

Remodelarea bronșică în astm

Prof. Univ. Dr. M.L. NEAMȚU, Dr. LUMINIȚA DOBROTĂ,
Dr. S. IURIAN, Dr. B. NEAMȚU
Clinica de Pediatrie Sibiu, Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu

REZUMAT

Lucrarea își propune abordarea astmului bronșic din perspectiva remodelării bronșice, făcând apel la definiție, la cele mai importante aspecte structurale tisulare (fiziologice și patologice). Remodelarea bronșică presupune alterarea în dimensiuni, masă sau număr a componentelor structurale tisulare care survine în timpul creșterii (normal) sau ca răspuns la injurie/inflamație cronică (remodelare patologică). Alterarea epiteliului bronșic, îngroșarea membranei bazale reticulare, creșterea cantității de collagen interstițial, vasodilatația, hipertrofia musculaturii netede bronșice, hipersecreția de mucus; toate sunt cunoscute ca fiind cele mai importante modificări structurale în astm la adult. Studiile bioptice efectuate la copiii cu astm demonstrează prezența infiltratului limfocitar și mai puțin eozinofilic, iar hipertrofia musculaturii netede este mai puțin importantă. Dacă admitem că plămânii cresc rapid în primii ani, atunci impactul remodelării normale este mai mare decât la adult.

Cuvinte cheie: Astm bronșic; remodelare fiziologică; remodelare patologică

ABSTRACT

Bronchial remodelling in the bronchial asthma

The paper's aim is to present the bronchial asthma from bronchial remodeling perspective, using the definition, the most important aspects of tissular structures (physiological and pathological aspects). Bronchial remodeling is defined as alteration of dimensions, masses or number of tissue structural components, normally found during growth (normal) or as an answer to the chronic injury or inflammation (pathological remodeling). The bronchial epithelium alteration, the reticular basal membrane thickness, the increase of interstitial collagen, the vasodilatation, the bronchial smooth muscle mass enlargement, the mucus hypersecretion are well-known like the most important adult asthma structural modifications. In children, the byoptic studies demonstrated the presence more lymphocyte than eosinophilic infiltrates, and the bronchial smooth muscle mass enlargement is not so important. If we admit that the lungs develop very quickly in the first years of life, then the normal remodeling impact is more important.

Key words: Bronchial asthma; normal remodeling; pathological remodeling

Deși termenul de reversibilitate a obstrucției căilor aeriene face parte din definiția astmului, va fi greu de imaginat că procesul va fi complet; modificările structurale persistă în ciuda remisiunii clinice.

Inflamația și remodelarea peretelui căilor aeriene joacă un rol important în fiziopatologia astmului, cu atât mai mult cu cât cele două procese persistă prin expunerea repetată la factorii determinanți/favorizanți.

Procesul de remodelare este diferit la adultul astmatic sau cu BPOC față de copilul astmatic, la care studiile limitate de histopatologie nu permit precizarea naturii și magnitudinii modificărilor structurale din peretele căilor aeriene. □

I. STRUCTURA NORMALĂ A CĂILOR AERIENE

Peretele căilor aeriene conține glande mucoase, cartilagi, musculatură netedă, țesut conjunctiv. Epiteliul care mărginește peretele căilor aeriene

mari (centrale) are formă *columnară*, *pseudostratificată*, cu celule *goblet* și ciliate, în timp ce în căile aeriene distale epiteliul este *cuboidal*.

Glandele mucoase ocupă 12% din grosimea peretelui în bronhiile mari; se diminuează către căile aeriene distale. Cartilagiul ocupă 30% din grosimea peretelui în bronhiile lobare; dispăre la nivelul bronhiolilor. Deci, bronhiolile sunt lipsite de cartilagiu și glande mucoase.

Musculatura netedă ocupă 5% din grosimea peretelui bronhiilor mari și 20% în bronhiole.

