

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/235916714>

# Fisiopatologia da asma grave

Article · January 2006

CITATIONS

5

READS

324

2 authors:



[Ana Todo Bom](#)

Coimbra University Hospital, Faculty of Medicine of University of Coimbra

166 PUBLICATIONS 6,014 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



[Anabela Mota Pinto](#)

University of Coimbra

133 PUBLICATIONS 3,787 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



GPEU - Grupo Português de Estudos de Urticária [View project](#)



Influence of Caloric Restriction on Ageing [View project](#)

# Fisiopatologia da asma grave

Rev Port Imunoalergologia 2006; 14 (Supl 2): 43 - 48

Ana Todo-Bom<sup>1</sup>, Anabela Mota Pinto<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Assistente graduada em Imunoalergologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

<sup>2</sup> Professora de Patologia Geral da Faculdade de Medicina de Coimbra

**A** história natural da asma e os condicionalismos de uma evolução para formas moderadas ou graves não está completamente estabelecida. Contudo, quer os factores genéticos quer os factores ambientais, serão determinantes na fisiopatologia e no prognóstico da doença. A asma é, por definição, uma doença inflamatória crónica das vias aéreas caracterizada por uma obstrução brônquica generalizada mas variável que é, pelo menos parcialmente, reversível espontaneamente ou através de intervenção farmacológica e que está associada a um aumento de reactividade a vários estímulos<sup>1</sup>. É pois o grau de inflamação e de broncospasmo, assim como a intensidade dos fenómenos de remodelação que ocorrem nas vias aéreas, que irá determinar a classificação da doença quanto à sua gravidade. Em todo este processo existe lesão de órgão prontamente reparada pela intervenção de mecanismos de defesa reguladores da resposta em curso. É fundamentalmente dos equilíbrios dinâmicos que se vão estabelecendo neste cenário que deve ser situada a fisiopatologia da asma grave.

A patogénese da asma associa-se a mecanismos moleculares e celulares da inflamação das vias aéreas. Na asma alérgica essa inflamação é em larga medida dependente da **sensibilização pela IgE**. No primeiro contacto do alergénio com o organismo, este é apresentado no contexto do Complexo *Major* de Histocompatibilidade aos Linfócitos T auxiliares (LT *helper* – LTh) que sintetizam citocinas que, por sua vez, promovem a diferenciação de linfócitos B em plasmócitos produtores de imunoglobulina E (IgE) específica do alergénio contactado.

Posteriormente, as IgE produzidas irão ligar-se aos receptores de alta afinidade para a IgE, que se encontram na membrana celular de **mastócitos** e de **basófilos**, ricos em mediadores da inflamação. No segundo contacto do mesmo alergénio com a submucosa, este liga-se às IgE presentes na superfície dos mastócitos e basófilos através de uma reacção antigénio-anticorpo, provocando a desgranulação destas células e a libertação de mediadores preformados (histamina) e derivados dos fosfolípidos de membrana (serotonina, leucotrienos, prostaglandinas),

susceptíveis de causar contracção do músculo liso brônquico e inflamação da mucosa respiratória, ou seja, provocar broncoespasmo e edema. Existe simultaneamente uma activação rápida dos macrófagos presentes nas vias aéreas e produção de espécies reactivas de oxigénio (ROS). Os linfócitos Th2, presentes na mucosa brônquica na asma, induzem a síntese de IgE pelos plasmócitos, pela acção de citocinas como a IL-4 e a IL-13 e favorecem a diferenciação e activação dos eosinófilos pela acção da IL-5. A intervenção do factor de crescimento GM-CSF (*Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*) tem capacidade amplificadora sobre este efeito. A resposta tardia ocorre como consequência de uma regulação positiva de citocinas, quimiocinas e de moléculas de adesão que motivam a activação e o recrutamento de células inflamatórias, em particular dos **linfócitos**, **basófilos** e **eosinófilos** e, ainda, **neutrófilos** e **macrófagos** para o local onde ocorreu o contacto. Os eosinófilos que infiltram a mucosa brônquica fixam também IgE na sua membrana e respondem ao contacto com o alérgeno libertando mediadores. A acumulação de eosinófilos gera quimiocinas pró-inflamatórias e enzimas citolíticas, incluindo a proteína catiónica eosinófila e a proteína básica *major* que provocam ruptura da integridade do epitélio das vias aéreas. De facto, três tipos celulares principais estão envolvidos no processo alérgico: eosinófilos, basófilos e linfócitos Th2, aparecendo consequentemente como fundamentais a expressão dos receptores **CCR3**, **CCR4** e **CCR8 para quimiotaxinas**, **eotaxinas** e **RANTES** (*Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted*).

