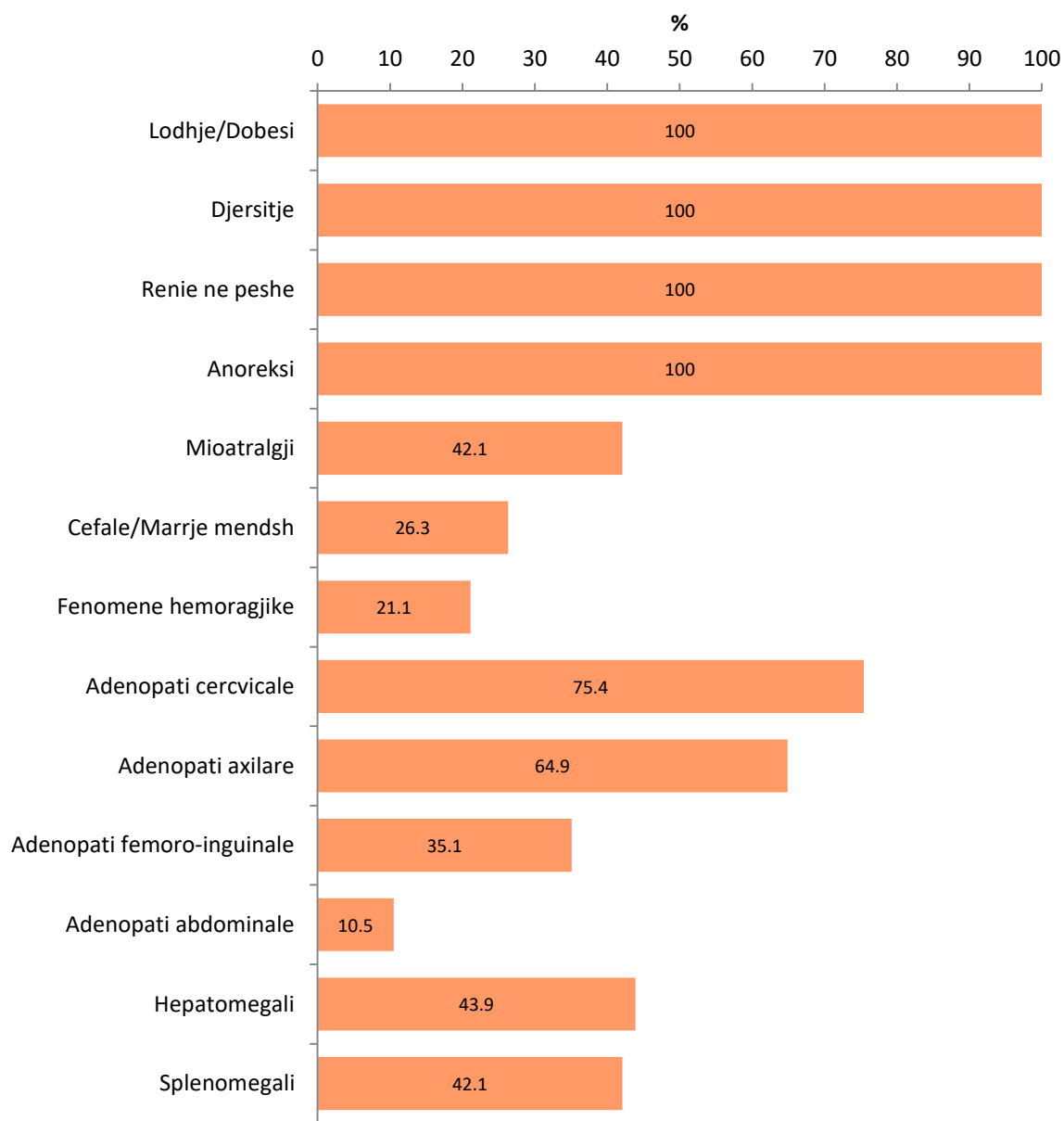


Figura 3. 10 Lloji dhe shpeshtësia e shenjave dhe simptomave.

Nga shenjat dhe simptomat mbizotërojnë:

- Lodhje/dobësi (100.0%), djersitje (100.0%), rënie në peshë (100.0%), anoreksi (100.0%), ndjekur nga mioatralgji (42.1%), cefale/marrje mendsh (26.3%), fenomene hemoragjike (21.1%).

- Në lidhje me adenopatinë, mbizotëron: adenopatia cervicale (75.4%) dhe adenopatia axilare (64.9%), ndjekur nga adenopatia femoro-inguinale (35.1%), dhe adenopatia abdominale (10.5%).

- Hepatomegalia u gjet në (43.9%) pacientë ndërsa splenomegalia në (42.1%) pacientë.

Zmadhimi mesatar i heparit ishte ($M=3.1\pm 0.98$) cm ndërsa i shpretkës ($M=2.77\pm 0.80$) cm.

Tabela 3. 9 Tipi i adenopatisë.

Adenopatia	Bilaterale n (%)	Unilaterale n (%)	Total
Adenopati cervicale	35 (81.4)	8 (18.6)	43
Adenopati aksilare	32 (86.5)	5 (13.5)	37
Adenopati abdominale	6 (100.0)	0	6
Adenopati femoro-inguinale	17 (85.0)	3 (15.0)	20

Shumica e adenopative janë bilaterale, përkatesisht ndaj totalit të adenopative sipas regjionit:

Adenopati cervicale (81.4%)

Adenopati aksilare (86.5%)

Adenopati abdominal (100.0%)

Adenopati femoro-inguinale (85.0%)

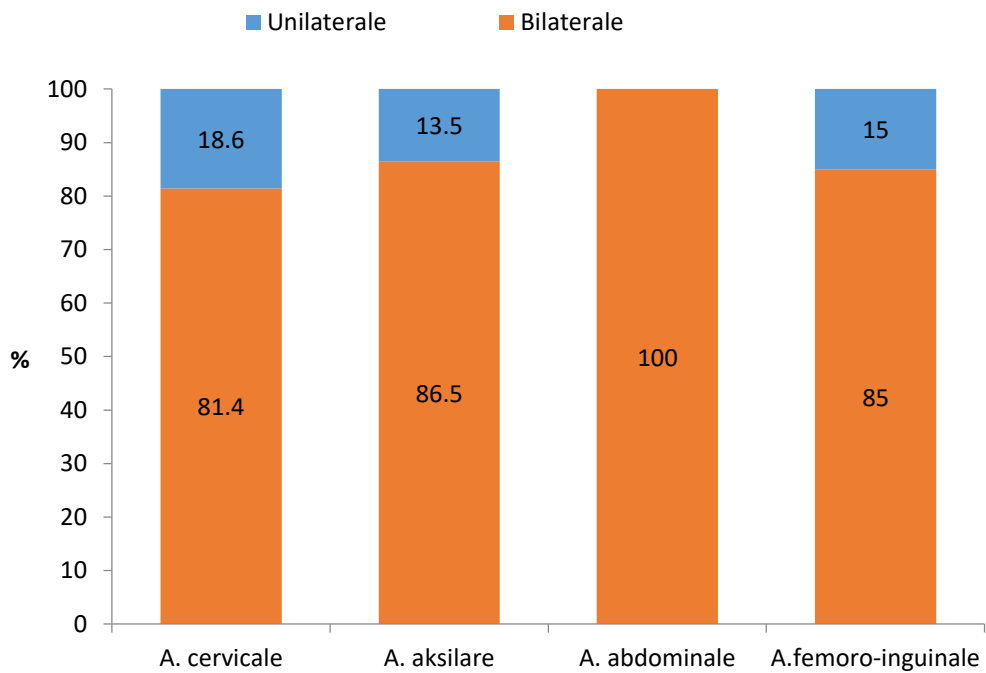


Figura 3. 11 Tipi i adenopatisë.

Tabela 3. 10 Karakteristikat e adenopatisë.

Variablat	N	%	P
Konsistenca			
E butë	49	86.0	<0.01
E fortë	8	14.0	
Lëvizshmëria			
Po	57	100.0	
Dolente			
Jo	56	98.2	<0.01
Po	1	1.8	

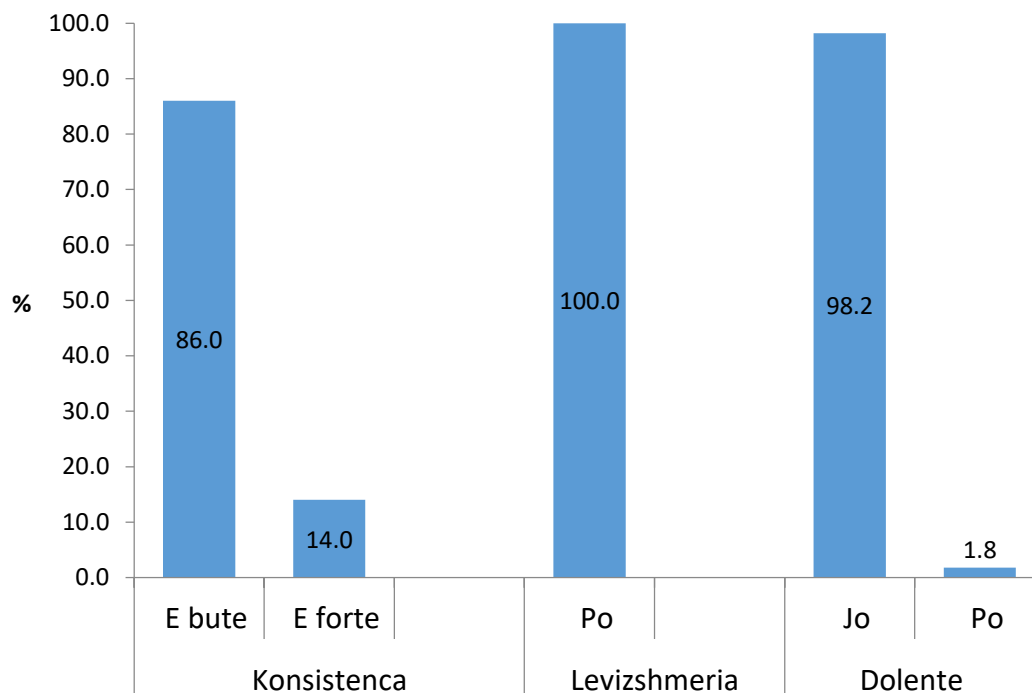


Figura 3. 12 Karakteristikat e limfonodujve.

Konsistenca e limfonodujve ishte e butë në 86% të rasteve dhe e fortë në 14% të rasteve, të gjithë limfonodujt (100%) ishin të lëvizshëm dhe shumica e tyre (98.2%) nuk ishin dolente.

Tabela 3. 11 Madhësia e limfonodulave sipas regjionit.

Lokalizimi	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
A. cervicale	2.15	0.67	1	1.5	2.5	2.5	3.5
A. aksilare	2.53	0.53	1.5	2.2	2.5	2.85	4.2
A. abdominale	3.55	0.71	2.5	2.87	3.65	4.12	4.5
A. f_inguinale	2.77	0.72	1.5	2	3	3.5	3.5

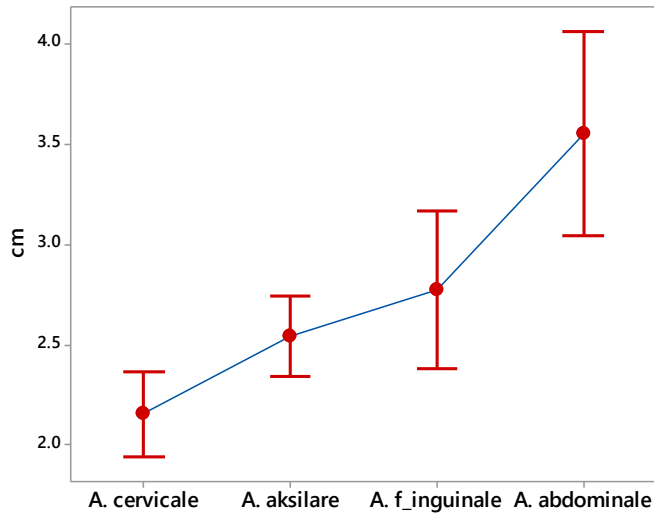


Figura 3. 13 Madhësia e limfonodujve sipas regjionit.

Limfonodujt abdominalë janë më të mëdhenj ($M=3.55\pm 0.71$) cm krahasuar me limfonodujt e regjioneve të tjera, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre, ($p<0.01$).

Tabela 3. 12 Gjetjet ne imazheri-skaner.

Adenopatia	N	%
Paketë limfonodujsh para trakeale	11	19.3
Paketë limfonodujsh subkarinale	10	17.5
Adenopati latero-cervicale dexter	8	14.0
Adenopati mediastinale	13	22.8
Adenopati paraaortale	3	5.3
Adenopati pulmonare	3	5.3
Adenopati axillare	3	5.3
Adenopati mandibulare	3	5.3
Adenopati iliake	3	5.3

Në gjetjet imazherike në skaner mbizotërojnë:

- Adenopati mediastinale (22.8%)
- Paketë limfonodujsh para trakeale (19.3%)
- Paketë limfonodujsh subkarinale (17.5%)
- Adenopati latero-cervicale dexter (14%)
- Ndjekur nga: adenopati paraaortale (5.3%), adenopati pulmonare (5.3%), adenopati aksilare (5.3%), adenopati mandibulare (5.3%) dhe adenopati iliake (5.3%).

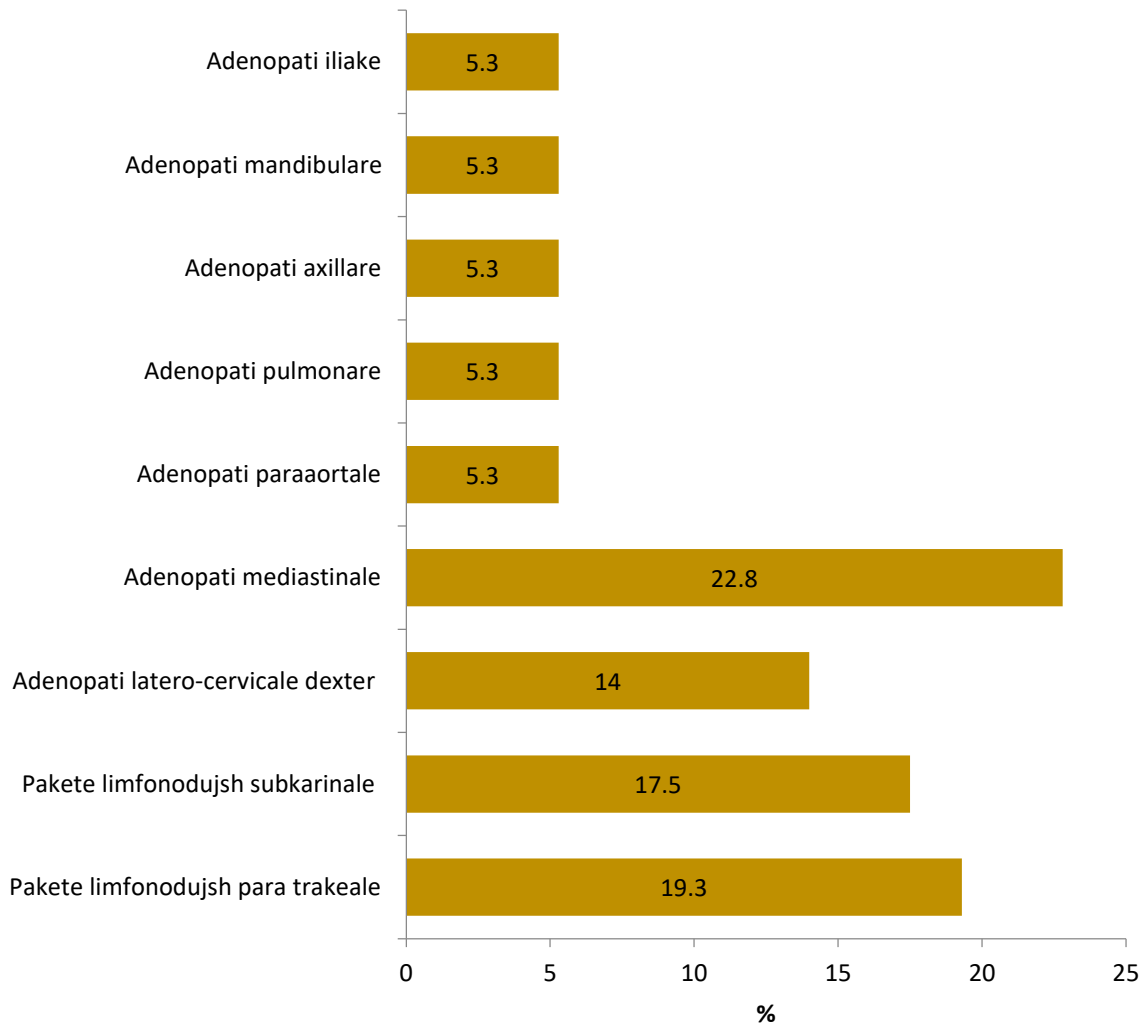


Figura 3. 14 Gjetjet në imazheri-skaner.