Rețeaua vasculară bronhială își are originea în aortă și arterele intercostale. Este formată dintr-un plex adventicial (format din vase de calibru mare și situat pe suprafața externă a peretelui căilor aeriene) și un plex submucos (format din vase de calibru mic), unite prin vasele comunicante care străbat stratul muscular. Sângele venos tributar căilor aeriene centrale drenează prin venele bronhice în vena *azygos* și *hemiazgyos*. Sângele venos tributar căilor aeriene distale drenează în venele pulmonare. Acest sistem vascular împarte, în mod convențional, peretele căilor aeriene în două compartimente, adventicial și submucos, alimentate prin vase separate, fapt ce ar putea genera tipuri diferite de reacții inflamatorii (24). □

II. STRUCTURA CĂILOR AERIENE LA ADULTUL ASTMATIC

În general, se admite că alterarea musculaturii netede și remodelarea marcată a peretelui căilor aeriene joacă un rol important în fiziopatologia astmului la adult. Studiile histopatologice la astmaticii adulți arată că procesul de remodelare afectează (prin îngroșare) atât porțiunea externă, cât și cea internă a peretelui căilor aeriene.

Îngroșarea pereților căilor aeriene produce următoarele efecte:

- afectează lumenul îngustându-l și limitând astfel fluxul de aer;
- schimbă proprietățile mecanice ale peretelui cu alterarea calibrului lumenal;
- explică o mare parte din hiperreactivitatea bronșică (18).

Remodelarea peretelui căilor aeriene la adultul cu astm presupune:

- hiperplazia/hipertrofia musculaturii netede;
- creșterea numărului și dimensiunilor vaselor sanguine;
- hiperplazia celulelor *goblet*;
- edemul peretelui;
- leziuni ale celulelor epiteliale;
- îngroșarea stratului subepitelial de colagen al membranei bazale.

Este evident că astmul este o boală inflamatorie, studiile arătând că pereții căilor aeriene prezintă infiltrat inflamator predominant eozinofilic, dar și mastocitar, limfocitar și neutrofilic. Procesul inflamator generează exsudat care conține fluid și celule ce aranjează suprafața epitelială a căilor aeriene. Exsudatul este generat de vasele din submucoasă sub controlul unui număr mare de mediatori ai inflamației. Mucusul (provenit din glandele mucoase și celulele secretoare de mucus) poate obstrua căile aeriene (*mucus plugging*). Kuyper și colab. (25) demonstrează că la adulții astmatici ocluzia prin mucus se produce într-un procent de 37%, iar prin celule într-un procent de 23%; diferența este mare față de adulții neastmatici (6 și respectiv, 3%). □

III. STRUCTURA CĂILOR AERIENE LA COPILUL ASTMATIC

Un studiu realizat în urmă cu 28 ani pe biopsii bronșice la doi copii cu astm a demonstrat aceleași modificări structurale descrise în remodelarea la adultul astmatic: *mucus plugging*, hiperplazie de celule *goblet*, îngroșare de membrană bazală, hipertrofie de musculatură netedă și infiltrat eozinofilic (9).

Alte studii confirmă prezența inflamației bronșice la doar 60% din copiii astmatici, iar infiltratul inflamator este mai mult limfocitar decât eozinofilic.

Diferențele de structură ale căilor aeriene la copilul astmatic față de adult se explică în primul rând prin calibrul mult mai mic al căilor aeriene la copil; deși arborele bronșic este complet dezvoltat la naștere, alveolizarea continuă și va fi completă doar în al doilea an de viață (45). Atâta timp cât alveolizarea continuă, calibrul căilor aeriene este dinamic, cu efect semnificativ asupra fluxului de aer și conductanței periferice (15). De aceea, îngroșarea peretelui bronșic și/sau ocluzia lumenului bronșic la copilul mai mic de doi ani poate modula simțitor creșterea plămânului, cu scăderea semnificativă a fluxului de aer.

IV. REMODELAREA BRONȘICĂ

DEFINIȚIE

Alterarea în dimensiuni, masă sau număr a componentelor structurale tisulare care survin în timpul creșterii sau ca urmare a injuriilor, inclusiv inflamația. Remodelarea poate fi normală, în timpul dezvoltării pulmonare normale sau ca răspuns la injuria acută sau anormală, atunci când injuria este cronică (20).

În astm sau BPOC, remodelarea și inflamația persistă având ca și consecință dificultăți în menținerea unei funcții normale a căilor aeriene.