As células epiteliais, endoteliais e os macrófagos são as principais fontes de eotaxinas, de *Rantes* e de *Monocyte Chemotactic Protein* (MCP3 e MCP4), pelo que intervêm definitivamente no processo alérgico<sup>2,3,4</sup>.

O **epitélio brônquico** desempenha um duplo papel na imunopatogenia da asma brônquica. Por um lado, as células colunares são lesadas e destacam-se, originando um desnudamento epitelial que abre caminho à penetração do alérgeno e ao seu contacto com células especializadas, células dendríticas. As células dendríticas captam o

alérgeno e apresentam-no aos LTh2 e expõem fibras não mielinizadas do sistema nervoso autónomo (SNA) que contêm **neuropeptídeos** pró-inflamatórios, nomeadamente da substância P (SP). Pode ainda ocorrer falência de metabolização de agonistas específicos destes receptores do SNA e dos enzimas responsáveis pela degradação de neuropeptídeos. A SP tem acções pró-inflamatórias e na broncomotricidade que podem contribuir para as alterações nas vias aéreas dos asmáticos por terem capacidade de provocar a desgranulação dos mastócitos, por activação directa nas proteínas G de membrana. Também os linfócitos e os macrófagos expressam receptores para a SP que os pode estimular a produzir citocinas. Este facto, associado à capacidade que as células inflamatórias têm para produzirem SP, pode conduzir a mecanismos de auto-entretenimento do processo inflamatório. A activação de células polimorfonucleares humanas pela substância P induz a produção de ROS, de interleucina-8 e à libertação de mieloperoxidase<sup>5,6,7,8</sup>.

Por outro lado, as células epiteliais quando activadas podem sintetizar diversos mediadores, nomeadamente citocinas e factores de crescimento biologicamente activos. As células epiteliais são capazes de libertar quantidades importantes de óxido nítrico (NO) e de se comportar como células apresentadoras. Outros tipos celulares envolvidos no processo inflamatório brônquico, particularmente macrófagos, neutrófilos e eosinófilos, produzem espécies reactivas de oxigénio nos períodos de agudização, provocando um desequilíbrio no balanço oxidante/antioxidante que tende a persistir<sup>9,10</sup>. O receptor da eotaxina CCR3 expresso em eosinófilos, basófilos e LTh2, além da função de atracção para estes grupos celulares, é também um potente activador do *burst* oxidativo. Para fazer face a estas agressões oxidativas, as células estão equipadas com um extenso repertório de enzimas **antioxidantes**. Os antioxidantes enzimáticos, como a superóxido dismutase, a glutatona peroxidase e a catalase, bem como os não enzimáticos como a vitamina C, a vitamina E e a glutatona reduzida, terão um papel fundamental na limitação da agressão provocada pelos radicais de oxigénio. A acção

destes radicais sobre a membrana celular pode ser testemunhado por aumento dos níveis plasmáticos do malonildialdeído. Este balanço pode eventualmente ser comprometido no caso de ocorrer redução da capacidade anti-oxidativa, nomeadamente da capacidade antioxidante total do plasma, conforme tem sido observado em doentes asmáticos graves<sup>11</sup>.

As células inflamatórias com origem na medula óssea após maturação e diferenciação são libertadas para a circulação e dirigem-se preferencialmente para as vias aéreas onde está a decorrer uma resposta inflamatória.

A resposta tardia, fortemente condicionada pela acção das células inflamatórias e respectivos mediadores, está associada a congestão, produção de muco e hiperreactividade brônquica<sup>12</sup>. As alterações ocorridas a nível da **microcirculação brônquica**, com ruptura da parede vascular e transudação plasmática, acentuam o edema e o estreitamento das vias aéreas. O número e dimensão dos vasos sanguíneos também estão aumentados na asma.