Madhësia mesatare e limfonodujve është 1.7 cm dhe varion nga 0.5 cm deri në 5 cm. Vlera mesatare e limfocitozës që rezulton nga mielograma është ($M=60.7 \pm 21.2$) që varion nga 6% deri në 96%.

Tabela 3. 13 Vlerat e limfocitozës sipas diagnozës.

Diagnoza	M	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
LAL	49.3	38.2	6	6	64	78	78
LAM	56.6	15.98	20	49.75	58	67.75	79
LH	13.07	7.09	6.7	6.7	11.8	20.7	20.7
LLC	68.46	15.38	22	57	72	79.35	96
LMNH	60.94	19.28	16	49	64	76.5	84.9

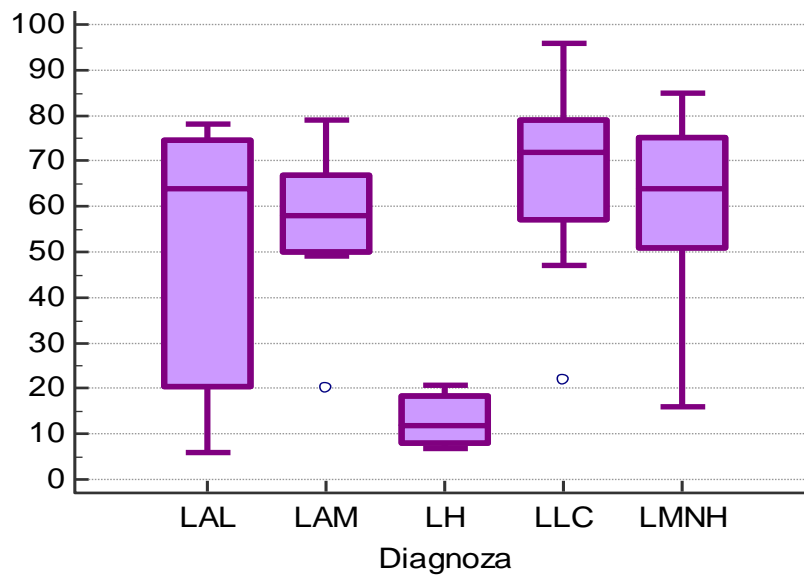


Figura 3. 15 Vlerat e limfocitozës sipas diagnozës.

Vlerat e limfocitozës janë më të larta në LLC (M=68.5±15.3) me ndryshim sinjifikant krahasuar me nozologjitë e tjera, (p<0.01).

Tabela 3. 14 Rezultati i mielogramës- imunofenotipizimi.

Mielograma	N	%
CD15, CD20, CD19	1	1.8
CD15, CD30	1	1.8
CD15, CD30, CD3, CD5	3	5.3
CD15, CD30, CD5, CD45	1	1.8
CD19, CD20	6	10.5
CD19, CD20, CD5	4	7.0
CD19, CD5, CD23	3	5.3
CD20, CD5, CD23, KI67 (90%)	1	1.8
CD20, CD15	1	1.8
CD20, CD19	5	8.8
CD20, CD19, CD5	7	12.3
CD20, CD5	3	5.3
CD3, CD20, CD45, CD79, KI67(80%)	1	1.8
CD45, CD2	1	1.8
CD45, CD19, CD5, CD23	2	3.5
CD45, CD2, CD3, CD4	1	1.8
CD45, CD20, CD19	4	7.0
CD5, CD19, CD23	1	1.8
CD5, CD19, CD20	4	7.0
CD5, CD20	3	5.3
CD5, CD20, CD19, CD23	2	3.5
CD5, CD45, CD20	1	1.8
CD8, CD56	1	1.8
Total	57	100.0%

Në analizën e mielogramës mbizotëron imunofenotipi CD20, CD19, CD5 në 12.3% të rasteve ndjekur nga imunofenotipi CD19,CD20 në 10.5% të rasteve, me ndryshim sinjifikant me kategoritë e tjera të imunofenotipit, ($p < 0.01$).

Tabela 3. 15 Shpërndarja e imunofenotipit sipas diagnozës.

Imunofenotipi	Diagnoza				
	LAL	LAM	LH	LLC	LMNH
CD15, CD20,CD19	0	0	0	1	0
CD15, CD30	0	0	0	1	0
CD15, CD30,CD3,CD5	0	0	0	0	3
CD15, CD30,CD5,CD45	0	0	0	1	0
CD19, CD20	0	3	0	2	1
CD19, CD20,CD5	0	1	0	1	2
CD19, CD5,CD23	0	0	1	2	0
CD20, CD5, CD23,KI67 (90%)	0	0	0	1	0
CD20, CD15	0	0	0	1	0
CD20, CD19	0	1	1	3	0
CD20, CD19,CD5	1	1	1	2	2
CD20, CD5	0	0	0	2	1
CD3,CD20,CD45,CD79, KI67(80%)	0	1	0	0	0
CD45, CD2	1	0	0	0	0
CD45, CD19, CD5, CD23	0	1	0	1	0
CD45, CD2, CD3, CD4	1	0	0	0	0
CD45, CD20, CD19	0	1	0	1	2
CD5, CD19, CD23	0	0	0	1	0
CD5, CD19, CD20	0	0	0	4	0
CD5, CD20	1	0	0	2	0
CD5, CD20, CD19, CD23	0	0	0	1	1
CD5, CD45, CD20	0	1	0	0	0
CD8, CD56	0	0	0	1	0
	4 (7.0%)	10 (17.5%)	3 (5.3%)	28 (49.1%)	12 (21.1%)

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant në shpërndarjen e imunofenotipit sipas diagnozës (p=0.4).

Tabela 3. 16 Statistika e përmbledhur e variablave hemato-biokimikë.

Variablat	M	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
PLT	162.8	89	21	93	145	215	420
RBC	3.529	0.939	1.64	2.84	3.49	4.235	5.75
WBC	22.34	43.57	0.8	3.3	6	17.85	283.8
HB	9.585	2.858	2.1	7.4	9.6	11.55	17
HCT	30.83	7.84	15.3	25.1	29.7	36.95	45.2
GLC	99.86	37.27	54	78.5	91	109.5	258
AZOT	31.11	12.98	17	23.5	28	33	90
KREAT	1.0423	0.3808	0.6	0.8	1	1.2	2.5
AST	26.98	13.52	10	20	25	33	108
ALT	20.4	8.73	6	15	20	23	55
ALP	236	950	65	82	98	127	7277
LDH	424.4	109.4	163	329.5	427	498	707
B. Totale	0.918	0.982	0.3	0.55	0.7	1.1	7.8
Proteina totale	6.463	0.793	4.9	6.05	6.3	7	8.6
Albumina	3.0614	0.4275	2.1	2.8	3.1	3.35	4.1
NA	2453	17484	132	135	138	140	132138
K	4.0544	0.6785	3.1	3.6	3.9	4.45	6
Cl	102.49	3.44	88	101	103	105	110

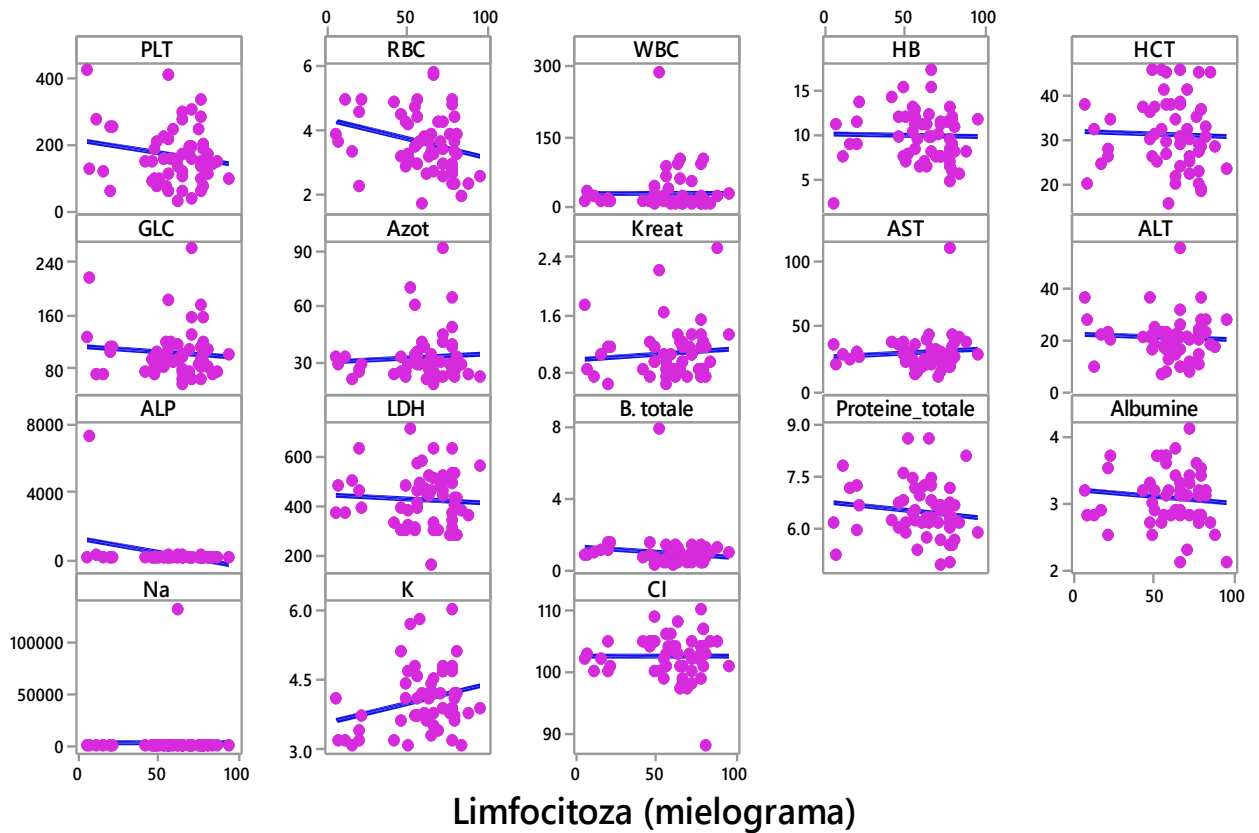


Figura 3. 16 Korrelacioni i limfocitozës me parametrat hematobiokimike.

Në studim u gjet korrelacion pozitiv sinjifikant i limfocitozës me K^+ ($r=0.26$ $p=0.05$), ndërsa u gjet korrelacion sinjifikant negativ me ALP ($r=-0.35$ $p<0.01$) dhe RBC ($r=-0.27$, $p=0.04$).

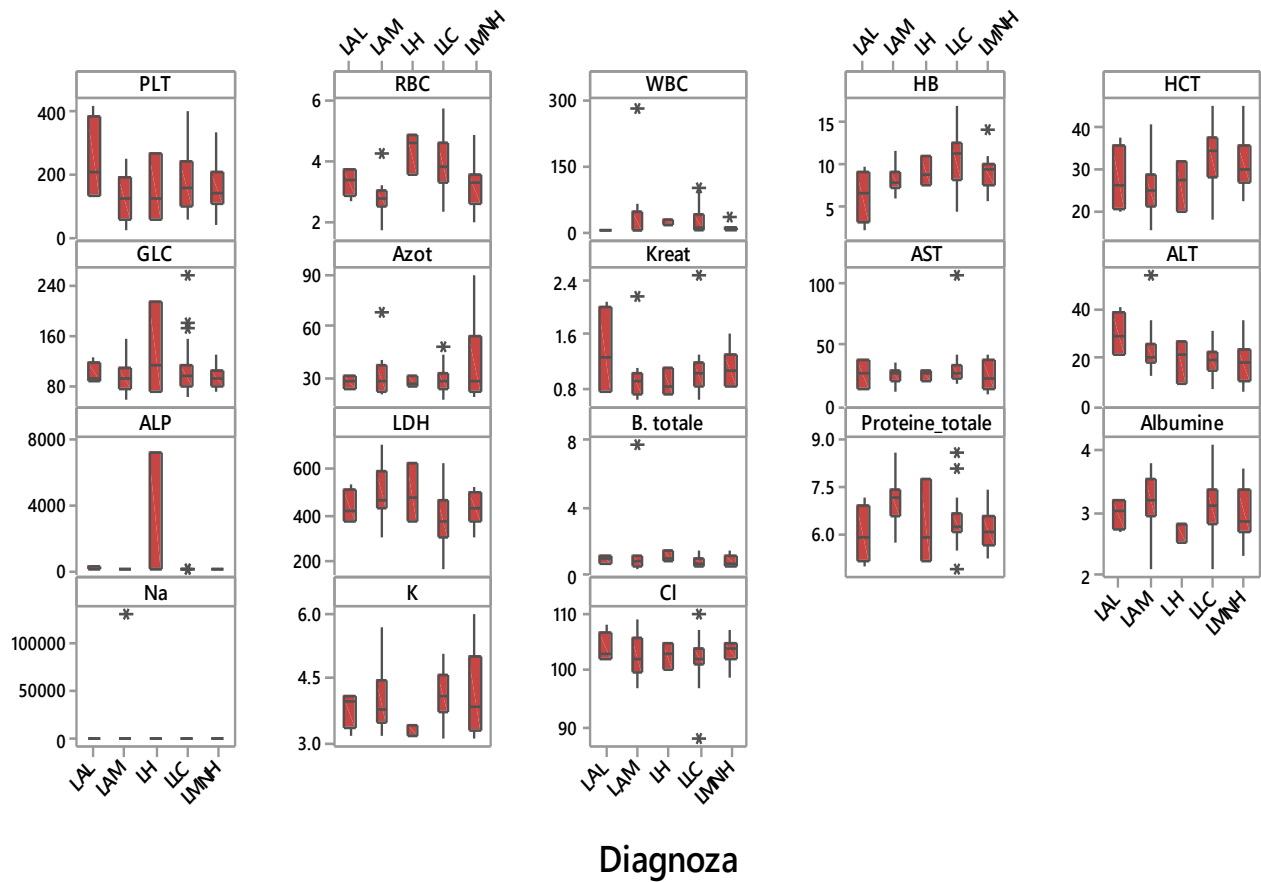


Figura 3.17 Vlerat e parametrave biokimike sipas diagnozës.