În astm, persistența poate fi rezultatul inhalațiilor repetate de alergen sau expunerii la infecții. Intră în discuție și răspunsul inflamator anormal al gazdei sau un defect al procesului reparator, ambele condiționate genetic. Cele mai afectate structuri sunt căile aeriene proximale (îngroșarea, hipertrofia musculaturii netede bronșolare).

În BPOC, injuria este reprezentată de expunerea repetată, activă sau pasivă, la fumul de țigară, poluanți din mediul ocupațional, infecția cronică sau latentă, interacțiunea acestor factori. Cele mai afectate structuri sunt parenchimul pulmonar și căile aeriene mici-distale (îngroșare, fibroză, alterarea conexiunii alveolo-bronșolare, stenoză).

Alterarea epitelială

Presupune denudarea suprafeței epitelului, cu evidențierea corpiilor Creola în spută și a celulelor epiteliale în număr crescut în lavajul bronhoalveolar. Mărimea pierderii de suprafață epitelială este corelată cu mărimea hiperreactivității căilor aeriene, totuși, denudarea epitelială nu este un reper sigur pentru evaluarea extensiei injuriei sau răspunsului la tratament (21,32).

Răspunsul mitotic crescut în celulele indemne este de cele mai multe ori un răspuns reparator anormal (34) care reprezintă furnizorul cvasipermanent de citokine proinflamatorii și factori de creștere (FC): FC derivat epitelial, *transforming FC-β*, endotelina, *FC insulin like*, FC derivat plachetar, FC fibroblastic. Câțiva dintre aceștia sunt capabili să inducă proliferarea fibroblaștilor subepiteliali și să stimuleze diferențierea și activarea miofibroblaștilor (23).

Răspunsul reparator anormal ar putea fi implicat și în îngroșarea membranei bazale reticulare și în inducerea alterării musculaturii netede bronșice, a glandelor secretoare de mucus și a pereților vasculari.

Eliberarea acestor molecule și a altora (IL-8, CXCL8, eotaxina, chemokinele, RANTES) produc un gradient de chemoatracție atât pentru celulele inflamatorii, cât și pentru celulele structurale alterate fenotipic.

Îngroșarea membranei bazale reticulare (aspectul hialin al laminei reticularis subepiteliale) este patognomonică în astm (2,19). Este corelată pozitiv cu hiperreactivitatea bronșică și nu a fost demonstrată la adulții fumători cu BPOC.

Survine precoce în astm (34), chiar înainte de diagnosticarea clinică (35), nu înainte însă de vârsta de 24 luni (41).

Este similară la adulții și copiii cu astm.

Poate fi redusă semnificativ (nu complet) prin corticoterapie inhalatorie, dar numai după tratament pe termen lung (peste 1 an) (44, 49).

Studiile histologice efectuate (6,10,16,17,30) *post-mortem* (la pacienții cu astm bronșic care au decedat prin astm bronșic) descriu lărgirea membranei bazale reticulare pe seama *laminei reticularis* (9,29,31), *lamina rara* și *densa* fiind indemne.

Studiile imunohistochimice demonstrează că zona îngroșată ar conține collagen de tip III și V, în mai mică măsură collagen de tip I și fibronectină; nu suferă modificări laminina și collagenul de tip IV (38).

Colagenul interstițial

Este strâns legat de *lamina reticularis* subepitelială. Fibrele reticulare sunt mai subțiri și formează o rețea de fibre paralele.

Creșterea cantității de collagen interstițial, înțelegând prin aceasta fibroza pereților căilor aeriene, este patognomonică pentru adulții fumători cu BPOC (5,8,43).

Deși în parenchimul pulmonar al adultului cu emfizem consecutiv BPOC se excludea prezența evidentă a fibrozei (5,8,27,43,46), identificarea de fibroze focale în unele cazuri poate fi explicată ca și rămășiță a unui proces reparator.

Angiogeneza

Este evidentă în astmul sever corticodependent (47). Vasodilatația, congestia, edemul de perete ce interesează vasele sanguine din mucoasa bronșică contribuie la tumefacția și rigiditatea peretelui căilor aeriene (7,24,26).