Existem já evidências claras que confirmam a intervenção determinante dos linfócitos T, particularmente da subpopulação Th2, quer na asma alérgica atópica quer na não atópica e na ocupacional. Está demonstrado que mesmo em asma não alérgica se observam na mucosa brônquica valores elevados de citocinas pró-eosinofílicas, nomeadamente de IL-5. Os mecanismos de inflamação mediados pela IgE podem ocorrer na ausência de padrões de hipersensibilidade a aeroalergénios reconhecidos, sugerindo a existência de respostas mediadas por IgE a moléculas do indivíduo, num mecanismo semelhante ao que ocorre em patologia auto-imune e, ainda, a ocorrência de respostas a **factores infecciosos** que contactam a mucosa respiratória<sup>13</sup>. A infecção pulmonar com vírus sincicial respiratório (RSV) induz a expressão mRNA para a IgE e para os seus receptores, atingindo a IgE específica no soro um pico 21 dias após infecção. Este vírus promove a desgranulação mastocitária das células sensibilizadas, sendo reconhecido que a IgE específica para RSV contribui para a fisiopatologia da disfunção das vias aéreas. Do mesmo modo, a IgE específica para *Clamidia pneumoniae* está

presente na asma, particularmente em idade pediátrica<sup>14,15,16</sup>.

A permanência de células inflamatórias nas vias aéreas depende em parte de factores que favoreçam a sua sobrevivência. A **apoptose**, ou morte programada, tem por função limitar a lesão dos tecidos, promovendo a resolução da inflamação. Na asma, alterações da regulação da apoptose podem condicionar sobrevida aumentada de células inflamatórias no brônquio, nomeadamente de linfócitos e de eosinófilos<sup>17</sup>. A inflamação asmática está claramente associada ao aumento das citocinas Th2 como a **IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13**. Factores como **IL-10, IL-18, IL-16 e a IL-21** serão produzidos no decurso do processo inflamatório concomitantemente com estes ou de forma sequencial, numa tentativa de atenuar este processo inflamatório. Diferenciam-se aparentemente do interferão gamma (**INF  $\gamma$** ) e das **proteínas do surfatante** presentes em áreas pulmonares não lesadas, regulando a inflamação de forma continuada, mesmo em condições basais. A proteína surfatante A (SP-A) melhora funções do macrófago alveolar e tem uma reconhecida acção imunomoduladora na inflamação das vias aéreas e na protecção contra a broncoconstricção. Essa acção será exercida por supressão do factor nuclear kB (NF-kB), reconhecido como um activador ubiquitário transcricional dos genes imunes.

A IL-10 tem capacidade de modular a resposta inflamatória por diminuir a síntese de citocinas associadas aos fenótipos Th1 e Th2, como a IL-1 $\beta$ , *Tumor Necrosis Factor* (TNF- $\alpha$ ), IL-16, IL-12, GM-CSF, G-CSF, de quimiocinas pró-inflamatórias, como a IL-8, *Macrophage Inflammatory Protein 1 alpha* (MIP 1 $\alpha$ ), RANTES, eotaxina e ainda de enzimas como a *Inducible Nitric Oxide Synthase* (iNOS), Cyclooxygenase tipo 2 (Cox-2) e a *Matrix Metalloproteinase-2* (MMP-2)<sup>18</sup>. A IL-10 parece ter também intervenção a nível do controlo da contracção do músculo liso, por aumentar a expressão do fenótipo de regulação dos LT auxiliares (L Th/CD4+), que subsequentemente sintetizam níveis elevados de IL-10.

