



Brazilian Journal of Otorhinolaryngology

ISSN: 1808-8694

revista@aborlccf.org.br

Associação Brasileira de
Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-
Facial
Brasil

de Toledo Leme Constantino, Guilherme; Ferreira de Mello Jr., João
Remodelamento das vias aéreas inferiores e superiores
Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, vol. 75, núm. 1, enero-febrero, 2009, pp. 151-156
Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial
São Paulo, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=392437881024>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe , Espanha e Portugal
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

Remodelamento das vias aéreas inferiores e superiores

Remodeling of the lower and upper airways

Guilherme de Toledo Leme Constantino¹, João Ferreira de Mello Jr.²

Palavras-chave: asma, remodelamento, rinite.
Keywords: asthma, remodeling, rhinitis.

Resumo / Summary

Remodelamento pode ser definido como modelar novamente ou de forma diferente, reconstruir. Trata-se de um aspecto crítico do processo de reparação de lesões em todos os órgãos, representando um evento dinâmico de produção e degradação de matriz, em reação a inflamação, levando à reconstrução normal do tecido ou à formação de um tecido patológico. **Objetivo e Método:** Comparar os dados existentes em literatura entre o remodelamento de vias aéreas inferiores e superiores. **Resultado:** Asma é uma doença inflamatória crônica associada a remodelamento de vias aéreas. Na rinite alérgica, outra doença inflamatória crônica, o remodelamento é ainda pouco entendido. Apesar de a inflamação ser similar na rinite alérgica e asma, a extensão patológica do remodelamento nasal, assim como sua repercussão clínica, pode ser diferente dos brônquios. **Conclusão:** O remodelamento nas vias aéreas superiores ocorre em menor intensidade que nas vias inferiores, mas é aparente que a estrutura da mucosa nasal de pacientes com rinite não é normal.

Remodeling is defined as modeling again or differently, as reconstructing. Remodeling is a critical aspect of wound repair in all organs; it represents a dynamic process that associates the production and degradation of matrix in reaction to inflammation. This leads to normal reconstruction or a pathologic process. **Aim and Methods:** To compare data in the current literature on upper and lower airways.

Results: Asthma is a chronic inflammatory disease associated with abnormal airways remodeling. In allergic rhinitis, another chronic inflammatory disease, remodeling is still poorly understood. Even though inflammation is similar in allergic rhinitis and asthma, the pathologic extent of nasal remodeling, as well as its clinical consequences, might be different from those in bronchi. **Conclusion:** Remodeling occurs less in upper airways compared to lower airways; it is apparent, however, that the structure of the rhinitic nose is not normal.

¹ Médico Otorrinolaringologista. Fellow de cirurgia endoscópica endonasal do HC/FMUSP.

² Professor Livre-Docente da Disciplina de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP/ São Paulo.

Endereço para correspondência: Guilherme de Toledo Leme Constantino - R. Conceição de Monte Alegre 767 ap. 111 Brooklin São Paulo SP 04563-062.

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da RBORL em 8 de janeiro de 2007. cod. 3584.

Artigo aceito em 15 de março de 2007.

INTRODUÇÃO

Remodelamento pode ser definido como modelar novamente ou de forma diferente, reconstruir. Trata-se de um aspecto crítico do processo de reparação de lesões em todos os órgãos, levando à reconstrução normal do tecido ou à formação de um tecido patológico¹. As principais características histológicas da inflamação crônica e remodelamento são: infiltração por macrófagos e linfócitos; proliferação de fibroblastos, que podem assumir a forma de miofibroblastos; angiogênese; aumento de tecido conectivo (fibrose) e destruição tissular².

A rinite alérgica é uma afecção inflamatória das vias aéreas superiores, porém a inflamação, isoladamente, não explica a natureza crônica da doença. Na asma pode-se demonstrar o papel do epitélio brônquico como regulador chave dos processos inflamatórios das vias aéreas e respostas de remodelamento. Desta forma, muitos estudos estão sendo conduzidos para comprovar o mesmo em relação às vias aéreas superiores³.