Dacă angiogeneza este corelat, de regulă, și cu bronșiectazia și survine ca urmare a infecțiilor (cronice/latente virale, bacteriene sau cu *Mycoplasma*), ea nu a fost încă raportată ca fiind o modificare tipică asociată BPOC (28).

Hipertrofia musculaturii netede bronșice

Musculatura netedă bronșică este structurată după un model geodezic, încercuind ca două spirale opuse căile aeriene. De aceea, când musculatura se contractă nu se produce doar bronhoconstricție, ci și scurtarea bronhiei respective. Acest lucru este important deoarece orice factor care acționează asupra căilor aeriene, crescându-le densitatea, va întâmpina rezistență la scurtarea căilor aeriene (26).

În astmul fatal, musculatura netedă ocupă un procent de 12% din peretele bronșic, față de numai 5% la subiecții normali.

În BPOC nu au fost observate alterări pe suprafețe mari în musculatura netedă bronșică (33). De

asemenea, nu s-au putut face corelații între masa musculară și limitarea fluxului de aer. Totuși, studii ale căilor aeriene mici în BPOC au demonstrat reducerea FEV₁ în cazul creșterii stratului muscular din peretele bronșic (39).

Sunt incriminate câteva mecanisme care contribuie la creșterea masei musculare în astm:

- hiperplazia fibrelor musculare (3,4,22), la nivelul căilor aeriene mari;
- hipertrofia fibrelor musculare (12,13), la nivelul căilor aeriene mici; se datorează creșterii numărului de miocite și mai puțin a creșterii dimensiunilor celulelor musculare (50).

În astm, răspunsul la alergen este de diferențiere a miocitelor (fibromiocyte) existente în musculatura netedă care migrează în zonele subepiteliale unde formează noi structuri musculare anormale (20). Injuria epitelială și răspunsul musculaturii netede sunt consecințe ale injuriei endoteliale.

Hipersecreția

Mulți indivizi cu astm prezintă producție excesivă de mucus, care împreună cu exsudatul inflamator formează dopuri ce obstruează căile aeriene, obstrucții dificil de înlăturat prin tuse (1,48).

Celulele goblet epiteliale și glandele submucoase secretoare de mucus sunt sursele majore ale mucusului intralumenal. Hiperplazia celulelor goblet este specifică pentru căile aeriene mari în astm (11,42) și bronșita cronică (37); în căile aeriene mici din BPOC, celulele goblet cresc numeric printr-un proces de metaplazie a mucoasei (37,40). Este încă de discutat dacă metaplazia mucoasei se produce și în astm. Unii cercetători sugerează că mucusul găsit în căile aeriene mici este mai degrabă produs în căile aeriene mari de unde este aspirat (11).

Hipertrofia glandelor submucoase este observată atât în astm, cât și în BPOC. În astm, există o proporție normală între acinii seroși și mucoși din glande, spre deosebire de bronșita cronică în care crește proporția de acini mucoși în defavoarea celor seroși (14). Cum acinii seroși contribuie cu o varietate de substanțe antibacteriene (lizozim, lactoferin, IgA secretor), reducerea lor numerică în cursul remodelării duce la colonizarea bacteriană cronică a căilor aeriene. □

V. CONSECINȚE TERAPEUTICE

Modificările structurale amintite pot fi sensibile la corticoterapie fie direct, prin efectele asupra procesului de remodelare, fie indirect, prin efectele steroizilor în inflamația implicată în remodelare.

VI. CONCLUZII

Inflamația și remodelarea peretelui căilor aeriene joacă un rol important în fiziopatologia astmului la adult și copil.

Remodelarea peretelui căilor aeriene la adultul cu astm include:

- hiperplazia/hipertrofia musculaturii netede;
- creșterea numărului și dimensiunilor vaselor sanguine;
- hiperplazia celulelor goblet;
- edemul peretelui;
- leziuni ale celulelor epiteliale;
- îngroșarea stratului subepitelial de collagen al membranei bazale.

Dacă admitem că plămânii cresc rapid în primii ani de viață, atunci schimbările în structura căilor aeriene pot avea un impact fiziologic mult mai profund la copil.