Nga krahasimi i vlerave të parametrave biokimike sipas diagnozës ndryshim sinjifikant u gjet për vlerat e:

- RBC të cilat janë më të ulta (1.7×10^6) mm³ në LAM, (p=0.02).
- Hb e cila është më e ulët (6.2mg/dl) në LAL (p<0.01).
- ALP e cila është më e lartë në LH, (p<0.01).

❖ ANALIZA E PACIENTËVE ME SËMUNDJE INFEKTIVE

Tabela 3. 17 Karakteristikat sociodemografike të pacientëve.

Variablat	N	%	P
Gjinia			
Femra	16	35.60%	0.07
Meshkuj	29	64.40%	
Mosha, M (SD)	36.2 (16.2) [14-66]		
Grupmosha			
≤20	10	22.20%	0.5
21-30	8	17.80%	
31-40	10	22.20%	
41-50	8	17.80%	
51-60	5	11.10%	
>60	4	8.90%	

Tabela 3. 18 Shpërndarja e pacientëve sipas vendbanimit.

Vendbanimi	N	%
Berat	3	6.7%
Bilisht	1	2.2%
Durrës	2	4.4%
Elbasan	3	6.7%
Fier	3	6.7%
Fushë-Krujë	1	2.2%
Gjirokastër	1	2.2%
Kavajë	2	4.4%
Korçë	1	2.2%
Kukës	3	6.7%
Lezhë	2	4.4%
Pezë	1	2.2%
Sarandë	3	6.7%
Shkodër	1	2.2%
Tiranë	15	33.3%
Ura Vajgurore	1	2.2%
Vlorë	2	4.4%

Tabela 3. 19 Shpërndarja e pacientëve sipas diagnozës.

Diagnoza	N	%
AIDS, ST-B2	2	4.4%
AIDS, ST-C3	3	6.6%
Retrovirozë	16	35.6%
Bartonellosis limfoglandulare	1	2.2%
Brucelozë	6	13.3%
Leishmania viscerale	1	2.2%
Mononukleozë	12	26.7%
Toxoplazmozë	4	8.9%
Total	45	100.0%

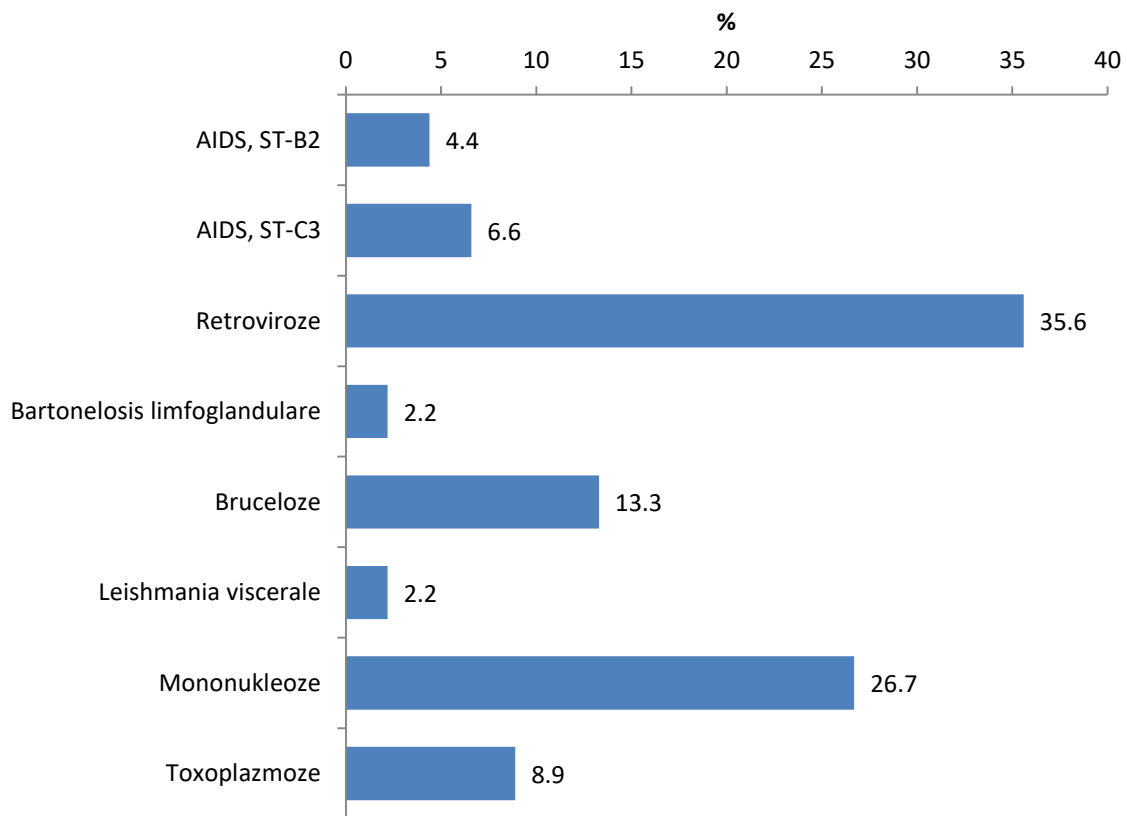


Figura 3. 18 Shpërndarja e pacientëve sipas diagnozës.

Mbizotëron diagnoza e retrovirozës në 16 (35.6%) pacientë, ndjekur nga mononukleoza në 12 (26.7%) pacientë dhe bruceloza në 6 (13.3%) pacientë, ($p < 0.01$).

Tabela 3. 20 Rezultati i konfirmimit laboratorik.

Diagnoza	Pozitive	Negative	Total
AIDS, ST-B2	2		2
AIDS, ST-C3	3		3
Retrovirozë	16		16
Bartonellosis limfoglandulare		1	1
Brucelozë	6		6
Leishmania viscerale	0	1	1
Mononukleozë	12		12
Toxoplazmozë	1	3	4

Shumica e nozologjive janë të konfirmuara me ekzaminimet laboratorike.

Tabela 3. 21 Shenjat dhe simptomat.

Variablat	N	%
Temperaturë	42	93.3
Lodhje/dobësi	45	100.0
Kollë	24	53.3
Djersitje	37	82.2
Miartralgi	42	93.3
Rënie në peshë	33	73.3
Dhimbje fyti	16	35.6
Cefale	34	75.6
Nause/të vjella	13	28.9
Elementë kutane	10	22.2
Adenopati cervicale	35	77.8
Adenopati aksilare	38	84.4
Adenopati abdominale	6	13.3
Adenopati femoro-inguinale	10	22.2

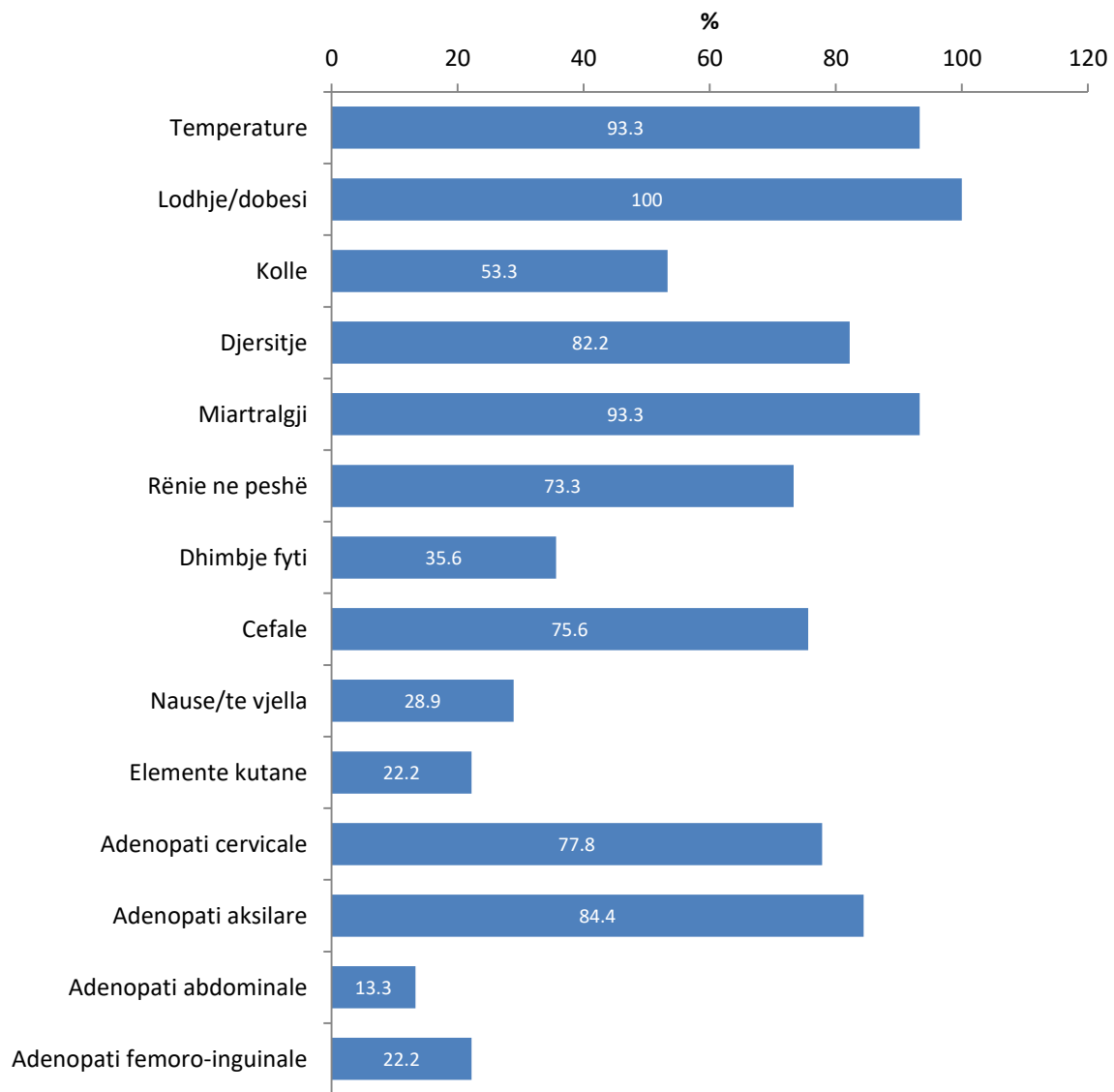


Figura 3. 19 Shenjat dhe simptomat.

Nga shenjat dhe simptomat mbizotëron:

Lodhje/dobësi (100%), temperaturë (93.3%), mioartralgi (93.3%), rënie në peshë (73.3%), djersitje (82.2%), cefale (75.6%), kollë (53.3%), dhimbje fyti (35.6%), nause/të vjella (28.9%), elementë kutanë (22.2%).

Adenopatia cervikale u gjet në 77.8% pacientë, adenopatia aksilare në 84.4% pacientë, adenopatia abdominale në 13.% pacientë dhe adenopatia femoro-inguinale në 22.2% pacientë.

Tabela 3. 22 Tipi i adenopatisë.

Adenopatia	Bilaterale	Unilaterale	Total
Adenopati cervicale	27 (77.1)	8 (22.9)	35
Adenopati aksilare	34 (89.5)	4 (10.5)	38
Adenopati abdominale	6 (100.0)	0	6
Adenopati femoro-inguinale	8 (80.0)	2 (20.0)	10

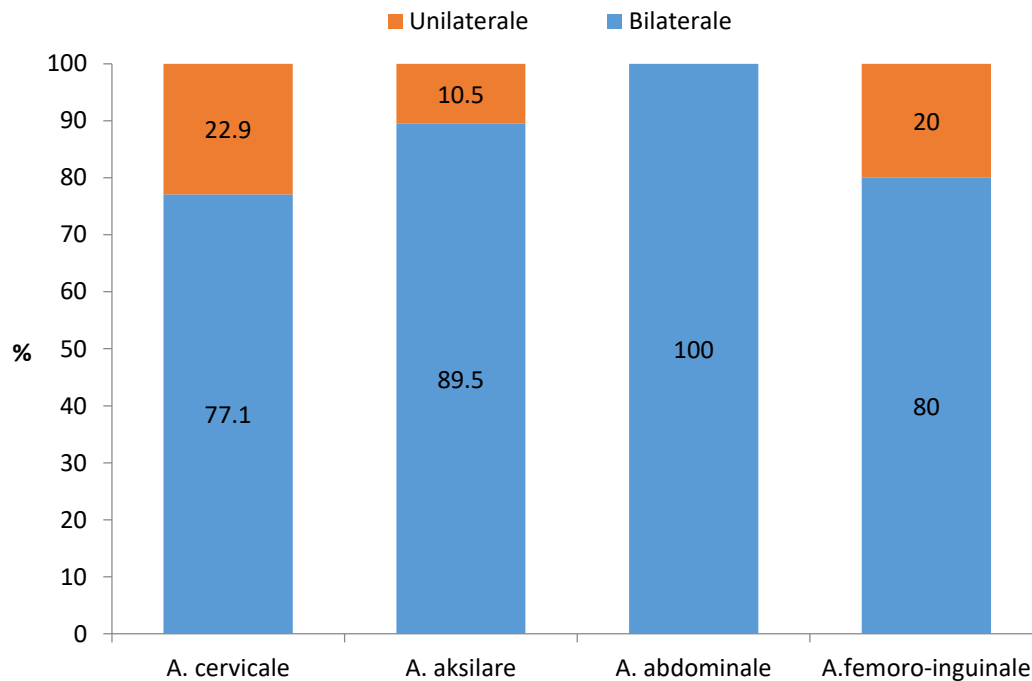


Figura 3. 20 Tipi i adenopatisë.

Shumica e adenopative janë bilaterale, përkatësisht ndaj totalit të adenopative sipas regjionit:

Adenopati cervicale (77.1%)

Adenopati aksilare (89.5%)

Adenopati abdominal (100.0%)

Adenopati femoro-inguinale (80.0%)

Tabela 3. 23 Karakteristikat e limfonodujve.