Apesar de a asma ser considerada uma condição de obstrução do fluxo aéreo reversível, muitos asmáticos, adultos e crianças, apresentam evidências de obstrução de via aérea residual, que pode ser detectada, inclusive, em pacientes assintomáticos. Este componente irreversível da obstrução da via aérea é resultado de alterações estruturais dos brônquios, que contribuem para mudanças no formato da via aérea e prejuízos funcionais de graus variados^{2,4}.

Assim, este trabalho tem como objetivo comparar os dados existentes em literatura entre o remodelamento de vias aéreas inferiores e superiores, principalmente, por não haver trabalhos científicos do nosso meio a respeito deste tema.

REVISÃO DE LITERATURA

1. Vias Aéreas Inferiores

Remodelamento de via aérea é um processo dinâmico de deposição e degradação de matriz extracelular em resposta a um trauma, levando à reconstrução do tecido danificado, que é muito importante no processo de cicatrização². O remodelamento na asma foi extensamente estudado e resulta em alterações no epitélio, lâmina própria e submucosa da via aérea com espessamento de sua parede. A inflamação na asma pode ser mediada por linfócitos Th2, que secretam citocinas capazes de orquestrar inflamação celular e hiperatividade brônquica⁵.

1.1 Características histopatológicas

Espessamento da membrana basal reticular

Em humanos, a membrana basal do epitélio da via aérea é composta por duas camadas: a lâmina basal,

considerada a membrana basal verdadeira, sem aumento nos asmáticos e a lâmina reticular formada por colágeno tipo I, III, V e fibronectina, que está espessada na asma⁶. Esta é uma característica comum e consistente na asma, com ocorrência precoce no processo patológico⁷. Há deposição plexiforme de imunoglobulinas, colágeno I e III, tenascina e fibronectina, sem evidência de depósito de laminina^{2,8}. Estas proteínas são produzidas por miofibroblastos ativados, levando à fibrose subepitelial^{12,9}. Em alguns estudos, o espessamento da membrana basal não pôde ser relacionado com severidade, duração ou etiologia da asma¹⁰, porém outros trabalhos observaram correlação com severidade da doença¹¹.

Matriz intersticial

Em asmáticos, foi descrita a presença de uma rede superficial anormal de fibras elásticas, sugerindo um processo elastolítico. Fibras elásticas mais profundas também estão alteradas em muitos doentes com asma^{2,12}.

A submucosa de asmáticos pode apresentar hiperplasia de fibras colágenas e deposição de fibronectina, laminina e tenascina^{2,13}.

Vasos sanguíneos

Aumento na vasculatura, vasodilatação e extravasamento micro-vascular são características do remodelamento na parede da via aérea. Pacientes com asma fatal têm, particularmente, maior número de vasos, entretanto, a extensão da neovascularização e angiogênese são ainda incertos^{14,15}.

Músculos lisos

Estudos de dissecação de cadáveres demonstraram hipertrofia e hiperplasia dos músculos lisos dos brônquios de asmáticos¹⁶. Experimentos com animais observaram que exposição prolongada a alérgenos pode causar aumento dos músculos lisos das vias aéreas¹⁷.

Glândulas

O remodelamento na asma inclui hiperplasia de células caliciformes, hipertrofia de glândulas mucosas e aumento na produção de muco^{18,19}.

1.2 Mediadores

Os linfócitos CD4+ têm importante papel na resposta de remodelamento por gerarem citocinas Th2 como interleucinas (IL) 5 e 13, associadas à promoção de fibrose^{6,20,21}. Os eosinófilos são muito atuantes no processo de remodelamento na asma, principalmente, através do TGF-β1 (fator transformador de crescimento β1), um dos principais mediadores envolvidos²⁰.

Outros mediadores que se encontram com elevação dos seus níveis são: fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento de fibroblastos, fator de

crescimento endotelial vascular (VEGF), IL-11, elastase, endotelina, metaloproteinases de matriz 2 e 9 (MMPs) e inibidor tissular de metaloproteinase 1 (TIMP)^{2,22,23}.