Rămâne întrebarea: Sunt modificările histopatologice din astm aceleași la copil ca și la adult? Dificil de răspuns, în limitele etice și practice impuse de studiile de histopatologie la copilul mic. □

BIBLIOGRAFIE

1. Aikawa T, Shimura S, Sasaki H et al – Marked goblet cell hyperplasia with mucus accumulation in the airways of patients who died of severe acute asthma attack. *Chest*, 1992, 101, 916-921.
2. Amin K, Lúdvíksdóttir D, Janson C et al – Inflammation and structural changes in the airways of patients with atopic and nonatopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162, 2295-2301.
3. Black JL, Johnson PR, Armour CL – Factors controlling transduction signalling and proliferation of airway smooth muscle. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2001, 1, 116-121.
4. Black JL, Roth M, Lee J et al – Mechanisms of airway remodeling: airway smooth muscle. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164, S63-S66.
5. Bosken CH, Wiggs BR, Paré PD et al – Small airway dimensions in smokers with obstruction to airflow. *Am Rev Respir Dis*, 1990, 142, 563-570.
6. Cardell BS, Pearson RSB – Death in asthmatics. *Thorax*, 1959, 14, 341-52.
7. Carroll NG, Cooke C, James AL – Bronchial blood vessel dimensions in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, 155, 689-695.
8. Cosio M, Ghezzi H, Hogg JC et al – The relations between structural changes in small airways and pulmonary-function tests. *N Engl J Med*, 1977, 298, 1277-1281.
9. Cutz E, Levison H, Cooper DM – Ultrastructure of airways in children with asthma. *Histopathology*, 1978, 2, 407-421.
10. Dunnill MS – The pathology of asthma, with special reference to changes in the bronchial mucosa. *J Clin Pathol*, 1960, 13, 27-33.
11. Dunnill M, Massarella GR, Anderson JA – A comparison of the quantitative