A IL-16 é sintetizada por linfócitos T do tipo CD4+ e CD8+ em repouso e por células epiteliais quando

estimuladas em particular. Tem actividade quimiotática selectiva para os LT CD4+. O principal efeito da IL-16 nas vias aéreas é a frenagem da resposta inflamatória ao antígeno mediado por LTh2 (imunomodulação), conservando a capacidade de quimiotaxia para estas células. O receptor mais bem estudado da IL-16 é o CD4 de linfócitos, eosinófilos, células dendríticas e de monócitos, embora na sua ausência possa usar uma via de activação alternativa. A magnitude da expressão de IL-16 no epitélio em resposta à estimulação antigénica correlaciona-se inversamente com a intensidade da inflamação. Na medida em que a IL-16 inibe a proliferação do linfócito T através do seu receptor (TCR), provoca uma redução da produção de IL-4 e de IL-5 pelos linfócitos T sensibilizados. A nível do INF $\gamma$ , a sua acção traduz-se em produção aumentada. De acordo com os dados disponíveis, o perfil de citocinas segregadas por linfócitos submetidos a estimulação alérgica sob exposição a IL-16 é alterado, sendo claramente promovido um perfil Th1, que limita a inflamação alérgica. Existe uma correlação íntima entre o receptor CD4 e alguns receptores específicos de citocinas. Uma vez que o CCR5 é constitucionalmente associado ao receptor CD4, a estimulação por IL-16 das células T resulta na dessensibilização dos receptores CCR5 e CXCR4, afectando consequentemente a acção de quimiocinas, como a RANTES, MIP-1  $\alpha$  e MIP-1  $\beta$  e limitando a inflamação alérgica.

A **IL-21**, bem como o seu receptor IL-21R, está envolvida na promoção da actividade anti-tumoral do linfócito T e de células *natural killer*, desempenhando também uma acção muito importante na regulação das respostas do tipo Th2.

A proteína de células claras, *Clare cells* (**CC16**), secretada pelas células não ciliadas bronquiolares, tem acção de protecção contra o stress oxidativo e inflamação modulando a produção e actividade de vários mediadores. Podem observar-se reduções do CC16 no LLBA após indução de inflamação, sugerindo que níveis reduzidos podem significar perda de actividade anti-inflamatória e nas vias aéreas e para o aparecimento de inflamação na asma.

O *Transforming Growth Factor*  $\beta$  (TGF  $\beta$ ) contribui para a inflamação das vias aéreas, para alterações estruturais a nível do epitélio e submucosa, e expressa-se por macrófagos, neutrófilos, eosinófilos e fibroblastos. Os seus níveis elevados correlacionam-se com hiperreactividade brônquica, inflamação, deposição de colagénio e fibrose subepitelial. Mais recentemente, é, também, considerado um regulador negativo da inflamação das vias aéreas na asma. O TGF  $\beta$  secretado por linfócitos T CD4+ exerce um mecanismo de *feedback* negativo, eliminando a eosinofilia induzida por alérgeno.

As células **CD4+CD25+** constituem cerca de 10 % dos LT auxiliares (CD4+) totais. A presença do factor de transcrição Foxp3 afigura-se como essencial para a sua diferenciação em células T reguladoras. Estas células T reguladoras e as células Th3 (Células CD4+ que produzem TGF- $\beta$ ) terão um papel importante na regulação da asma, reduzindo a inflamação induzida por citocinas, e na activação celular imunitária. Estas células reguladoras terão uma intervenção que não se esgota na presença de alergia, sendo nestes doentes a acção de supressão preferencialmente dirigida às respostas TH1. Foi ainda observado que o factor de transcrição GATA3, associado à diferenciação Th2, ao contrário do factor de transcrição Th1 (T-bet), está fortemente expresso nas vias aéreas dos asmáticos<sup>19</sup>.

Quando os mecanismos de regulação falham ou estão alterados, o processo inflamatório e a broncoconstricção são mantidos e, consequentemente, as asma tendem a apresentar formas mais graves.

Os **factores etiológicos e desencadeantes** subjacentes à asma terão também um papel determinante na fisiopatologia e na evolução da doença. As crises graves de asma podem ser precipitadas por estímulos variados, incluindo exposição a alérgenos, infecções e poluentes. O grau de exposição a poluentes ambientais, bem como a temperaturas extremas, a existência de co-morbilidades, a recorrência prévia a serviços de urgência, o stress físico e psíquico e o estado imunitário e idade são condicionamentos importantes no prognóstico da doença. A alternância é considerada um alérgeno importante em muitas

comunidades. A sensibilização a este fungo é um importante factor de risco para o desenvolvimento de asma grave potencialmente fatal nos picos da estação da alternária<sup>20,21</sup>.