Os mastócitos também são importantes no remodelamento, ativando células mesenquimais através de mediadores como a triptase, que é uma potente estimuladora da proliferação de fibroblastos e células musculares lisas^{24,25}. Outro mediador liberado por mastócitos na asma é o inibidor da ativação de plasminogênio tipo 1, também associado a alterações do remodelamento²⁶.

O papel de alguns genes está em debate, principalmente o gene ADAM 33 (gene da proteína ancorada contendo uma desintegrina e metaloproteinase no domínio 33), que pode contribuir com alterações do processo de reparo tecidual^{23,27}.

1.3 Resposta ao tratamento

Muito se discute sobre a possibilidade de prevenção do remodelamento na asma com tratamento precoce com diversas drogas. Os corticoesteróides inalatórios são o principal tratamento para a asma. Acredita-se que o efeito antiinflamatório destes medicamentos consiga, pelo menos parcialmente, reduzir as citocinas e mediadores responsáveis pela inflamação crônica da asma, também causadoras do remodelamento^{28,29}. Os corticoesteróides inalatórios são capazes de diminuir a fibrose subepitelial, com redução do espessamento da membrana basal e hiperreatividade brônquica. Além disso, reduzem a vascularização da via aérea, mas sem haver redução dos níveis do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)^{30,31}. Outras drogas como inibidores de leucotrienos, cetotifeno, cromoglicato de sódio e teofilina têm ação antiinflamatória, porém são menos efetivas que os corticoesteróides. Todavia, o papel destas drogas no remodelamento ainda não é certo²⁸⁻³⁰.

Uma perspectiva futura são os imunoestimuladores como a anti-IL-5 e a seqüência imunoestimulatória de DNA contendo uma CpG (CpG DNA), que atuam inibindo a expressão de TGF-β1, assim reduzindo o remodelamento²⁰.

2. Vias Aéreas Superiores

2.1 Rinite Alérgica

Apesar de a inflamação ser semelhante na rinite alérgica e asma, a extensão patológica do remodelamento é menor nos casos de rinite. Os motivos para este fato não são claros, havendo duas hipóteses: produção de citocinas pelas células musculares lisas dos brônquios e origem embrionária diversa (nariz ectoderme e brônquios endoderme) com genes de diferenciação embriológica persistentes ou re-expresos na asma e rinite, governando padrões de remodelamento distintos²³.

2.1.1 Características histopatológicas

Epitélio

Existem poucos trabalhos investigando o epitélio nasal nos pacientes com rinite alérgica e, além disso, apresentam resultados conflitantes. Pacientes com rinite alérgica apresentam sinais de remodelamento não somente na mucosa nasal, mas também no epitélio dos brônquios, independente da presença de asma. Braunstahl et al. demonstraram aumento no número de eosinófilos na mucosa nasal e brônquica e aumento da espessura da membrana basal e descamação epitelial na mucosa dos brônquios de pacientes com rinite alérgica e sem asma. Mas, não foi visualizada alteração estrutural na mucosa nasal³². Entretanto, a definição de anormalidade no epitélio utilizadas nestes estudos foi de franca ruptura, em analogia com a asma, onde esta alteração é mais acentuada e, possivelmente, relacionada à força dinâmica exercida no epitélio durante a broncoconstricção, inexistente no nariz³³. Assim, apesar de não haver uma ruptura evidente do epitélio, como na asma, existem alterações mais sutis, muitas vezes, somente detectadas com microscopia eletrônica, como vacúolos citoplasmáticos e aumento do espaço intercelular³⁴. Displasia e metaplasia de células ciliadas podem estar presentes nos pacientes com rinite alérgica³⁵.

Membrana basal reticular

Assim como na asma, existe aumento da membrana basal reticular no epitélio nasal de pacientes com rinite alérgica, demonstrada em diversos trabalhos.

Chakir et al. realizaram biópsia dos brônquios de pacientes não-asmáticos com rinite alérgica e encontrou elevação da quantidade de colágeno tipo I e III e fibronectina na região reticular da membrana basal, associado a uma rede de miofibroblastos ao longo do epitélio, semelhante ao que se descreve para os asmáticos, mas em menor intensidade. Concluiu, então, que a fibrose subepitelial na rinite decorre da deposição de colágeno I e III e fibronectina produzidos por miofibroblastos brônquicos³⁶.