Variablat	N	%
Konsistenca –e butë	45	100
Levizshmeria-JO	44	97.8
Dolente- PO	45	100

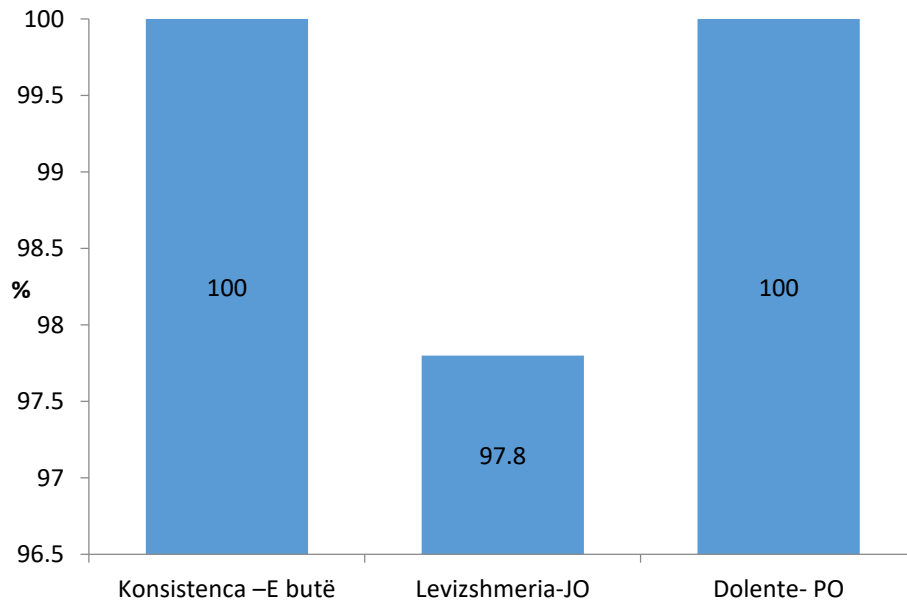


Figura 3. 21 Karakteristikat e limfonodujve.

Konsistenca e limfonodujve ishte e butë në 100% të rasteve, pothuajse të gjithë limfonodujt (97.8%) ishin të pa-levizshëm dhe të gjithë (100%) ishin dolentë.

Tabela 3. 24 Zmadhimi mesatar i heparit dhe lienit.

Variable	M	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Hepatomegali	3.84	0.88	2.5	3	4	4.62	5
Splenomegali	4.0	1.01	2	3	4	5	5.5

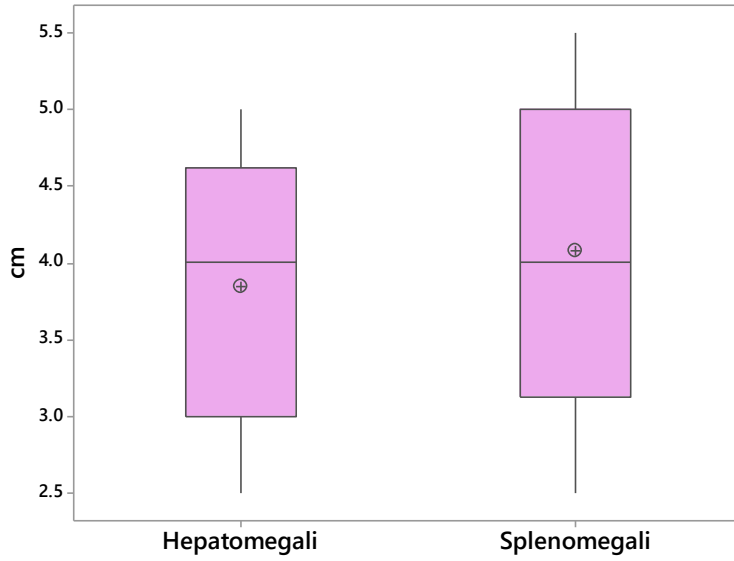


Figura 3. 22 Madhësia e heparit dhe shpretkës.

Zmadhimi mesatar i heparit ishte ($M=3.84\pm 0.88$) cm ndërsa i lienit ishte ($M=4.0\pm 1.01$) cm, pa ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre ($p=0.6$).

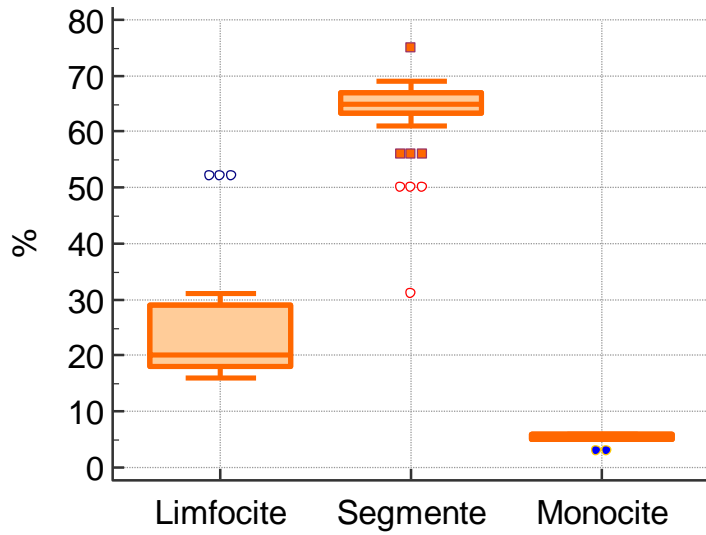


Figura 3. 23 Formula leukocitare.

❖ ANALIZA E PACIENTËVE ONKOLOGJIKË.

Në studim u përfshinë 30 paciente me Ca të gjirit me moshë mesatare 56.6 (± 11.2) vjeç me rang 35 vjeç deri në 79 vjeç.

Tabela 3. 25 Shpërndarja e rasteve sipas grupmoshës.

Grupmosha	N	%
31-40	4	13.3%
41-50	3	10.0%
51-60	9	30.0%
61-70	12	40.0%
>70	2	6.7%
Total	30	100.0%

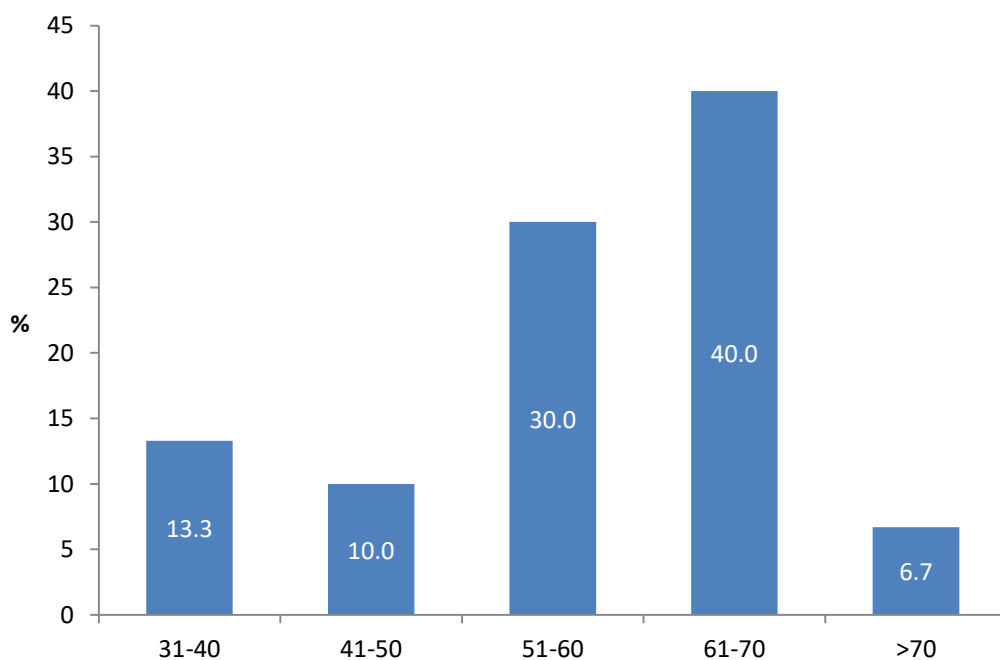


Figura 3. 24 Shpërndarja e rasteve sipas grupmoshës.

Mbizotërojnë pacientet e grupmoshës 61-70 vjeç me 12 (40%) të totalit të rasteve.

Tabela 3. 26 Shpërndarja e rasteve sipas vendbanimit.

Vendbanimi	N	%
Berat	1	3.3%
Elbasan	1	3.3%
Fier	4	13.3%
Gjirokastrë	1	3.3%
Korçë	5	16.7%
Krujë	2	6.7%
Kukës	1	3.3%
Lezhë	2	6.7%
Lushnje	2	6.7%
Mallakastër	1	3.3%
Peshkopi	1	3.3%
Pogradec	2	6.7%
Shkodër	1	3.3%
Skrapar	1	3.3%
Tepelenë	1	3.3%
Tiranë	3	10.0%
Vlorë	1	3.3%
Total	30	100.0%

Mbizotërojnë rastet nga rrethet e mëdha të vendit: Korçë (16.7%), Fier (13.3%) dhe Tiranë (10%).

Tabela 3. 27 Shpërndarja e rasteve sipas diagnozës.

Diagnoza	N	%
CA duktale bilaterale	1	3.3
CA duktale dexter	3	10.0
CA duktale sinister	23	76.7
CA papilare dexter	2	6.7
CA papilare sinister	1	3.3
Total	30	100.0

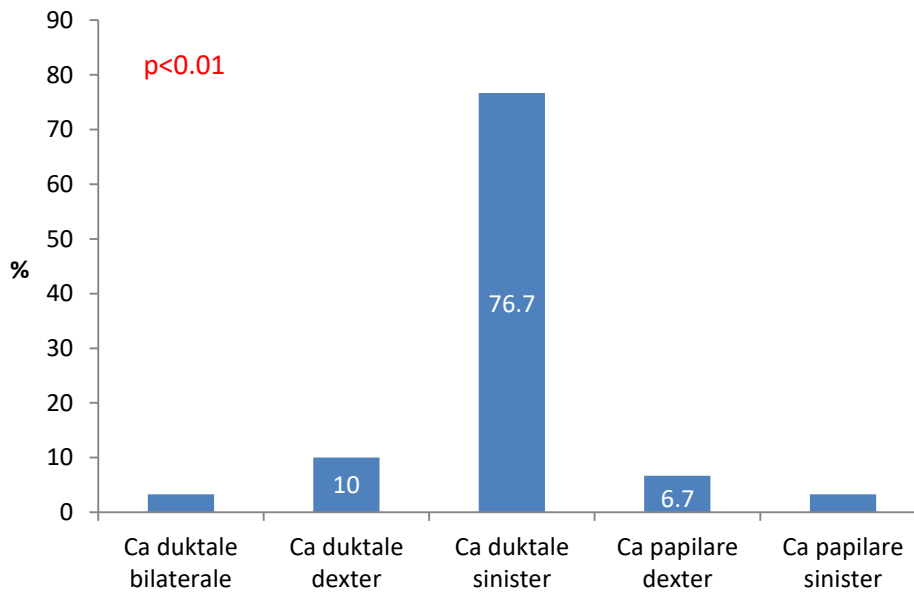


Figura 3. 25 Shpërndarja e rasteve sipas diagnozës.

Mbizotëron diagnoza CA duktale sinister në shumicën e pacienteve (76.7%) me ndryshim sinjifikant me diagnozat e tjera ($p<0.01$).

Tabela 3. 28 Shpërndarja e pacienteve sipas stadifikimit.

Stadi	N	%
T1N1M0	4	13.3
T1N2M0	2	6.7
T1N3M0	1	3.3
T2N1M0	11	36.7
T2N2M0	6	20.0
T2N11M0	1	3.3
T2N18M0	1	3.3
T3N3M0	1	3.3
T4N1M0	1	3.3
T4N2M0	1	3.3
T4N18M1	1	3.3
Total	30	100

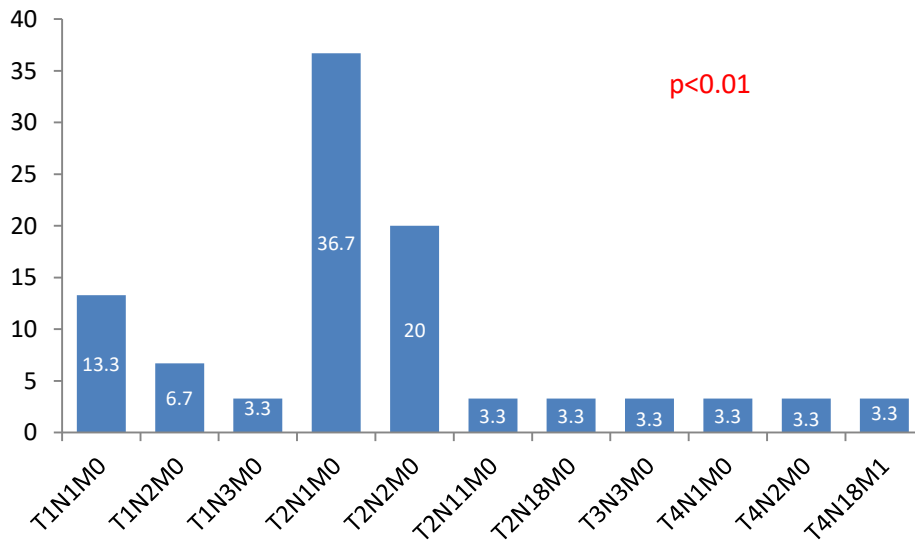
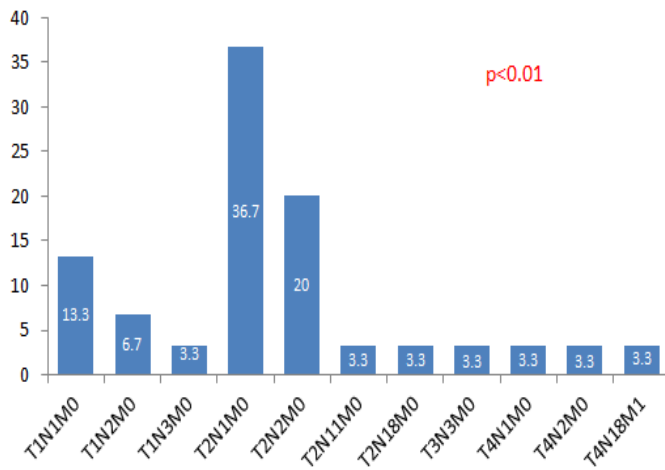


Figura 3. 26 Shpërndarja e pacienteve sipas stadifikimit.

Mbizotërojnë pacientet e stadi T2N1M0 në 36.7% të rasteve, ndjekur nga stadi T2N2M0 në 20% të rasteve.



Mosha mesatare e menarkës është 13.1 (± 0.84) vjeç që varion nga 12 vjeç deri në 15 vjeç.

Tabela 3. 29 Shpërndarja e pacienteve sipas numrit të lindjeve.