- anatomy of the bronchi in normal subjects, in status asthmaticus, in chronic bronchitis and in emphysema. *Thorax*, 1969, 24, 176-179.
12. **Elbina M, Takahashi T, Chiba T, Motomiya M** – Cellular hypertrophy and hyperplasia of airway smooth muscle underlying bronchial asthma, a 3-D morphometric study. *Am Rev Respir Dis*, 1993, 148, 720-726.
 13. **Ebina M, Yaegashi T, Motomiya M, Tanemura M** – Distribution of smooth muscle along the bronchial tree, a morphometric study of ordinary autopsy lungs. *Am Rev Respir Dis*, 1990, 141, 1322-1326.
 14. **Glynn AA, Michaels L** – Bronchial biopsy in chronic bronchitis and asthma. *Istanbul Tip Fak Mecmuasi*, 1960, 15, 142-153.
 15. **Hogg JC, Williams J, Richardson JB et al** – Age as a factor in the distribution of lower-airway conductance and in the pathologic anatomy of obstructive lung disease. *N Engl J Med*, 1970, 282, 1283-1287.
 16. **Houston JC, de Navasquez S, Trounce JR** – A clinical and pathological study of fatal cases of status asthmaticus. *Thorax*, 1953, 8, 207-13.
 17. **Huber HL, Koessler KK** – The pathology of bronchial asthma. *Arch Intern Med*, 1992, 30, 689-760.
 18. **James AL, Paré PD, Hogg JC** – The mechanics of airways narrowing in asthma. *Am Rev Respir Dis*, 1989, 139, 242-246.
 19. **Jeffery PK** – Pathology of asthma. *Br Med Bull*, 1992, 48, 23-39.
 20. **Jeffery PK** – Remodeling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164, S28-S38.
 21. **Jeffery PK, Wardlaw AJ, Nelson FC et al** – Bronchial biopsies in asthma, an ultrastructural, quantitative study and correlation with hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis*, 1989, 140, 1745-1753.
 22. **Johnson PR, Roth M, Tamm M et al** – Airway smooth muscle cell proliferation is increased in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164, 474-477.
 23. **Knight DA, Holgate ST** – The airway epithelium, structural and functional properties in health and disease. *Respirology*, 2003, 8, 432-446.
 24. **Kuwano K, Bosken CH, Paré PD et al** – Small airways dimensions in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis*, 1993, 148, 1220-1225.
 25. **Kuyper IM, Paré PD, Hogg JC et al** – Characterization of the luminal contents in fatal asthma (abstract). *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163, A757.
 26. **Lambert RK, Wiggs BR, Kuwano K et al** – Functional significance of increased airway smooth muscle in asthma and COPD. *J Appl Physiol*, 1991, 74, 2771-2781.
 27. **Lang MR, Fiaux GW, Gilooly M et al** – Collagen content of alveolar wall tissue in emphysematous and non-emphysematous lungs. *Thorax*, 1994, 49, 319-326.
 28. **Magee F, Wright JL, Wiggs BR et al** – Pulmonary vascular structure and function in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 1988, 43, 183-189.
 29. **McCarter JH, Vazquez JJ** – The bronchial basement membrane in asthma. *Arch Pathol*, 1966, 82, 328-335.
 30. **Messer JW, Peters GA, Bennett WA** – Causes of death and pathologic findings in 304 cases of bronchial asthma. *Dis Chest*, 1960, 38, 616-624.
 31. **Molina C, Brun J, Coulet M, Betail G, Delage J** – Immunopathology of the bronchial mucosa in „late-onset“ asthma. *Clin Allergy*, 1977, 7, 137-145.
 32. **Ordoñez C, Ferrando R, Hyde DM et al** – Epithelial desquamation in asthma, artifact or pathology? *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162, 2324-2329.
 33. **Paré PD, Wiggs BR, James A et al** – The comparative mechanics and morphology of airways in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 1991, 143, 1189-1193.
 34. **Payne DNR, Rogers AV, Ädelroth E et al** – Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167, 78-82.
 35. **Pohunek P, Roche WR, Turzikova J et al** – Eosinophilic inflammation in the bronchial mucosa of children with bronchial asthma. *Eur Respir J*, 1997, 11, 160s.
 36. **Puddicombe SM, Polosa R, Richter A et al** – Involvement of the epidermal growth factor receptor in epithelial repair in asthma. *FASEB J*, 2000, 14, 1362-1374.
 37. **Reid LM** – Pathology of chronic bronchitis. *Lancet*, 1954, 266, 274-278.
 38. **Roche WR, Beasley R, Williams JH et al** – Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. *Lancet*, 1989, I, 520-524.
 39. **Saetta M, Di Stefano A, Turato G et al** – CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 157, 822-826.
 40. **Saetta M, Turato G, Baraldo S et al** – Goblet cell hyperplasia and epithelial inflammation in peripheral airways of smokers with both symptoms of chronic bronchitis and chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161, 1016-1021.
 41. **Saglani S, Malmström K, Pelkonen AS et al** – Absence of reticular basement membrane thickening in symptomatic infants with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 169, A265.
 42. **Shimura S, Andoh Y, Haraguchi M et al** – Continuity of airway goblet cells and intraluminal mucus in the airways of patients with bronchial asthma. *Eur Respir J*, 1996, 9, 1395-1401.
 43. **Snider GL** – Chronic obstructive pulmonary disease—a continuing challenge. *Am Rev Respir Dis*, 1986, 133, 942-944.
 44. **Sont JK, Willems LN, Bel EH et al** – Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 159, 1043-1051.
 45. **Thurlbeck WM** – Postnatal human lung growth. *Thorax*, 1982, 37, 564-571.
 46. **Vlahovic G, Russell ML, Mercer RR, Crapo JD** – Cellular and connective tissue changes in alveolar septal walls in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 160, 2086-2092.
 47. **Vrugt B, Wilson S, Bron A et al** – Bronchial angiogenesis in severe glucocorticoid-dependent asthma. *Eur Respir J*, 2000, 15, 1014-1021.
 48. **Wanner A** – Airway mucus and the mucociliary system. In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW (editors): *Allergy, principles and practice*, St. Louis, MO, CV Mosby, 1988, 541-548.
 49. **Ward C, Pais M, Bish R et al** – Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Thorax*, 2002, 57, 309-316.
 50. **Woodruff PG, Dolganov GM, Ferrando RE et al** – Hyperplasia of smooth muscle in mild to moderate asthma without changes in cell size or gene expression. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 169, 1001-1006.