A agressão continuada exige **processos de reparação** repetidos. De novo é atribuído às células epiteliais um papel importante nesses processos de reparação tecidual. As proteínas da *matrix* extracelular, incluindo a fibroectina, terão uma intervenção nessa reparação. Existem quantidades aumentadas de colagénio do tipo III e do tipo V, de fibronectina e de tenascina depositado debaixo do epitélio brônquico nos asmáticos. Estas proteínas estruturais são diferentes das proteínas típicas da membrana basal. Não se trata, por isso, de um verdadeiro espessamento de membrana, mas de um depósito abaixo dessa membrana. Estas alterações, presentes nas vias aéreas dos asmáticos e indicativas de gravidade, só eram susceptíveis de ser observadas em autópsias. Presentemente, a broncofibroscopia permite testemunhar que o brônquio do asmático se apresenta ruborizado e edemaciado, aspectos típicos de processo inflamatório em curso. A celularidade do líquido de lavagem broncoalveolar e os estudos histológicos de biopsias brônquicas revelam a presença de mastócitos, linfócitos, eosinófilos e ainda de macrófagos activados<sup>22</sup>. Aliás, a presença de um elevado número de linfócitos CD4 no líquido de lavagem broncoalveolar (LLBA) é um sinal de gravidade para a asma, tal como o é a presença de LT activados nas biopsias brônquicas<sup>23</sup>.

Assim, os diversos meios auxiliares de diagnóstico disponíveis revelam a ocorrência de infiltrado de células inflamatórias activadas presente nas fases precoces da doença e remodelação das vias aéreas na fase crónica, embora os dois processos possam ocorrer simultaneamente em localizações diferentes do brônquio. O TGF- $\beta$  intervém na remodelação das vias aéreas, embora a ligação mais directa entre a resposta T específica ao alérgeno em fase aguda e a remodelação crónica das vias aéreas seja feita preferencialmente pela *activin A*<sup>24</sup>. A lesão das células epiteliais brônquicas conduz também à produção de mediadores capazes de activar os fibroblastos que, em resposta a outros mediadores dos mastócitos, proliferam

e sintetizam colagénio, levando assim à fibrose subepitelial. Para além dessa proliferação, algumas citocinas e mediadores produzidos por células estruturais levam à diferenciação dos fibroblastos em miofibroblastos, que contribuem para o espessamento da membrana basal subepitelial, característico da asma crónica, estando a fibrose subepitelial particularmente correlacionada com o grau de hiperreactividade brônquica a estímulos inespecíficos. A remodelação da mucosa brônquica, com deposição de colagénio, proliferação de fibroblastos e miofibroblastos, pode contribuir para a persistência da obstrução brônquica na asma. A hiperplasia e a hipertrofia do músculo liso brônquico estão intimamente associadas aos fenómenos de espessamento da parede brônquica, associada ao processo de remodelação. Este espessamento, que tem tradução imagiológica em tomografia axial computadorizada de alta resolução, persiste inalterado nos estudos de imagem, mesmo com tratamento anti-inflamatório direccionado, mesmo que este se revele capaz de reverter parcialmente os valores reduzidos de função ventilatória e restituir para a normalidade os valores de óxido nítrico no ar exalado. Estas alterações são mais acentuadas em formas de asma grave, comparativamente a formas moderadas da doença<sup>25,26,27</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. National Heart, Lung and Blood Institute. New NHLBI guidelines for the diagnosis and management of asthma. Lippincott Health Promot Lett 1997;2:8-9.
2. Wenzel S. Severe asthma in adults. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:149-60.
3. Schuh J, Blease K, Kunkel S, Hogaboam C. Chemokines and cytokines: axis and allies in asthma and allergy. Cytokine & growth factor Reviews 2003;14:503-10.
4. Bousquet J, Jeffery P, Busse W, Johnson M, Vignola A. Am J Respir Crit Care Med 2000;171:1720-45.
5. Van der Kleij HPM, Kraneveld AD, Redegeld FAM, Gerard NP, Morteau O, Nijkamp FP. The tachykinin NK1 receptor is crucial for the development of non-atopic airway inflammation and hyperresponsiveness. Eur J Pharmacol 2003;476:249-55.