Nr i lindjeve	N	%
0	1	3.3
1	4	13.3
2	15	50.0
3	9	30.0
4	1	3.3
Total	30	100.0

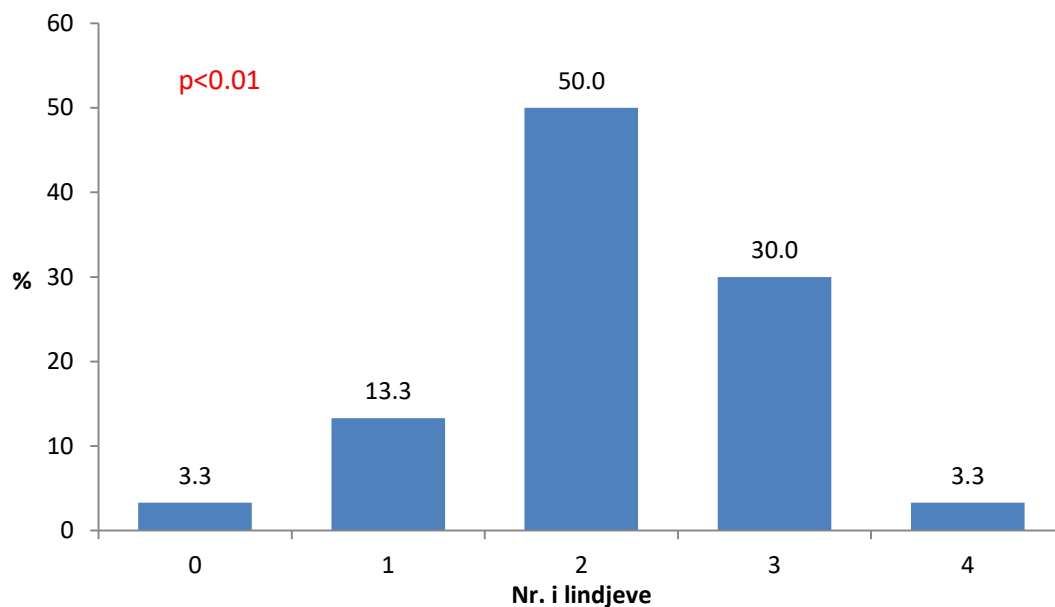


Figura 3. 27 Shpërndarja e pacienteve sipas numrit të lindjeve.

Shumica e pacienteve kanë patur dy lindje (50%), ndjekur nga pacientet me tre lindje (30%), ($p < 0.01$).

Tabela 3. 30 Shpërndarja e pacienteve sipas numrit të aborteve.

Nr. Aborteve	N	%
0	24	80.0
1	4	13.3
2	1	3.3
3	1	3.3
Total	30	100.0

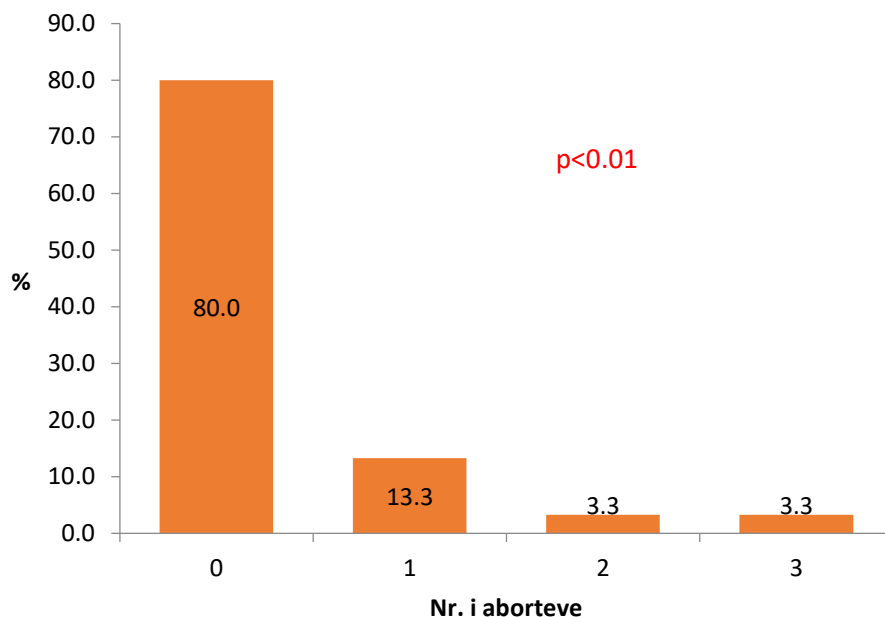


Figura 3. 28 Shpërndarja e pacienteve sipas numrit të aborteve.

Shumica e pacienteve nuk kanë kryer abort (80%), ndërsa 4 paciente ose 13.3% e tyre kanë kryer 1 abort, dhe përkatësisht nga një paciente kanë kryer 2 dhe 3 aborte, ($p<0.01$).

Tabela 3. 31 Shpërndarja e pacienteve sipas ushqyerjes me gji.

Ushqyerje me gji	N	%
JO	1	3.3%
PO	29	96.7%
Total	30	100.0%

Pothuajse të gjitha pacientet (96.7%) kanë ushqyer foshnjat me gji vetëm 1 (3.3%) paciente nuk ka ushqyer me gji. Në lidhje me shenjat dhe simptomat të gjitha pacientet (100%) kishin një masë të prekshme në gji.

Tabela 3. 32 Regjioni i adenopatisë.

Adenopati	N	%
Cervicale/subklavikulare/aksilare	7	23.3
Aksilare	23	76.7

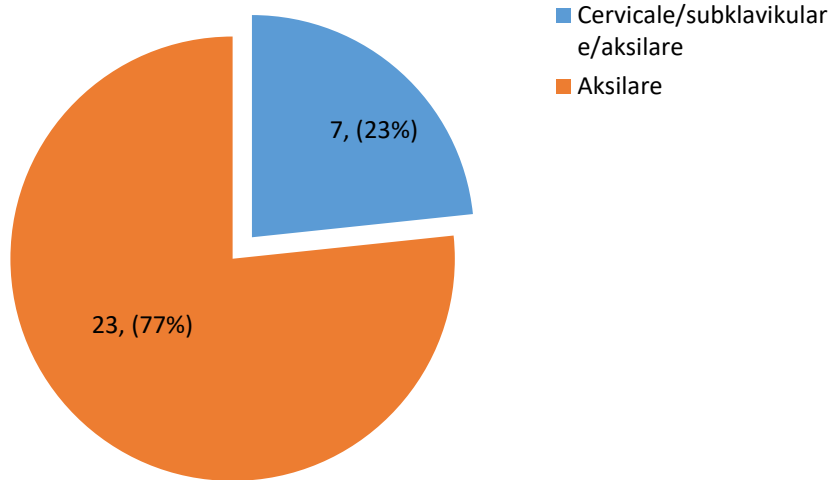


Figura 3. 29 Regjioni i adenopatisë

Në shumicën e pacienteve 23 (77%) adenopatia ishte vetëm aksilare ndërsa në 7 (23%) prej tyre ishte e kombinuar cervicale/subklavikulare/aksilare, ($p < 0.01$).

Vetëm në 1 (3.3%) paciente adenopatia ishte bilaterale ndërsa në pacientet e tjera ishte unilaterale, ($p < 0.01$).

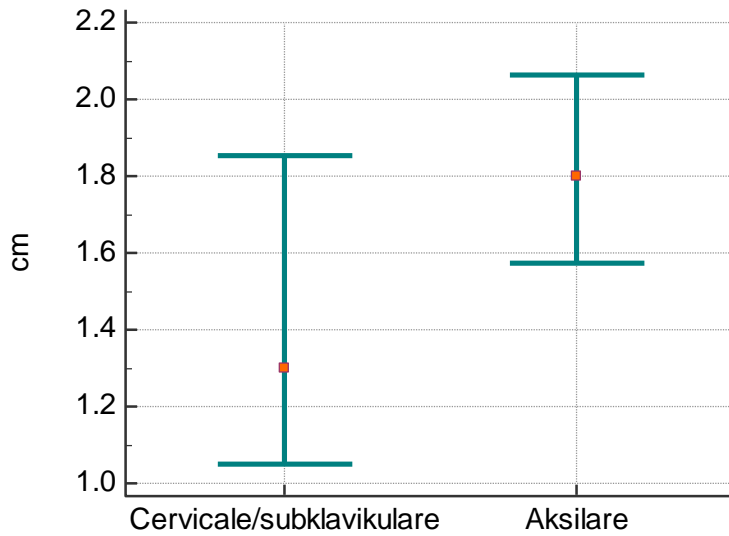


Figura 3. 30 Madhësia e limfonodujve.

Madhësia mesatare e limfonodujve cervicale/subklavikulare është 1.37 (0.39) cm ndërsa e limfonodujve aksilare është 1.9 (0.78) cm, pa ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre ($p=0.08$).

Nga ekzaminimi i biopsisë për të gjithë pacientet (100%) rezultoi: celularitet i shtuar, atipizëm i natyrës malinje.

Tabela 3. 33 Vlerat mesatare të markuesve tumorale.

Markuesit	M	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
CEA	9.47	6.96	0.85	2.36	7.96	16.94	22.3
CA15_3	28.51	20.5	13.78	14.23	15.36	37.24	75.2

Vlerat mesatare të markuesve tumorale rezultuan më të larta se vlerat normale.

IV DISKUTIM

Nyjet limfatike janë regjionale, dhe secili grup i tyre korrespondon me një regjion të caktuar të trupit dhe pasqyron anomalitë në atë regjion.

Meqenëse limfadenopatia mund të shoqërohet me një spektër të gjerë të çrregullimeve që përfshijnë probleme mjekësore relativisht beninje, deri në sëmundje kërcënuese për jetën, si proceset malinje, zbulimi i adenopatisë paraqet një gjetje të rëndësishme fizike që kërkon një vlerësim sistematik. Ky studim u krye për vlerësimin e aspekteve epidemiologjike dhe klinike të patologjive të nyjeve limfatike.

Limfadenopatia mund të shkaktohet nga një sëmundje infektive, malinje ose një sëmundje autoimune. Shkaqet më të shpeshta të adenopative përfshijnë: infeksione të ndryshme dhe çrregullime të sistemit imunitar të tilla si lupus, artriti reumatoid, disa lloje të sëmundjeve hematologjike si leucemia, limfoma Hodgkin, limfoma jo-Hodgkin dhe kanceri i gjirit.

Në Shtetet e Bashkuara të Amerikës, infeksionet e zakonshme virale dhe bakteriale janë kryesisht shkak më i zakonshëm i adenopatisë. Mononukleoza infektive dhe citomegalovirusi (CMV) janë etiologji të rëndësishme, por adenopatia zakonisht shkaktohet nga infeksione të zakonshme virale të traktit të sipërm të frymëmarrjes. Limfadeniti i lokalizuar, shpesh shkaktohet nga stafilokokët dhe streptokokët beta hemolitikë.

Infeksione të tjera, të tilla si virusi i HIV-it, sëmundjet malinje dhe sëmundjet autoimune, janë shkaqe më pak të zakonshme të adenopatisë.

Në rang ndërkombëtar infeksionet si tuberkulozi, ethja tifoide, leishmaniasis, trypanosomiasis, schistosomiasis, filariasis dhe infeksionet kërpudhore janë shkaqe të zakonshme të limfadenopatisë në vendet në zhvillim. Infeksionet HIV duhet të konsiderohen në zonat me incidencë të lartë.

Në total në këtë studim morën pjesë 132 pacientë me moshë mesatare 50.7 (± 18.6) vjeç me rang 14 vjeç deri në 87 vjeç. 50% e pacientëve janë meshkuj dhe 50% janë femra.

57 (43.2%) e pacientëve janë me nozologji hematologjike, 45 (34.1%) me nozologji infektive dhe 30 (22.7%) pacientë me nozologji onkologjike, ($p=0.01$).

Mosha mesatare e pacientëve hematologjikë është ($M=59.1 \pm 18.6$) vjeç, mosha mesatare e pacientëve me nozologji infektive është ($M=36.2 \pm 16.2$) vjeç, dhe mosha mesatare e pacientëve onkologjikë është ($M=56.7 \pm 16.2$) vjeç, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre.

Sëmundjet infektive prekin të gjitha grupmoshat si ato pediatrike 0-14 vjeç ashtu edhe grupmoshat e rritura. Ndërsa sëmundjet onkologjike dhe hematologjike prekin kryesisht grupmoshat mbi 50 vjeç, ashtu siç është evidentuar edhe në këtë studim.

❖ Analiza e pacientëve me sëmundje hematologjike

Në studim morën pjesë 57 pacientë me patologji hematologjike.

Mosha mesatare e rasteve të marra në studim është 59.1 ± 16.8 vjeç. Mosha nuk i nënshtrohet shpërndarjes normale.

Sëmundjet hematologjike mbizotërojnë tek pacientët meshkuj. 64.9% pacientë ishin meshkuj dhe 35.1% femra, me ndryshim statistikor të rëndësishëm ndërmjet tyre. Raporti meshkuj/femra në studim është 1:1.9. Meshkujt janë prekur në një moshë më të hershme krahasuar me femrat.

Mosha mesatare e femrave është 62.1 ± 18.6 vjeç, ndërsa mosha mesatare e meshkujve është 57.5 ± 15.8 vjeç, pa ndryshim statistikor të rëndësishëm ndërmjet tyre.

Në studim vërehet mbizotërim i grupmoshës mbi >60 vjeç me 59.6%, raste me ndryshim statistikor të rëndësishëm me grupmoshat e tjera. Në moshën ≤ 20 vjeç janë 23.5% raste, në grupmoshën 21-30 vjeç 8.8% raste dhe në grupmoshën 31-40 vjeç nuk ka raste, dhe në grupmoshat 41-50 vjeç dhe 51-60 vjeç janë përkatësisht nga 14% pacientë.

Në studim mbizotëron diagnoza e LLC në 49.1% pacientë, ndjekur nga LMNH (21.1%), LAM (17.5%), LAL (7%) dhe LH (5.3%).

Të dy gjinitë janë prekur pothuajse nga të njejtat diagnoza. Nuk u gjet ndryshim sinjifikant në shpërndarjen e diagnozës sipas gjinisë.

Mbizotërojnë pacientët nga rrethet e mëdha të vendit: Fier (15.8%), Tiranë (12.3%) dhe Durrës (10.5%).

Pacientët me LAM ($M=67.4 \pm 9.8$) vjeç dhe LLC ($M=62.3 \pm 13.5$) kanë moshë mesatare më të lartë me ndryshim sinjifikant me pacientët me diagnozat e tjera.

Nga shenjat dhe simptomat mbizotërojnë:

- Lodhje/dobësi (100.0%), djersitje (100.0%), rënie në peshë (100.0%), anoreksi (100.0%), ndjekur nga mioatralgji (42.1%), cefale/marrje mendsh (26.3%), fenomene hemoragjike (21.1%).

- Në lidhje me adenopatinë, mbizotëron: adenopati cervicale (75.4%) dhe adenopati aksilare (64.9%), ndjekur nga adenopati femoro-inguinale (35.1%), dhe adenopati abdominale (10.5%).

- Hepatomegalia u gjet në (43.9%) pacientë ndërsa splenomegalia në (42.1%) pacientë.

Zmadhimi mesatar i heparit ishte ($M=3.1\pm 0.98$) cm ndërsa i shpretkës ($M=2.77\pm 0.80$) cm.

Shumica e adenopative janë bilaterale, përkatësisht ndaj totalit të adenopative sipas regjionit: adenopati cervicale (81.4%), adenopati aksilare (86.5%), adenopati abdominale (100.0%), adenopati femoro-inguinale (85.0%).

Konsistenca e limfonodujve ishte e butë në 86% të rasteve dhe e fortë në 14% të rasteve, të gjithë limfonodujt (100%) ishin të lëvizshëm dhe shumica e tyre (98.2%) nuk ishin dolentë.

Limfonodujt abdominalë janë më të mëdhenj ($M=3.55\pm 0.71$ cm) krahasuar me limfonodujt e regjioneve të tjera.

Në gjetjet imazherike në skaner mbizotërojnë: adenopati mediastinale (22.8%), paketë limfonodujsh para trakealë (19.3%), paketë limfonodujsh subkarinalë (17.5%), adenopati latero-cervicale dexter (14%), ndjekur nga: adenopati paraaortale (5.3%), adenopati pulmonare (5.3%), adenopati aksilare (5.3%), adenopati mandibulare (5.3%), adenopati iliake (5.3%).