Montero et al. realizaram biópsia de concha inferior de 26 pacientes com rinite alérgica sem tratamento medicamentoso ou imunológico e encontraram alargamento da membrana basal em 92,3% dos casos, fibrose subepitelial em 92,4%, neutrófilos, eosinófilos e linfócitos em 100%, edema em 46,2% e dilatação vascular em 11,1%, sugerindo haver remodelamento na rinite alérgica³⁷. Sanai et al. compararam a mucosa da concha inferior de pacientes com rinite alérgica com a de controles não-alérgicos e detectou deposição de colágeno I e III na camada reticular da membrana basal com seu espessamento, significativamente mais acentuado nos casos com rinite alérgica. Entretanto, a quantidade total de colágeno não foi diferente nos

dois grupos, propondo que o remodelamento ocorre na mucosa nasal logo abaixo do epitélio, na região da membrana basal, através da deposição de colágeno³⁸. Todavia, Agha-Mir-Salim et al. em estudos sobre a membrana basal de concha inferior verificaram que o espessamento da membrana basal é um fenômeno comum, auxiliando na estabilização mecânica do epitélio. Desta forma, a deposição de colágeno serviria como um suporte mecânico para evitar expansão excessiva da mucosa nasal, mantendo a patência da cavidade nasal³⁹. Assim, Sanai et al. supõem que a inflamação alérgica acelera este processo fisiológico de deposição de colágeno na membrana basal da concha inferior, causando fibrose³⁸.

Glândulas

A mucosa nasal contém células caliciformes, que são glândulas secretoras de muco unicelulares, localizadas acima da membrana basal no epitélio e glândulas mucosas profundas na lâmina própria. Não existe consenso se há aumento do número de células caliciformes na rinite, mas, comprovam-se alterações estruturais como distensão dos ácinos com secreção, degeneração e obstrução de ácinos e ductos. Nas glândulas mucosas profundas são evidenciadas tanto compressão e atrofia como dilatação³³.

Vasos sanguíneos

A angiogênese na rinite alérgica ainda não foi comprovada definitivamente. Um estudo com medida da superfície vascular e densidade volumétrica não mostrou diferença entre pacientes com ou sem rinite⁴⁰. Porém, fatores angiogênicos como o fator de crescimento de célula endotelial derivado de plaqueta e o VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) foram encontrados elevados em pacientes com rinite^{23,33}. Outros indicadores de alteração vascular podem ser visualizados como afinamento e destruição da parede de arteríolas, deposição de globulinas e complemento na parede vascular e vasodilatação³³.

2.1.2 Mediadores

O remodelamento e a deposição de colágeno e outros produtos da matriz extra-cellular são atribuídos, pelo menos parcialmente, a um maior número e atividade de fibroblastos. Hoje em dia, pesquisam-se mediadores e citocinas como o fator de transformação de crescimento $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) e fator granulócito macrofágico estimulador de colônia (GM-CSF), que são liberados por células inflamatórias locais e causam, provavelmente, ativação destes fibroblastos^{41,42}. O óxido nítrico (NO) é um mediador chave na ação do fator de relaxamento derivado endotelial, responsável pelo relaxamento de músculos lisos vasculares⁴³. O NO se encontra aumentado em pacientes com asma e rinite alérgica, podendo ser utilizado como um futuro marcador de inflamação nas vias aéreas. Além desta função diagnóstica, há interesse no estudo do NO como participante de inflamação e remodelamento. Tewlik et al. demonstraram que o NO estimula a expressão de colágeno por fibroblastos derivados de pólipos nasais de pacientes com testes alérgicos positivos⁴².

Diversas outras citocinas são estudadas com possível papel no remodelamento de vias aéreas. A oncostatina M, da família da interleucina 6 (IL-6), por exemplo, é expressa na mucosa nasal e foi encontrada em níveis elevados em pacientes com rinite alérgica⁴⁴. A enzima heme oxigenase, responsável por ação antioxidante, catabolizando heme em monóxido de carbono (CO) e biliverdina, tem importante papel citoprotetor contra lesões oxidantes. Elhini et al. verificaram aumento de heme oxigenase 1 (HO-1) no tecido de pacientes com rinite alérgica e concluiu que o entendimento da expressão da HO-1 pode representar melhor manejo da rinite no futuro⁴⁵.

