Colombia Médica

Versión espñol

English version

CrossMark

ACCESO ABIERTO

Citación: Birinci M, Okçu O, Yemiş T, Gül O, Terzi S, Çeliker M, . Çelebi E Ö, Mercantepe T, Tümkaya L, Erdivanlı B, Dursun E. **Periostina y fibronectina en lesiones nasales: elementos clave en pólipos y papilomas invertidos.** Colomb Méd (Cali), 2024; 55(4):e2026411 http://doi.org/10.25100/cm.v55i4.6411

Recibido: 27 jul 2024
Revisado: 26 oct 2024
Aceptado : 23 dic 2024
Publicado: 30 dic 2024

Palabras clave:

Pólipo antrocoanal, Papiloma invertido, Periostina, Pólipos nasales, Tenascina, Fibronectinas, Integrinas.

Keywords:

Antrochoanal polyp, ınverted papilloma, periostin, nasal polyps, tenascin, fibronectins, ıntegrins.

Copyright: © 2024 Universidad del Valle

ARTICULO ORIGINAL

Periostina y fibronectina en lesiones nasales: elementos clave en pólipos y papilomas invertidos

Periostin and fibronectin in nasal lesions: key players in polyps and inverted papillomas

Mehmet Birinci,[1] Oğuzhan Okçu,[2] Tuğba Yemiş,[1] Oğuz Gül,[3] Suat Terzi,[4] Metin Çeliker,[1] Özlem Çelebi Erdivanlı,[1] Tolga Mercantepe,[5] Levent Tümkaya,[6] Başar Erdivanlı,[7] Engin Dursun[8]

1 Recep Tayyip Erdogan University, Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology, Rize, Turkey, **2** Recep Tayyip Erdogan University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Rize, Turkey, **3** Akçaabat Haçkalı Baba State Hospital, Department of Otorhinolaryngology, Trabzon, Turkey, **4** Avrasya University, Avrasya University, Faculty of Health Science, Department of Audiology, Trabzon , Turkey, **5** Recep Tayyip Erdogan University Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Rize, Turkey, **6** Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Samsun, Turkey, **7** Recep Tayyip Erdogan University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Rize, Turkey, **8** Lokman Hekim University, Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology, Ankara, Turkey

Resumen

Antecedentes

Las lesiones sinonasales son masas benignas comunes con características clínicas e histopatológicas superpuestas. Las proteínas de la matriz extracelular periostina, fibronectina y tenascina-C actuan en la remodelación de los tejidos y la inflamación, pero sus perfiles de expresión en estas lesiones siguen estando poco definidos.

Objetivo

Comparar los patrones inmunohistoquímicos de periostina, fibronectina y tenascina-C en lesiones sinonasales para dilucidar su papel en la patogénesis y mejorar el diagnóstico diferencial.

Métodos

En este estudio retrospectivo se analizaron muestras patológicas de 70 pacientes intervenidos quirúrgicamente de pólipos nasales. La expresión inmunohistoquímica de periostina, fibronectina y tenascina-C se evaluó por separado en los compartimentos epitelial y estromal mediante un sistema de puntuación semicuantitativo. Las asociaciones entre los patrones de tinción y los tipos de lesiones se evaluaron mediante regresión logística multinomial.

Resultados

La proporción hombre-mujer fue de 5:2 con edad media aproximadamente 40 años. Los pólipos nasales mostraron una tinción de periostina estromal significativamente mayor que los antrocoanales y los invertidos. Por el contrario, los antrocoanales mostraron una expresión de periostina epitelial más elevada que los papilomas invertidos. La expresión de fibronectina aumentó notablemente en los pólipos nasales, sobre todo en el estroma, lo que refuerza su papel en la remodelación del tejido inflamatorio. La tenascina-C no mostró diferencias significativas entre los tipos de lesión.

Conflict of interest:

None (All authors confirm that).

Fundig:

There is no financial support.

Corresponding author:

Mehmet Birinci. 1 Recep Tayyip Erdogan University Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology, Taşlıdere Mahallesi Sevgi Caddesi No:58/30 Rize/Center, Pin code: 53020, Phone: 904642130491, Fax: 904642130364. **E-mail**: **Mehmet Birinci@erdogan.edu.tr**

Conclusiones

La expresión diferencial de periostina y fibronectina sugiere distintos mecanismos patogénicos en las lesiones nasosinusales. Los patrones de tinción específicos del compartimento de la periostina, junto con la prominente expresión de fibronectina en los pólipos nasales, sugieren que estos biomarcadores podrían servir como herramientas de diagnóstico y posibles dianas terapéuticas. Se necesita más investigación para explorar estas vías en el tratamiento de la enfermedad nasosinal

Abstract

Background

Sinonasal lesions are common benign masses with overlapping clinical and histopathological features. Extracellular matrix proteins such as periostin, fibronectin, and tenascin-C play key roles in tissue remodeling and inflammation, yet their distinct expression profiles in these lesions remain poorly defined.

Aim

This study aimed to compare the immunohistochemical staining patterns of periostin, fibronectin, and tenascin-C in sinonasal lesions to elucidate their roles in pathogenesis and enhance differential diagnosis.

Methods

In this retrospective study, pathological specimens from 70 patients who underwent surgery for sinonasal polyps were analyzed. Immunohistochemical expression of periostin, fibronectin, and tenascin-C was assessed separately in epithelial and stromal compartments using a semi-quantitative scoring system. Associations between staining patterns and lesion types were evaluated using multinomial logistic regression.