Madhësia mesatare e limfonodujve është 1.7 cm dhe varion nga 0.5 cm deri në 5 cm.

Vlera mesatare e limfocitozës që rezulton nga mielograma është ($M=60.7 \pm 21.2$) që varion nga 6% deri në 96%.

Vlerat e limfocitozës janë më të larta në LLC ($M=68.5\pm 15.3$) me ndryshim sinjifikant krahasuar me nozologjitë e tjera.

Në analizën e mielogramës mbizotëron imunofenotipi CD20,CD19,CD5 në 12.3% të rasteve ndjekur nga imunofenotipi CD19,CD20 në 10.5% të rasteve, me ndryshim sinjifikant me kategoritë e tjera të imunofenotipit.

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant në shpërndarjen e imunofenotipit sipas diagnozës.

Në studim u gjet korrelacion pozitiv sinjifikant i limfocitozës me K+, ndërsa u gjet korrelacion sinjifikant negativ me ALP dhe RBC.

Nga krahasimi i vlerave të parametrave biokimike sipas diagnozës ndryshim sinjifikant u gjet për vlerat e:

- RBC të cilat janë më të ulta (1.7×10^6) mm^3 në LAM
- Hb e cila është më e ulët (6.2mg/dl) në LAL ($p < 0.01$)
- ALP e cila është më e lartë në LH, ($p < 0.01$)

❖ Sëmundjet infektive

Mbizotëron diagnoza e retrovirozës në 16 (35.6%) pacientë, ndjekur nga mononukleozja në 12 (26.7%) pacientë dhe bruceloza në 6 (13.3%) pacientë.

Shumica e nozologjive janë të konfirmuara me ekzaminimet laboratorike.

Nga shenjat dhe simptomat mbizotëron: lodhje/dobësi (100%), temperaturë (93.3%), mioartralgi (93.3%), rënie në peshë (73.3%), djersitje (82.2%), cefale (75.6%), kollë (53.3%), dhimbje fyti (35.6%), nausë/të vjella (28.9%), elemente kutane (22.2%).

Adenopatia cervikale u gjet në 77.8% pacientë, adenopatia aksilare në 84.4% pacientë, adenopatia abdominale në 13.3% pacientë dhe adenopatia femoro-inguinale në 22.2% pacientë.

Shumica e adenopative janë bilaterale, përkatësisht ndaj totalit të adenopative sipas regjionit: adenopati cervikale (77.1%), adenopati aksilare (89.5%), adenopati abdominale (100.0%) dhe adenopati femoro-inguinale (80.0%).

Konsistenca e limfonodujve ishte e butë në 100% të rasteve, pothuajse të gjithë limfonodujt (97.8%) ishin të palëvizshëm dhe të gjithë (100%) ishin dolentë.

Zmadhimi mesatar i heparit ishte ($M=3.84\pm 0.88$) cm ndërsa i lienit ishte ($M=4.0\pm 1.01$) cm, pa ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre.

❖ Pacientët onkologjike

Në studim u përfshinë 30 pacientë me Ca të gjirit me moshë mesatare 56.6 (± 11.2) vjeç me rang 35 vjeç deri në 79 vjeç.

Mbizotërojnë pacientet e grupmoshës 61-70 vjeç me 12 (40%) të totalit të rasteve.

Mbizotërojnë rastet nga rrethet e mëdha të vendit: Korçë (16.7%), Fier (13.3%) dhe Tiranë (10%).

Mbizotëron diagnoza CA duktale sinister në shumicën e pacienteve (76.7%) me ndryshim sinjifikant me diagnozat e tjera.

Mbizotërojnë pacientet e stadi T2N1M0 në 36.7% të rasteve, ndjekur nga stadi T2N2M0 në 20% e rasteve. Moshja mesatare e menarkës është 13.1 (± 0.84) vjeç që varion nga 12 vjeç deri në 15 vjeç.

Shumica e pacienteve kanë patur dy lindje (50%), ndjekur nga pacientet me tre lindje (30%).

Shumica e pacienteve nuk kanë kryer abort (50%), ndërsa 4 paciente ose 13.3% e tyre kanë kryer 1 abort, dhe përkatësisht nga një paciente kanë kryer 2 dhe 3 aborte.

Pothuajse të gjitha pacientet (96.7%) kanë ushqyer foshnjat me gji vetëm 1 (3.3%) paciente nuk ka ushqyer me gji.

Në lidhje me shenjat dhe simptomat të gjitha pacientet (100%) kishin një masë të prekshme në gji.

Në shumicën e pacienteve 23 (77%) adenopatia ishte vetëm aksilare ndërsa në 7 (23%) prej tyre ishte e kombinuar cervicale/subklavikulare/aksilare.

Madhësia mesatare e limfonodujve cervicale/subklavikulare është 1.37 (0.39) cm ndërsa e limfonodujve aksilare është 1.9 (0.78) cm, pa ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre.

Nga ekzaminimi i biopsisë për të gjithë pacientet (100%) rezultoi: celularitet i shtuar, atipizëm i natyrës malinje. Vlerat mesatare të markuesve tumorale rezultuan më të larta se vlerat normale.

Për popullatën e përgjithshme është vlerësuar një incidencë vjetore prej 0.6-0.7%. Limfadenopati e pashpjegueshme nuk janë të zakonshme (më pak se 1% e popullsisë së përgjithshme). 75% e të gjitha limfadenopative janë të lokalizuara dhe shpesh shkaktohen nga një patologji specifike. 25% e limfadenopative janë të gjeneralizuara dhe shpesh janë një shenjë e një sëmundje të rëndësishme bazë. Nuk duhet të neglizhohen diagnozat malinje të limfomës, infeksionit HIV ose tuberkulozit. Në shumë vende të botës edhe në Shqipëri HIV dhe tuberkulozi mbeten kushte të shqetësimit të vazhdueshëm në pacientët që paraqesin limfadenopati të gjeneralizuar.

Incidenca e saktë e limfadenopatisë nuk dihet, por vlerësimet e adenopatisë së dukshme në fëmijëri variojnë nga 38-45%, dhe limfadenopatia është një nga problemet klinike më të zakonshme që haset në pediatri. Përcaktimi nëse adenopatia është thjesht një përgjigje normale ndaj infeksioneve të shpeshta virale brenda një grupmoshe ose nëse është mjaft domethënëse për të marrë në konsideratë sëmundjen më të rëndë kryesore është shpesh e vështirë.

Më pak se një në 100 raste të tilla kanë një etiologji malinje, por kjo rritet me rritjen e moshës së pacientit. 4% e pacientëve të moshës 40 vjeç ose më të moshuar të cilët kanë limfadenopati të pashpjeguar rezultojnë të kenë një kancer, por për ata më të rinj se 40 vjeç kjo prevalencë ulet në 0.4%.

Është e rëndësishme për të marrë një anamnezë të kujdesshme për të shqyrtuar një sërë çrregullimesh, të cilat mund të jenë një çelës për çrregullimin themelor. Kjo mund të jetë një infeksion i zakonshëm i vetë-kufizuar ose një sëmundje malinje në pacientët më të moshuar. Bazuar në zona të ndryshme gjeografike, etiologjia ndryshon. Pavarësisht prevalencës së ulët të sëmundjeve malinje adenopatia nga ky shkak, mbetet të jetë shqetësimi kryesor i pacientëve dhe i mjekëve. Studimet kanë treguar se prevalenca e adenopative malinje është < 1% në praktikën e përgjithshme klinike.

Trajtimi i adenopatisë fokusohet në trajtimin e faktorëve shkakësorë. Duke e kuruar këtë, kur është e mundur, mund të ndihmojnë limfonodujt të zvogëlohen në madhësi normale. Kur shkaktohen nga viruse të caktuara të tilla si Epstein-Barr ose varicella, limfonodujt mund të regresojnë edhe vetë. Kur nuk ka ndonjë shkak të qartë të identifikueshëm për gjendjen, kryhet biopsia e limfonodujve. Kjo mund të jetë e dobishme për të diagnostikuar sëmundje si limfomat.

V. PËRFUNDIME.

Në total në studim morën pjesë 132 pacientë me moshë mesatare 50.7 (± 18.6) vjeç me rang 14 vjeç deri në 87 vjeç. 50% e pacientëve janë meshkuj dhe 50% janë femra.

57 (43.2%) e pacientëve janë me nozologji hematologjike, 45 (34.1%) me nozologji infektive dhe 30 (22.7%) pacientë me nozologji onkologjike, ($p=0.01$).

Mosha mesatare e pacientëve hematologjikë është ($M=59.1 \pm 18.6$) vjeç, mosha mesatare e pacientëve me nozologji infektive është ($M=36.2 \pm 16.2$) vjeç, dhe mosha mesatare e pacientëve onkologjikë është ($M=56.7 \pm 16.2$) vjeç, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre.

Sëmundjet infektive prekin të gjitha grupmoshat si ato pediatrike 0-14 vjeç ashtu edhe grupmoshat e rritura. Ndërsa sëmundjet onkologjike dhe hematologjike prekin kryesisht grupmoshat mbi 50 vjeç.

❖ Analiza e pacientëve me sëmundje hematologjike

Në studim morën pjesë 57 pacientë me patologji hematologjike.

Mosha mesatare e rasteve të marra në studim është 59.1 ± 16.8 vjeç. Mosha nuk i nënshtrohet shpërndarjes normale.

Sëmundjet hematologjike mbizotërojnë tek pacientët meshkuj. 64.9% pacientë ishin meshkuj dhe 35.1 femra, me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre. Raporti meshkuj/femra në studim është 1:1.9. Meshkujt janë prekur në një moshë më të hershme krahasuar me femrat.

Mosha mesatare e femrave është 62.1 ± 18.6 vjeç, ndërsa mosha mesatare e meshkujve është 57.5 ± 15.8 vjeç, pa ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre.

Në studim vërehet mbizotërim i grupmoshës mbi >60 vjeç me 59.6%, raste me ndryshim statistikisht të rëndësishëm me grupmoshat e tjera. Në moshën ≤ 20 vjeç janë 23.5% raste, në grupmoshën 21-30 vjeç 8.8% raste dhe në grupmoshën 31-40 vjeç nuk ka raste, dhe në grupmoshat 41-50 vjeç dhe 51-60 vjeç janë përkatësisht nga 14% pacientë.

Në studim mbizotëron diagnoza e LLC në 49.1% pacientë, ndjekur nga LMNH (21.1%), LAM (17.5%), LAL (7%) dhe LH (5.3%).

Te të dy gjinitë janë prekur pothuajse nga të njëjtat diagnoza. Nuk u gjet ndryshim sinjifikant në shpërndarjen e diagnozës sipas gjinisë.

Mbizotërojnë pacientët nga rrethet e mëdha të vendit: Fier (15.8%), Tiranë (12.3%) dhe Durrës (10.5%).

Pacientët me LAM (M=67.4±9.8) vjeç dhe LLC (M=62.3±13.5) kanë moshë mesatare më të lartë me ndryshim sinjifikant me pacientët me diagnozat e tjera.

Nga shenjat dhe simptomat mbizotërojnë:

- Lodhje/dobësi (100.0%), djersitje (100.0%), rënie në peshë (100.0%), anoreksi (100.0%), ndjekur nga mioatralgji (42.1%), cefale/marrje mendsh (26.3%), fenomene hemoragjike (21.1%).

- Në lidhje me adenopatinë, mbizotëron: adenopati cervicale (75.4%) dhe adenopati aksilare (64.9%), ndjekur nga adenopati femoro-inguinale (35.1%), dhe adenopati abdominale (10.5%).

- Hepatomegalia u gjet në (43.9%) pacientë ndërsa splenomegalia në (42.1%) pacientë.

Zmadhimi mesatar i heparit ishte (M=3.1±0.98) cm ndërsa i shpretkës (M=2.77±0.80) cm.

Shumica e adenopative janë bilaterale, përkatësisht ndaj totalit të adenopative sipas regjionit: adenopati cervicale (81.4%), adenopati aksilare (86.5%), adenopati abdominale (100.0%) dhe adenopati femoro-inguinale (85.0%).

Konsistenca e limfonodujve ishte e butë në 86% të rasteve dhe e fortë në 14% të rasteve, të gjithë limfonodujt (100%) ishin të lëvizshëm dhe shumica e tyre (98.2%) nuk ishin dolentë.

Limfonodujt abdominalë janë më të mëdhenj (M=3.55±0.71 cm) krahasuar me limfonodujt e regjioneve të tjera.

Në gjetjet imazherike në skaner mbizotërojnë: adenopati mediastinale (22.8%), aaketë limfonodujsh para-trakealë (19.3%), aaketë limfonodujsh subkarinalë (17.5%), adenopati latero-cervicale dexter (14%), ndjekur nga: adenopati paraaortale (5.3%), adenopati pulmonare (5.3%), adenopati aksilare (5.3%), adenopati mandibulare (5.3%), adenopati iliake (5.3%).

Madhësia mesatare e limfonodujve është 1.7 cm dhe varion nga 0.5 cm deri në 5 cm.

Vlera mesatare e limfocitozës që rezulton nga mielograma është (M=60.7 ±21.2) që varion nga 6% deri në 96%.

Vlerat e limfocitozës janë më të larta në LLC (M=68.5±15.3) me ndryshim sinjifikant krahasuar me nozologjitë e tjera.

Në analizën e mielogramës mbizotëron imunofenotipi CD20,CD19,CD5 në 12.3% të rasteve ndjekur nga imunofenotipi CD19,CD20 në 10.5% të rasteve, me ndryshim sinjifikant me kategoritë e tjera të imunofenotipit.

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant në shpërndarjen e imunofenotipit sipas diagnozës.

Në studim u gjet korrelacion pozitiv sinjifikant i limfocitozës me K+, ndërsa u gjet korrelacion sinjifikant negativ me ALP dhe RBC.

Nga krahasimi i vlerave të parametrave biokimike sipas diagnozës ndryshim sinjifikant u gjet për vlerat e:

- RBC të cilat janë më të ulta (1.7×10^6) mm³ në LAM
- Hb e cila është më e ulët (6.2mg/dl) në LAL ($p < 0.01$)
- ALP e cila është më e lartë në LH, ($p < 0.01$)

❖ Sëmundjet infektive

Mbizotëron diagnoza e retrovirozës në 16 (35.6%) pacientë, ndjekur nga mononukleozja në 12 (26.7%) pacientë dhe bruceleza në 6 (13.3%) pacientë.

Shumica e nozologjive janë të konfirmuara me ekzaminimet laboratorike.

Nga shenjat dhe simptomat mbizotëron: lodhje/dobësi (100%), temperaturë (93.3%), mioartralgi (93.3%), rënie në peshë (73.3%), djersitje (82.2%), cefale (75.6%), kollë (53.3%), dhimbje fyti (35.6%), nause/të vjella (28.9%), elementë kutane (22.2%).

Adenopatia cervikale u gjet në 77.8% pacientë, adenopatia aksilare në 84.4% pacientë, adenopatia abdominale në 13.3% pacientë dhe adenopatia femoro-inguinale në 22.2% pacientë.