As metaloproteinases de matriz (MMPs) são enzimas proteolíticas envolvidas no turnover da matriz extracelular⁴⁶. Trabalhos com MMP-9 não demonstram seu aumento na rinite alérgica perene⁴⁷, porém, 3 a 10 horas após exposição a alérgenos nasais existe elevação paralela de

Tabela 1. Comparação do remodelamento nas vias aéreas inferiores e superiores.

	Vias aéreas inferiores	Vias aéreas superiores
Epitélio	Alterações estruturais evidentes com ruptura franca	Alterações estruturais sutis
Membrana basal reticular	Espessamento com deposição de colágeno I e III principalmente	Semelhante às vias aéreas inferiores
Vasos sanguíneos	Aumento na vasculatura, vasodilatação e extravasamento micro-vascular	Angiogênese ainda não foi comprovada definitivamente. Presença de alterações vasculares mais discretas
Glândulas	Hiperplasia de células caliciformes e glândulas mucosas e aumento na produção de muco	Distensão, degeneração e obstrução de ácinos e ductos
Resposta ao tratamento	Corticosteróides inalatórios diminuem a fibrose subepitelial, com redução do espessamento da membrana basal e hiperreatividade brônquica	Ausência de estudos conclusivos

proteína catiônica eosinofílica e MMP-9⁴⁸. Grande quantidade de mRNA de inibidor tissular de metaloproteinase 1 e 2 (TIMP 1 e 2) são encontrados na mucosa nasal de pacientes com rinite perene⁴⁷.

A Tabela 1, a seguir, demonstra um resumo do remodelamento na via aérea inferior e superior.

2.2 Rinossinusite Crônica

O remodelamento da mucosa também ocorre nos casos de sinusopatia crônica de forma semelhante à encontrada na asma e rinite alérgica. Ponikau et al. visualizaram na mucosa sinusal de pacientes com rinossinusite crônica (RSC) aumento da espessura da membrana basal, danos ao epitélio e inflamação eosinofílica heterogênea nos casos alérgicos e não-alérgicos, sugerindo haver mesmo processo patológico na asma e rinossinusite crônica⁴⁹. Sobol et al. compararam a mucosa sinusal de adultos e crianças com RSC e de controles. Encontraram, em seu estudo, altos níveis de eosinófilos e deposição de colágeno subepitelial, tanto em adultos como em crianças com RSC, porém, em maior grau nos adultos, sugerindo início precoce do processo de remodelamento, que, caso não seja interrompido, pode levar a alterações irreversíveis na mucosa sinusal⁵⁰.

2.3 Resposta ao tratamento

Alguns pacientes com rinite alérgica e rinossinusite crônica têm excelentes resultados com tratamento clínico, principalmente corticoesteróides nasais. Entretanto, outros não têm benefício algum e são candidatos para tratamento cirúrgico. A grande questão é saber qual a diferença entre estes dois grupos e quanto o remodelamento influencia esta diferença.

COMENTÁRIOS FINAIS

O remodelamento tecidual em resposta à inflamação crônica pode ser comprovado nos diversos sistemas do organismo. Nas vias aéreas inferiores foi amplamente demonstrado, principalmente nos asmáticos. O remodelamento nas vias aéreas superiores também está sendo estudado, havendo grandes evidências de sua existência em rinite alérgica e rinossinusite crônica, principalmente, através de inflamação eosinofílica. O remodelamento nas vias aéreas superiores ocorre em menor intensidade que nas vias inferiores, mas é aparente que a estrutura da mucosa nasal de pacientes com rinite não é normal. Entretanto, ainda faltam muitas etapas para a compreensão de todo o processo, sendo necessários mais estudos nesta área.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cotran R, Kumar V, Robin S. In: Cotran RS, Kumar V, Robin SL, editors. Inflammation and repair. Robbins pathologic basis of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1989. p. 39-87.