6. Black PH. Stress and the inflammatory response: A review of neurogenic inflammation. *Brain, behaviour and Immunity* 2002;16:622-53.
7. Springer J, Groneberg DA, Pregla R, Fischer A. Inflammatory cells as source of tachykinin-induced mucus secretion in chronic bronchitis. *Regulatory Peptides* 2005;124:195-201.
8. Chu HW, Kraft M, Krause JE, Rex MD, Martin RJ. Substance P and its receptor neurokinin 1 expression in asthmatic airways. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:713-22.
9. Springer J, Pleimes D, Scholz FR, Fischer A. Substance P mediates AP-1 induction in A549 cells via reactive oxygen species. *Regulatory Peptides* 2005;124:99-103.
10. Henderson Jr WR, Chi EY, Teo JL, Nguyen C, Kahn M. A small molecule inhibitor of redox-regulated NF-kappa B and activatorprotein-1 transcription blocks allergic airway inflammation in a mouse asthma model. *J Immunol* 2002;169:5294-9.
11. Todo Bom A, Proença T, et al. O Sistema Antioxidante na Asma Brônquica: Condicionalismos do Processo de Envelhecimento. *Rev Port Imunoalergologia* 2003;17-29.
12. Pearlman DS. Pathophysiology of the inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:S132-S7.
13. Kay AB The role of T lymphocytes in asthma. *Chem Immunol Allergy* 2006;91:59-75.
14. Dakhama A, Park JW, Taube C, Chayama K, Balhorn A, Joetham A, Wei XD, Fan RH, Swasey C, Miyahara N, Kodama T, Alvarez A, Takeda K, Gelfand EW. The role of virus-specific immunoglobulin E in airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;1:952-9.
15. Sutherland ER, Brandorff JM, Martin RJ. Atypical bacterial pneumonia and asthma risk. *J Asthma* 2004;41:863-8.
16. Epton MJ, Hales BJ, Thompson PJ, Thomas WR. T cell cytokine responses to outer membrane proteins of *Haemophilus influenzae* and the house dust mite allergens Der p 1 in allergic and non-allergic subjects. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1589-95.
17. Ying S, Khan LN, Meng Q, Barnes NC, Kay AB Cyclosporin A, apoptosis of BAL T-cells and expression of Bcl-2 in asthmatics *Eur Respir J* 2003;22:207-12.
18. Naclerio RM. Allergic rhinitis *N Engl J Med* 1991;19;325:860-9.
19. Karagiannidis C, Akdis M, Holopainen P, Woolley NJ, Hense G, Ruckert B, et al. Glucocorticoids upregulate FOXP3 expression and regulatory T cells in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:1425-33.
20. Saarinen K, Karjalainen A, Martikainen R, Uitti J, Tammilehto L, Klaukka T, Kurppa K Prevalence of work-aggravated symptoms in clinically established asthma. *Eur Respir J* 2003;22:305-9.
21. Bush RK, Prochnau JJ. Alternaria-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:227-34.
22. Barnes PJ. Pathophysiology of asthma. In: Barnes PJ et al., eds. *Asthma, Basic Mechanisms and Clinical Management*. 3rd edn. London: Academic Press 1998: 487-506.
23. Goleva E, Dunlap A, Leung DY. Differential control of TH1 versus TH2 cell responses by the combination of low-dose steroids with beta2-adrenergic agonists. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:183-91.
24. Karagiannidis C, Hense G, Martin C, Epstein M, Ruckert B, Mantel PY, et al. Activin A is an acute allergen-responsive cytokine and provides a link to TGF-beta-mediated airway remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:111-18.
25. Ketai L, Harkins M, Fiato KL, Iwamoto GK. Exhaled nitric oxide and bronchial wall thickening in asthmatics during and after acute exacerbation: evidence of bronchial wall remodeling. *J Asthma* 2005; 42:667-71.
26. Pepe C, Foley S, Shannon J, Lemiere C, Olivenstein R, Ernst P, Ludwig MS, Martin JG, Hamid Q. Differences in airway remodeling between subjects with severe and moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:544-9.
27. de Blic J, Tillie-Leblond I, Emond S, Mahut B, Dang Duy TL, Scheinmann P. High-resolution computed tomography scan and airway remodeling in children with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:750-4.