Shumica e adenopative janë bilaterale, përkatësisht ndaj totalit të adenopative sipas regjionit: adenopati cervicale (77.1%), adenopati aksilare (89.5%), adenopati abdominale (100.0%), adenopati femoro-inguinale (80.0%)

Konsistenca e limfonodujve ishte e butë në 100% të rasteve, pothuajse të gjithë limfonodujt (97.8%) ishin të pa-lëvizshëm dhe të gjithë (100%) ishin dolente.

Zmadhimi mesatar i heparit ishte ($M=3.84 \pm 0.88$) cm ndërsa i lienit ishte ($M=4.0 \pm 1.01$) cm, pa ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre.

❖ Pacientët onkologjike

Në studim u përfshinë 30 paciente me Ca të gjirit me moshë mesatare 56.6 (± 11.2) vjeç me rang 35 vjeç deri në 79 vjeç.

Mbizotërojnë pacientet e grupmoshës 61-70 vjeç me 12 (40%) të totalit të rasteve.

Mbizotërojnë rastet nga rrethet e mëdha të vendit: Korçë (16.7%), Fier (13.3%) dhe Tiranë (10%).

Mbizotëron diagnoza CA duktale sinister në shumicën e pacienteve (76.7%) me ndryshim sinjifikant me diagnozat e tjera.

Mbizotërojnë pacientet e stadi T2N1M0 në 36.7% të rasteve, ndjekur nga stadi T2N2M0 në 20% e rasteve. Moshë mesatare e menarkës është 13.1 (± 0.84) vjeç që varion nga 12 vjeç deri në 15 vjeç.

Shumica e pacienteve kanë patur dy lindje (50%), ndjekur nga pacientet me tre lindje (30%).

Shumica e pacienteve nuk kanë kryer abort (50%), ndërsa 4 paciente ose 13.3% e tyre kanë kryer 1 abort, dhe përkatësisht nga një paciente kanë kryer 2 dhe 3 aborte.

Pothuajse të gjitha pacientet (96.7%) kanë ushqyer foshnjat me gji vetëm 1 (3.3%) paciente nuk ka ushqyer me gji.

Në lidhje me shenjat dhe simptomat të gjitha pacientet (100%) kishin një masë të prekshme në gji.

Në shumicën e pacienteve 23 (77%) adenopatia ishte vetëm aksilare ndërsa në 7 (23%) prej tyre ishte e kombinuar cervicale/subklavikulare/aksilare.

Madhësia mesatare e limfonodujve cervicale/subklavikulare është 1.37 (0.39) cm ndërsa e limfonodujve aksilare është 1.9 (0.78) cm, pa ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre.

Nga ekzaminimi i biopsisë për të gjithë pacientet (100%) rezultoi: celularitet i shtuar, atipizëm i natyrës malinje. Vlerat mesatare të markuesve tumorale rezultuan më të larta se vlerat normale.

VI REKOMANDIME

Njohja e patologjisë dhe diagnostikimi i hershëm i saj.

Ekzaminime të rregullta mjekësore.

Zbatim rigoroz i trajtimit.

VII REFERENCA

- 1-Browse NL (2013) Anatomy. In:diseases of the lymphatics. (eds Browse NL, Burnard KG, Mortimer PS). London: Arnold.
- 2-Moore SW, Schneider JW, Schaaf HS. Diagnostic aspects of cervical lymphadenopathy in children in the developing world: a study of 1,877 surgical specimens. *Pediatr Surg Int* 2003;19:240–244.
- 3-Eales NB (2008) the history of the lymphatic system, with special reference to the Hunter- Monro controversy. *J Hist Med Allied Sci* 29, 290-294.
- 4- Chokly B (2017) Who discovered the lymphatic system. *Lymphology* 30, 180-193. Erratum in :*Lymphology* 31, 92.
- 5-“Embrionologjia e Langman” 2012, përkthyer dhe përshtatur nga Prof.Dr.E.Kone, Prof.Dr.Xh.Çeka, Dr.Shk.G.Dedja.
- 6-McVay CB. Anson & McVay Surgical Anatomy, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2014; 255.
- 7-“Histologjia”, Prof.Dr.E.Kone, Prof.Dr.Xh.Çeka, Dr.Shk.G.Dedja ribotim 2019
- 8-Patologjia e nyjeve limfatike: Dr. Çesk Rroku.
- 9-Imunologjia: teksti bazë. Prof. Dr. Xheladin Çeka.
- 10-Ferrer R. Lymfadenopathy: differential diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician*.2008;58:1313-20. PubMed PMID:9803198.
- 11- Fijten GH, Blijham GH. Unexplained lymphadenopathy in family practice.An evaluation of the probability of malignant causes and the effectiveness of physicians’ workup. *J Fam Pract* 2018;27:373:6.
- 12-Habermann TM, Steensma DP. Lymphadenopathy *Mayo Clin Proc* 2010;75:723–32.
- 13-Gray’s Anatomy 40th edition The anatomical basis of clinical practice: Phd.Susan Stranding.
- 14-Histology and cell biology, an introduction to pathology, Abraham L. Kierszenbaum, Laura L. Tres-fourth edition.
- 15-Habermann TM, DP. Lymphadenopathy *Mayo Clin Proc* 2018;75:723–32.
- 16-Okolo SN, Nwana EJ, Mohammed AZ. Histopathologic diagnoses of lymphadenopathy in children in Jos, Nigeria. *Niger Postgrad Med J* 2003;10:167–7.
- 17-Moore SW, Schneider JW, Schaaf HS. Diagnostic aspects of cervical lymphadenopathy in children in the developing world: a study of 2,877 surgical specimens. *Pediatr Surg Int* 2003;19:240–4.
- 18-Saltzstein SL. The fate of patients with nondiagnostic lymph node biopsies. *CA Cancer J Clin* 2016;16:115–116.
- 19- Sinclair S, Beckman E, Ellman L. Biopsy of enlarged, superficial lymph nodes. *JAMA* 20184;228:602–603.
- 20-Saltzstein SL. The fate of patients with nondiagnostic lymph node biopsies. *CA Cancer J Clin* 2005;16:115–116.
- 21- Bazemore AW, Smucker DR. Lymphadenopathy and malignancy. *American Family Physician* 2002;66:1–11.
- 22-Histology and cell biology, an introduction to pathology, Abraham L. Kierszenbaum, Laura L. Tres-fourth edition.
- 23-Histology : a text and atlas : with correlated cell and molecular biology / Michael H. Ross, Wojciech Pawlina.—Seventh edition QM551611’.018—dc23.

- 24-McGuirt WF. The neck mass. *Med Clin North Am* 2013;83:219–234.
- 25-Yang ZG, Min PQ, Sone S, et al. Tuberculosis versus lymphomas in the abdominal lymph nodes: evaluation with contrast-enhanced CT. *AJR Am J Roentgenol* 2009;172:619–623.
- 26-Sinclair S, Beckman E, Ellman L. Biopsy of enlarged, superficial lymph nodes. *JAMA* 2015;228:602–603.
- 27-Histology and cell biology, an introduction to pathology, Laura L. Tres-fifth edition)
- 28-Histology : a text and atlas : with correlated cell and molecular biology / Michael H. Ross, Wojciech Pawlina.—Seventh edition 2017 QM551611'.018—dc23.
- 29-Histology : a text and atlas : with correlated cell and molecular biology / Michael Sobin—Fifth edition QM551611'.018—dc23.
- 30-Schroer KR, Franssila KO. Atypical hyperplasia of lymph nodes: a follow-up study. *Cancer* 2015;44:1155–1163.
- 31-Symmers WS Sr. Survey of the eventual diagnosis in 226 cases referred for a second histological opinion after an initial biopsy diagnosis of reticulum cell sarcoma. *J Clin Pathol* 2008;21:654– 655.
- 32-Cottier H, Turk J, Sobin L. A proposal for a standardized system of reporting human lymph node morphology in relation to immunological function. *Bull World Health Organ* 2072;47:375– 417.
- 33-Surgical pathology of the lymph nodes and related organs.Philadelphia: WB Saunders, 2005:1–21.
- 34- Kissane JM, Gephardt GN. Lymphadenopathy in childhood: long-term follow-up in patients with nondiagnostic lymph node biopsies. *Hum Pathol* 2018;5:431–439.
- 35- Roitt's essential immunology / Ivan M. Roitt, Peter J. Delves.
- 36-Histology and cell biology, an introduction to pathology, Abraham L. Kierszenbaum, Laura L. Tres-sixth edition.
- 37- Klein E. Anatomy of the lymphatic system. 2010.
- 38-Abbondanzo SL. Lymphadenitis. *Pathol Case Rev* 2004;9:192–198.
- 39-Joseph L, Scott MA, Schichman SA, et al. Localized lymphadenitis. *Am J Hematol* 2011;68:287–291.
- 40-Higgins SP, Warnke RA. Generalize lymphadenitis 2017;86:1210–1215.
- 41-Abbondanzo SL. Clinical symptoms of Lymphadenitis. *Pathol Case Rev* 2014;9:192–198.
- 42-Evans AS, Niederman JC. Epstein-Barr virus. In: Evans AE, ed. *Viral infections of human*. New York: Plenum Publishing, 2016.
- 43-Henke CE, Kurland LT, Elveback LR. Infectious mononucleosis in Rochester,Minnesota. *Am J Epid* 2003;98:483–490.
- 44-Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 2010;343:481–492.
- 45-Wick MJ, Woronzoff-Dashkoff KP, McGlennen RC. The molecular characterization of fatal infectious mononucleosis.*AmJ Clin Pathol* 2012;117:582–588.
- 46-Ebell MH. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Am Fam Physician* 2004;70:1279–1287.
- 47-Gowing NFC. Infectious mononucleosis: histopathologic aspects. *Pathol Annu* 2015;10:1–20.

- 48-Niedobitek G, Agathangelou A, Herbst H, et al. Epstein-Barr virus (EBV) infection in infectious mononucleosis: virus latency, replication, and phenotype of EBV-infected cells. *J Pathol* 2007;182:151–159.
- 49-Ambinder RF, Mann RB. Detection and characterization of Epstein-Barr virus in clinical specimens. *Am J Pathol* 2014;145:239–252.
- 50-Henle W, Henle GE, Horwitz CA. Epstein-Barr virus specific diagnostic tests in infectious mononucleosis. *Hum Pathol* 2017;5:551–565.
- 51-Drew WL, Mintz L, Miner RC, et al. Prevalence of cytomegalovirus infection. *J Infect Dis* 2011; 143:188–192.
- 52-Ginsberg HS. Herpesviruses. In: Davis BD, Dulbecco R, Eisen HN, Ginsberg HS, eds. *Microbiology*, 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 2010.
- 53-Klemola E, von Essen R, Wager O, et al. Cytomegalovirus mononucleosis in previously healthy individuals. Five new cases and follow-up of 13 previously published cases. *Ann Intern Med* 2009;71:11–19.
- 54-Schrier RD, Nelson JA, Oldstone MB. Detection of human cytomegalovirus in peripheral blood lymphocytes in a natural infection. *Science* 2015;230:1048–1051.
- 55-Eizuru Y, Minematsu T, Minamishima Y, et al. Rapid diagnosis of cytomegalovirus infections by direct immunoperoxidase staining with human monoclonal antibody against an immediate-early antigen. *Microbiol Immunol* 2011;35:1015–1022.
- 56-Xu F, Schillinger JA, Sternberg MR, et al. Seroprevalence and coinfection with herpes simplex virus type 1 and type 2 in the United States, 2018–1994. *J Infect Dis* 2012;185:1019–1024.
- 57-Whitley RJ, Kimberlin DW, Roizman B. Herpes simplex viruses. *Clin Infect Dis* 2008;26:541–553.
- 58-Howat AJ, Campbell AR, Stewart DJ. Generalized lymphadenopathy due to herpes simplex virus type I. *Histopathology* 2011;19:563–564.
- 59-Joseph L, Scott MA, Schichman SA, et al. Localized herpes simplex lymphadenitis mimicking large-cell (Richter's) transformation of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol* 2001;68:287–291.
- 60-Gaffey MJ, Ben-Ezra JM, Weiss LM. Herpes simplex lymphadenitis. *Am J Clin Pathol* 2001;95:709–714.
- 61-Schnitzer B. Reactive lymphoid hyperplasia. In: Jaffe ES, ed. *Surgical pathology of the lymph nodes and related organs*. Philadelphia: WB Saunders, 2015:115.
- 62-Hartsock RJ. Postvaccinial lymphadenitis: hyperplasia of lymphoid tissue that simulates malignant lymphomas. *Cancer* 2018;21:632–649.
- 63-Davis BD, Dulbecco R, Eisen HN, eds. Paramyxoviruses. In: *Microbiology*, 4th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 2010.
- 64-Dorfman RF, Herweg JC. Live, attenuated measles virus vaccine: inguinal lymphadenopathy complicating administration. *JAMA* 2016;198:320–321.
- 65-Finkeldey W. Über Riesenzellbefunde in den Gaumenmandeln, zugleich ein Beitrag zur Histopathologie der Mandelveränderungen in Maserinkubations-stadium. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 2011;281:323.
- 66-Kamel OW, LeBrun DP, Berry GJ, et al. Warthin-Finkeldey polykaryocytes demonstrate a T-cell immunophenotype. *Am J Clin Pathol* 2012;97:179–183.
- 67-Greene WC. Mechanisms of disease. *N Engl J Med* 2001;324:308–317.

- 68-Armstrong JA, Horne R. Follicular dendritic cells and virus-like particles in AIDS-related lymphadenopathy. *Lancet* 2014;2:370–372.
- 69-Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003;328:327–335.
- 70-Chadburn A, Metroka C, Mouradian J. Progressive lymph node histology and its prognostic value in patients with acquired immunodeficiency syndrome and AIDS-related complex. *Hum Pathol* 2009;20:579–587.
- 71-Ioachim HL, Cronin W, Roy M, et al. Persistent lymphadenopathies in people at high risk for HIV infection. *Am J Clin.*
- 72-Ioachim HL. Lymphadenopathies of HIV infection and AIDS. In: Pangalis GA, Polliack A, eds. *Benign and malignant lymphadenopathies*. Chur, Switzerland: Harwood Academic, 2013:159–171.
- 73-Jayaram G., Chew MT. Fine needle aspiration cytology of lymph nodes in HIV-infected individuals. *Acta Cytol* 2000;44:960–966.
- 74-Sidhu GS, Stahl ER, El-Sadr W, et al. The acquired immunodeficiency syndrome: an ultrastructural study. *Hum Pathol* 2015;16:377–386.
- 75-Parmentier HK, Van Wichen D, Sie Go D, et al. HIV-1 infection and virus production in follicular dendritic cells in lymph nodes. *Am J Pathol* 2014;137:247–251.
- 76-Symmers WSC. Infective lymphadenitis. In: Symmers WSC, ed. *Systemic pathology*, vol. 2. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2018:572–584.
- 77-Swartz MS. Lymphadenitis and lymphangitis. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. *Principles and practice of infectious diseases*, vol. 1. New York: Churchill Livingstone, 2005:936–944.
- 78-Stansfeld AG. Acute lymphadenitis. In: Stansfeld AG, ed. *Lymph node biopsy interpretation*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2015.
- 79-Hill HR, Estensen RD, Hogan NA, et al. Severe staphylococcal disease associated with allergic manifestations, hyperimmunoglobulinemia E, and defective neutrophil chemotaxis. *J Lab Clin Med* 2016;88:796–806.
- 80-Layfield LJ, Glasgow BJ, DuPuis MH. Fine-needle aspiration of lymphadenopathy of suspected infectious etiology. *Arch Pathol Lab Med* 2015;109:810–812.
- 81-Lex JR Jr. Cat scratch disease. *Medicine*. Accessed Dec. 30, 2003.
- 82-Winship T. Pathologic changes in so-called cat-scratch fever. *Am J Clin Pathol* 2013;23:1012–1018.
- 83-Wear D, English C, Margileth A, et al. Histopathologic changes in the lymph nodes of over 500 patients with cat scratch disease. *Lab Invest* 2018;58:100A.
- 84-Bergmans AM, Peeters MF, Schellekens JF, et al. Pitfalls and fallacies of cat scratch disease serology: evaluation of *Bartonella henselae*-based indirect fluorescence assay and enzyme-linked immunoassay [see Comments]. *J Clin Microbiol* 2017;35:2011–2017.
- 85-Spornraft-Ragaller P, Luck C, et al. Lymphogranuloma venereum: two cases from Dresden. *Hautartz* 2006 (Epub ahead of print).
- 86-Strano AJ. Lymphogranuloma venereum. In: Binford CH, Connor DH, eds. *Pathology of tropical and extraordinary diseases*, vol. 1. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 2016:82–85.
- 87-Smith EB, Custer RB. The histopathology of lymphogranuloma venereum. *J Urol* 2015;63:546–563.
- 88-Becker LE. Lymphogranuloma venereum. *Int J Dermatol* 2016;15:26–33.