- Vinola AM, Mirabella F, Costanzo G, Di Giorgi R, Gjomarkaj M, Bellia V et al. Airway remodeling in asthma. *Chest*. 2003;123(3):417S-22S.
- Salib RJ, Drake-Lee A, Howarth PH. Allergic rhinitis: past, present and the future. *Clin Otorhinolaryngol Allied Sci*. 2003;28(4):291-303.
- Vinola AM, Kips J, Bousquet J. Tissue remodeling as a feature of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:1041-53.
- Fahy JV, Corry DB, Boushey HA. Airway inflammation and remodeling in asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2000;6(1):15-20.
- Elias JA, Lee CG, zheng T. New insights into the pathogenesis of asthma. *J Clin Invest*. 2003;111:291-7.
- Jeffery PK. Remodeling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164 (10 Pt 2):S28-S38.
- Roche WR, Beasley R, Williams JH. Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. *Lancet*. 1989;1:520-4.
- Brewster CE, Howarth PH, Djukanovic R. Myofibroblasts and subepithelial fibrosis in bronchial asthma. *AM J Respir Cell Mol Biol*. 1990;3:507-11.
- Jeffery PK, Wardlaw AJ, Nelson FC. Bronchial biopsies in asthma: an ultrastructural, quantitative study and correlation with hyperreactivity. *Am Rev Respi Dis*. 1989;140:1745-53.
- Chetta A, Foresi A, Del-Donno M. Airways remodeling is a distinctive feature of asthma and is related to severity of disease. *Chest*. 1997;111:852-7.
- Bousquet J, Lacost J, Chanez P. Bronchial elastic fibers in normal subjects and asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:1648-53.
- Carroll NG, Perry S, Kakhanis A. The airway longitudinal elastic fiber network and mucosal folding in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:244-8.
- Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW. Asthma: from bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:1720-45.
- Carroll N, Cooke C, James A. The distribution of eosinophils and lymphocytes in the large and small airways of asthmatics. *Eur Respir J*. 1997;10:292-300.
- Carroll N, Elliot J, Morton A. The structure of large and small airways in nonfatal asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:405-10.
- Salmon M, Walsh DA, Koto K. Repeated allergen exposure of sensitized Brown-Norway rats induces airway cell DNA synthesis and remodeling. *Eur Respir J*. 1999;14:633-41.
- Fahy JV. Remodeling of the airway epithelium in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164 (10 Pt 2):S46-S51.
- Howarth PH, Wilson J, Bousquet J, Rak S, Pauwels R. Airway remodeling. In: Lenfant C, ed. Lung biology in health and disease series. New York: Marcel Dekker, Inc., 1999.
- Broid D. Immunomodulation and reversal of airway remodeling in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4(6):529-32.
- Cho JY, Miller M, Baek KJ. Inhibition of airway remodeling in IL-5-deficient mice. *J Clin Invest*. 2004;113:551-60.
- Huang J, Olivenstein R, Taha R. Enhanced proteoglycan deposition in the airway wall of atopic asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:725-9.
- Bousquet J, Jacquotout W, Vignola AM, Bachert C, Van Cauwenberge P. Allergic rhinitis: a disease remodeling the airways? *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(1):43-9.
- Holgate ST, Davies DE, Lackie PM. Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:193-204.
- Akers IA, Parsons M, Hill MR. Mast cell tryptase stimulates human lung fibroblast proliferation via protease-activator receptor-2. *Am J Physiol Cell Mol Physiol*. 2000;278:L193-L201.
- Cho SH, Tam SW, Demisse-Sanders S. Production of plasminogen activator inhibitor-1 by human mast cells and its possible role in asthma. *J Immunol*. 2000;165:3154-61.
- Van Eerdewegh P, Little RD, Dupuis J. Association of the ADAM 33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature*. 2002;418:426-30.

28. Yamauchi K. Airway remodeling in asthma and its influence on clinical pathophysiology. *Tohoku J Exp Med.* 2006;209(2):75-87.
29. Riccioni G, Di Ilio C, D'Orazio N. Review: Pharmacological treatment of airway remodeling: inhaled corticosteroids or lantueukotrienes? *Ann Clin Lab Sci.* 2004;34(2):138-42.
30. Hoshino M. Impact of inhaled corticosteroids and leukotriene receptor antagonists on airway remodeling. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2004;27(1):59-64.
31. Ward C, Walters H. Airway wall remodeling: the influence of corticosteroids. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005;5(1):43-8.
32. Braunstahl GJ, Fokkens WJ, Overbeek SE, Kleinjan A, Hoogsteden HC, Prins JB. Mucosal and systemic inflammatory changes in allergic rhinitis and asthma: a comparison between upper and lower airways. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(5):579-87.
33. Salib RJ, Howarth PH. Remodeling of the upper airway in allergic rhinitis: is it a feature of the disease? *Clin Exp Allergy.* 2003; 33:1629-33.
34. Nagata H, Motosugi H, Sanai A. Enhancement of submicroscopic damage of the nasal epithelium by local allergen challenge in patients with perennial nasal allergy. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2001; 110:236-42.
35. Gluck u, Gebbers J. Epithelial changes in seasonal allergic rhinitis throughout the year: evidence of coexistent air pollution and local secretory IgA deficiency? *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2000;62:68-75.
36. Chakir J, Laviolette M, Boulet M, Laliberte R, Dube J, Boulet LP. Lower airways remodeling in nonasthmatic subjects with allergic rhinitis. *Lab Invest.* 1996;75(5):735-44.
37. Mora PM, Blanco E, Campos JJM, Espinosa AG, Fogelbach GG, Tinajeros OAC. Nasal remodeling in patient with perennial allergic rhinitis. *Rev Alerg Mex.* 2003;50(3):79-89.
38. Sanai A, Nagata H, Konno A. Extensive interstitial collagen deposition on the basement membrane zone in allergic nasal mucosa. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 1999;119:473-8.
39. Agha-Mir-Salim P, Rauhut O, Merker HJ. Electron and fluorescence microscopic investigations on composition and structure of the epithelial basement membrane of the human inferior nasal concha. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1993;250(7):401-7.
40. Abrams DC, Toynton SC, Dore C. Stereological estimation of blob vessel surface and volume densities in human normal and rhinitic nasal mucosa. *Rhinology.* 1997;35:22-7.
41. Coste A, Lefaucheur JP, Wang QP. Expression of the transforming growth factor β isoforms in inflammatory cells of nasal polyps. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124:1361-6.
42. Tewfic MA, Bernardes JF, Shan J, Robinson M, Frenkel S, Eidelman DH. Nitric oxide and collagen expression in allergic upper-airway disease. *Am J Rhinology.* 2003;17(5):269-74.
43. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biologic activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature.* 1987;327:524-6.
44. Kang HJ, Kang JS, Lee SJ, Hwang SJ, Chae SW, Woo JS et al. upregulation of oncostatin m in allergic rhinitis. *Laryngoscope.* 2005;115(12):2213-6.
45. Elhini A, Abdelwahab S, Ikeda K. Heme oxygenase (HO)-1 is upregulated in the nasal mucosa with allergic rhinitis. *Laryngoscope.* 2006;116(3):446-50.
46. Atkinson JJ, Senior RM. Matrix metalloproteinase-9 in lung remodeling. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2003;28:12-24.
47. Shaida A, Kenyon G, Devalia J, Davies RJ, MacDonald TT, Pender SL. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in the nasal mucosa of patients with perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:791-6.
48. Van Toorenbergen AW, Gerth van Wijk R, Vermeulen AM. Allergeninduced matrix metalloproteinase-9 in nasal lavage fluid. *Allergy.* 1999;54:293-4.
49. Ponikau Ju, Sherris DA, Kephart GM, Kern EB, Gaffey TA, Tarara JE, Kita H. Features of airway remodeling and eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis: is the histopathology similar to asthma? *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(5):877-82.
50. Sobol SE, Fukakusa M, Christodoulopoulos P, Manoukian JJ, Schloss MD, Frenkel S et al. Inflammation and remodeling of the sinus mucosa in children and adults with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2003;113(3):410-4