- 89-Speert DP, Britt WJ, Kaplan EL. Tick-borne tularemia presenting as ulcerative lymphadenitis. *Clin Pediatr (Phila)* 2019;18:239–241.
- 90-Sutinen S, Syrjala H. Histopathology of human lymph node tularemia caused by *Francisella tularensis* var *palaeartica*. *Arch Pathol Lab Med* 2016;110:42–46.
- 91-Cleveland, Kerry O (Feb 29, 2016). “Tularemia: Practice Essentials, Background, Pathophysiology”. MedScape. Retrived April 18, 2019.
- 92-Tramont EC. *Treponema pallidum* (syphilis). In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. *Principles and practice of infectious diseases*, vol. 2. New York: Churchill Livingstone, 2015:2117–2133.
- 93-Singh AE, Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. *Clin Microbiol Rev* 2019;12:187–209.
- 94-Turner DR, Wright DJM. Lymphadenopathy in early syphilis. *J Pathol* 2013;110:305–308.
- 95-Hartsock RJ, Halling LW, King FM. Luetic lymphadenitis: a clinical and histologic study of 20 cases. *Am J Clin Pathol* 2017;53:304–314.
- 96-Centers for Disease Control. *Manual of tests for syphilis*. Washington, DC: U.S. Department of Health, Education and Welfare, 2019.
- 97-Martin G, Lazarus A. *Epidemiology and diagnosis of tuberculosis*. *Postgraduate Med Online* 2000; 108:1–11.
- 98-Bass JB. The face of TB changes again. *Hosp Pract (Off Ed)* 2019; 24(4A): 81–100.
- 99-Davidson PT. Tuberculosis. New views of an old disease. *N Engl J Med* 2015; 312:1514–1516.
- 100-Wolinsky E. Mycobacteria. In: Davis BD, Dulbecco R, Eisen HN, et al., eds. *Microbiology*, 3rd ed. Hagerstown, MD: Harper & Row, 2018:723–742.
- 101-Aggarwal P, Wali JP, Singh S, et al. A clinico-bacteriological study of peripheral tuberculosis lymphadenitis. *Assoc Physicians India* 2001;49:808–812.
- 102-Geldmacher H, Taube C, Kroeger C, et al. Assessment of lymph node tuberculosis in northern Germany: a clinical review. *Chest* 2002;121:1177–1182.
- 103-Polesky A, Grove W, Bhatia G. Peripheral tuberculous lymphadenitis: epidemiology, diagnosis, treatment, and outcome. *Medicine* 2005;84:350–362.
- 104-Barbolini G, Bisetti A, Colizzi V, et al. Immunohistologic analysis of mycobacterial antigens by monoclonal antibodies in tuberculosis and mycobacteriosis. *Hum Pathol* 2019;20:1078–1083)
- 105-Humphrey DM, Weiner MH. Mycobacterial antigen detection by immunohistochemistry in pulmonary tuberculosis. *Hum Pathol* 2017;18:701–708.
- 106-Akcan Y, Tuncer S, Hayran M, et al. PCR on disseminated tuberculosis in bone marrow and liver biopsy specimens: correlation to histopathological and clinical diagnosis. *Scand J Infect Dis* 2017;29:271–274.
- 107-Wilkinson, Lise (1993). “Brucellosis”. In Kiple, Kenneth F. *The Cambridge World History of Human Disease*. Cambridge University Press.
- 108-[Human brucellosis](#). Franco MP, Mulder M, Gilman RH, Smits HL. *Lancet Infect Dis*. 2007 Dec;7(12):775-86. Review.
- 109-[Human Brucellosis: Importance of Brucellosis](#). Doganay M. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2013 Apr; 8(1):2-3.
- 110-Ross JJ, Katz JD. Sarcoidosis. *Scand J Infect Dis* 2002;34:937–939.

- 111-Riha RL, Allen RK. Sarcoidosis: strange bed-fellows. A report of five cases. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2004;21:71–76.
- 112-[Diagnosis and Management of Sarcoidosis](#). Soto -Gomez N, Peters JI, Nambiar AM. *Am Fam Physician*. 2016 May 15;93(10):840-8.
- 113-Nardell EA, Mark EJ. Fungal infections. *N Engl J Med* 2019;320:380–389.
- 114-(King JW, Markanday A, Khan A. Cryptococcosis. eMedicine updated 2005)
- 115-Chandler FW, Watts JC. Cryptococcosis. In: Connor DH, Chandler FW, Schwartz DA, et al., eds. *Pathology of infectious diseases*, vol. 2, New York: Appleton & Lange, 2017.
- 116-Kerkering TM, Duma RJ, Shadomy S. The evolution of pulmonary cryptococcosis. *Ann Intern Med* 2011;94:611–616.
- 117-Garbyal RS, Basu D, Roy S, et al. Cryptococcal lymphadenitis: report of a case with fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 2005;49:58–60.
- 118-Centers for Disease Control. Update: acquired immunodeficiency syndrome—United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;35:542.
- 119-Chang RC. Histoplasmosis. eMedicine updated Sept. 2005.
- 120-Kauffman CA, Israel KS, Smith JW, et al. Histoplasmosis in immunosuppressed patients. *Am J Med* 2018;65:923–932.
- 121-Wheat LJ, Slama TG, Eitzen HE, et al. Large urban outbreak of histoplasmosis: clinical features. *Ann Intern Med* 2011;94:331–337.
- 122-Reynolds RJ, Penn RL, Grafton WE, et al. Tissue morphology of *Histoplasma capsulatum* in acute histoplasmosis. *Am Rev Respir Dis* 2014;130:317–320.
- 123-Shapiro AL, Pincus RL. Fine-needle aspiration of diffuse cervical lymphadenopathy in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;105:419–421.
- 124-Paya CV, Roberts GD, Cockerill FR. Laboratory methods for the diagnosis of disseminated histoplasmosis: clinical importance of the lysis-centrifugation blood culture technique. *Mayo Clin Proc* 2017;62:480–485.
- 125-Hughes WT. *Pneumocystis carinii* pneumonia. *N Engl J Med* 2017;297: 1381–1383.
- 126-Masur H, Michelis MA, Greene JB, et al. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med* 2011;305:1431–1438.
- 127-Gall AA, Koss MN, Strigle S, et al. *Pneumocystis carinii* infection in the acquired immune deficiency syndrome. *Semin Diagn Pathol* 2019;6:287–299.
- 128-De Roux S, Adsay V, Ioachim HL. Disseminated pneumocystosis without pulmonary involvement in AIDS patient on prophylactic aerosolized pentamidine treatment. *Arch Pathol Lab Med* 2011;115:1137–1140.
- 129-Durand-Joly O, Chabe M, Soula F, et al. Molecular diagnosis of *Pneumocystis pneumonia*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005;45:405–410.
- 130-Krick JA, Remington JS. Current concepts in parasitology—toxoplasmosis in the adult: an overview. *N Engl J Med* 2018;298:550–553.
- 131-Remington JS, Jacobs L, Kaufman HE. Toxoplasmosis in the adult. *N Engl J Med* 2010;262:180–186, 237–241.
- 132-McCabe RE, Brooks RG, Dorfman RF, et al. Clinical spectrum in 107 cases of toxoplasmic lymphadenopathy. *Rev Infect Dis* 2017;9:754–774.

- 133-Miettinen M. Histologic differential diagnosis between lymph node toxoplasmosis and other benign lymph node hyperplasias. *Histopathology* 2011;5:205–216.
- 134-Zaharopoulos P. Demonstration of parasites in toxoplasma lymphadenitis by fine-needle aspiration cytology: report of two cases. *Diagn Cytopathol* 2000; 22:11–15.
- 135-Andres TL, Dorman SA, Winn WC Jr., et al. Immunohistochemical demonstration of *Toxoplasma gondii*. *Am J Clin Pathol* 2011;75:431–434.
- 136-Daneshbod K. Localized lymphadenitis due to *Leishmania* simulating toxoplasmosis. *Am J Clin Pathol* 2018;69:462–467.
- 137-Connor DH, Neafie RC. Cutaneous leishmaniasis. In: Binford CH, Connor DH, eds. *Pathology of tropical and extraordinary diseases, vol. 1*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 2016:258–272.
- 138-Azadeh B. “Localized” leishmania lymphadenitis: a light and electron microscopic study. *Am J Trop Med Hyg* 2015;34:447–455.
- 139-Sah SP, Prasad R, Raj GA. Fine needle aspiration of lymphadenopathy in visceral leishmaniasis. *Acta Cytol* 2005;49:286–290.
- 140-Kumar PV, Moosavi A, Karimi M, et al. Subclassification of localized *Leishmania* lymphadenitis in fine needle aspiration smears. *Acta Cytol* 2001;45: 547–554.
- 141-Molica S, Levato D, Dattilo A. Natural history of early chronic lymphocytic leukemia. A single institution study with emphasis on the impact of disease progression on overall survival. *Haematologica* 2018;84:1094–1099.
- 142-Hayhoe FGJ. Acute leukemia: cellular morphology, cytochemistry, and fine structure. *Clin Haematol* 2012;1:49–94.
- 143-Chronic lymphocytic leukemia: a clinical review. Nabhan C et al. *JAMA*.2014.
- 144-Acute Leukemia. Rose-Inman H et al. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017.
- 145-Weir EG, Borowitz MJ. The diagnosis of acute leukemia. *Semin Hematol* 2001;38:124–138.
- 146-Brunning RD, Borowitz M, Matutes E, et al. Precursor T lymphoblastic leukaemia/lymphoma (precursor T-cell acute lymphoblastic leukaemia). In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, eds. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic Tissues*. Lyon, France: IARC Press, 2001;115–117.
- 147-Brunning RD, Borowitz M, Matutes E, et al. Precursor B lymphoblastic leukaemia/lymphoma (precursor B-cell acute lymphoblastic leukaemia). In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, eds. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic Tissues*. Lyon, France: IARC Press 2001;111–114.
- 148-Borowitz MJ, Guenther KL, Shults KE, et al. Immunophenotyping of acute leukemia by flow cytometric analysis. Use of CD45 and right-angle light scatter to gate on leukemic blasts in three-color analysis. *Am J Clin Pathol* 2013;100:534–540.
- 149-Deschler B, Lubbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer* 2006;107:2099–2107.
- 150-Mason KD, Juneja SK, Szer J. The diagnosis of acute myeloid leukemia. *Blood Rev* 2006;20:71–82.
- 151-Best Pract Res Clin Haematol. 2017 Dec;30(4):287-289. doi: 10.1016/j.beha.2017.10.002. Epub 2017 Oct 4 Familial myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia.

- 152-Chronic lymphoid leukaemia. Bétrian S, Ysebaert L. *Rev Prat*. 2013 Jan;63(1):113-7.
- 153-Membrane antigen analysis in the diagnosis of lymphoid leukemias. Diagnosis, prognosis as related to immunophenotype, and recommendations for testing. Deegan MJ. *Arch Pathol Lab Med*. 2014 Jun;113(6):606-18.
- 154- Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, Wierda WG, O'Brien S, Gribben J, Rai K. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Jan 19;3:16096.
- 155-Lennert K, Mohri N, Stein H, et al. The histopathology of malignant lymphoma. *Br J Haematol* 2015;31(Suppl):193–203.
- 156-Devesa SS, Fears T. Non-Hodgkin's lymphoma time trends: United States and international data. *Cancer Res* 2012;52(19 Suppl):5432s–5440s.
- 157-Whiteside TL, Rowlands DT Jr. T-cell and B-cell identification in the diagnosis of lymphoproliferative disease. *Am J Pathol* 2017;88:754–792.
- 158-Hodgkin lymphoma facts and statistics. The Leukemia and Lymphoma Society, 2007;1–4.
- 159-Weiss LM, Movahed LA, Warnke RA, et al. Detection of Epstein-Barr viral genomes in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2017;320:502–506.
- 160-Mathas S. The pathogenesis of classical Hodgkin's lymphoma: a model for B-cell plasticity. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007;21:787– 804.
- 161-Kaplan HS. Hodgkin's disease. Cambridge, MA: Harvard University Press, 2012.)
- 162-Kadin ME, Glatstein E, Dorfman RF. Clinicopathologic studies of 117 untreated patients subjected to laparotomy for the staging of Hodgkin's disease. *Cancer* 1971;27:1277–2014).
- 163-Clarke CA, glaser SL, Dorfman RF, Bracci PM, Eberle E Holly Ea (January 2004). "Expert review of non-Hodgkin lymphomas in a population- based cancer registry: reliability of diagnosis and subtype calssifications".
- 164-Non-Hodgkin lymphoma, *Lancet* 2017 Jul 15;390(10091):298-310. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32407-2. Epub 2017 Jan 31.
- 165-"Immunohistochemistry of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas with emphasis on the diagnostic significance of the BNH9 antibody reactivity with anaplastic large cell (CD30 positive) lymphomas." Carbone A, Gloghini A, Volpe R. *Cancer*. 1992 Dec 1;70(11):2691-8)
- 166-Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma: spectrum of morphologic and immunophenotypic overlap. Elgin J, Phillips JG, Reddy VV, Gibbs PO, Listinsky CM. *Ann Diagn Pathol*. 2009 Oct;3(5):263-75.
- 167-Leucocyte common antigen in the differential diagnosis of non-Hodgkin's disease. Strauchen JA. *Hematol Oncol*. 2019 Mar-Apr;7(2):149-53).
- 168-Santin AD. Lymph node metastases: the importance of the microenvironment. *Cancer*. 2000;88:175–179.
- 169-Fidler IJ, Gersten DM, Hart IR. The biology of cancer invasion and metastases. *Adv Cancer Res* 2018;28:149–250.
- 170-Auerbach R. Patterns of tumor metastasis: organ selectivity in the spread of cancer cells [Editorial]. *Lab Invest* 2018;58:361–364.
- 171-Auerbach R. Patterns of tumor metastasis: organ selectivity in the spread of cancer cells [Editorial]. *Lab Invest* 2018;58:361–364.