Results

The cohort had a male-to-female ratio of 5:2 with a mean age of approximately 40 years. Nasal polyps demonstrated significantly higher stromal periostin staining compared to both antrochoanal polyps and inverted papillomas. Conversely, antrochoanal polyps exhibited significantly elevated epithelial periostin expression relative to inverted papillomas. Fibronectin expression was markedly increased in nasal polyps, especially in the stroma, supporting its role in inflammatory tissue remodeling. Tenascin-C expression did not differ significantly among the lesion types.

Conclusions

Differential expression of periostin and fibronectin suggests distinct pathogenic mechanisms in sinonasal lesions. The compartment-specific staining patterns of periostin, along with the prominent fibronectin expression in nasal polyps, suggest these biomarkers could serve as valuable diagnostic tools and potential therapeutic targets. Further research is needed to explore these pathways in sinonasal disease management.

Contribución del estudio

1) ¿Por qué se realizó este estudio?

Este estudio se realizó para evaluar los patrones de expresión de periostina, fibronectina y tenascina-C en lesiones nasales. El objetivo era comprender mejor su papel en la patogénesis y mejorar el diagnóstico diferencial.

2) ¿Cuales fueron los resultados mas relevantes del estudio?

Los pólipos nasales mostraron una mayor expresión de periostina y fibronectina en el estroma en comparación con otros tipos de lesiones. La expresión de tenascina-C no mostró diferencias significativas entre los grupos.

3) ¿Que aportan estos resultados?

Estos resultados ponen de manifiesto el potencial de la periostina y la fibronectina como biomarcadores diagnósticos y dianas terapéuticas en la diferenciación de las lesiones nasales.

Introducción

Los pólipos sinolasales, incluidos los pólipos antrocoanales, los pólipos nasales y los papilomas invertidos, representan la mayoría de las masas benignas que afectan a la cavidad nasal [1]. Los pólipos nasales representan más de la mitad de las masas nasales. Su etiología exacta sigue siendo multifactorial, a menudo ligada a edema mucoso crónico y típicamente presente bilateralmente [2]. Histológicamente, se describe lesión epitelial, metaplasia de células caliciformes, engrosamiento de la membrana basal y, en ocasiones, tejidos fibroinflamatorios edematosos [3]. Los pólipos antrocoanales son lesiones benignas que se originan en el antro del seno maxilar y se extienden hasta la coana, y generalmente se observan en niños y adultos jóvenes. Salvo una pequeña parte, son en su mayoría unilaterales [4]. Histotológicamente, se encuentra edema, inflamación y metaplasia escamosa [5]. Aunque el papiloma invertido es una lesión nasosinual benigna de etiología ambigua, el diagnóstico y el tratamiento son cruciales debido a su alta tasa de recurrencia y potencial para el desarrollo de carcinoma [6].

Los papilomas invertidos y los pólipos antrocoanales suelen ser unilaterales, lo que aumenta el riesgo de diagnóstico erróneo, especialmente en las evaluaciones endoscópicas. Por el contrario, los pólipos nasales, generalmente bilaterales, pueden imitar estas lesiones en las imágenes endoscópicas, lo que complica la identificación precisa. Además, diferenciar los pólipos nasales de los pólipos antrocoanales puede ser dificil, si se basa solo en el análisis histológico. La información clínica, como la lateralidad de la lesión (bilateral sugestiva de pólipos nasales y unilateral favorable a los pólipos antrocoanales) puede ser fundamental para guiar al patólogo a lograr un diagnóstico preciso. La correcta identificación diagnóstica lleva a un adecuado manejo clínico y evaluación pronóstica.

La información disponible sugiere que las proteínas de la matriz extracelular, particularmente la periostina, la fibronectina y la tenascina-C, desempeñan un papel fundamental en la remodelación de los tejidos, la fibrosis y la inflamación, todas las cuales son fundamentales para la patogénesis de las lesiones nasales. La periostina es una proteína de la matriz extracelular implicada en el crecimiento y la remodelación de los tejidos al interactuar con las integrinas de la superficie celular [7]. La fibronectina es una glicoproteína dímera grande que se encuentra en todos los tejidos y es necesaria en muchas interacciones diferentes entre la célula y la matriz. La tenascina-C es una proteína de la matriz extracelular que regula la migración y proliferación celular, especialmente en condiciones inflamatorias [8].

A pesar de su importancia potencial, los análisis comparativos de estos marcadores en lesiones nasales son limitados. Este estudio tiene como objetivo llenar este vacío mediante la evaluación de los patrones de tinción inmunohistoquímica de periostina, fibronectina y tenascina-C en

pólipos antrocoanales, pólipos nasales y papilomas invertidos. La comprensión de estas diferencias moleculares podría mejorar la precisión del diagnóstico y descubrir nuevas dianas terapéuticas.

Materiales y Métodos

Este estudio retrospectivo incluyó a 70 pacientes que requirieron cirugía endoscópica funcional de senos paranasales por uno de los tres diagnósticos (pólipo antrocoanal, papiloma invertido o pólipo nasal) entre enero de 2015 y diciembre de 2018 en la Facultad de Medicina de la Universidad Recep Tayyip Erdogan, Departamento de Otorrinolaringología. En el preoperatorio, todos los pacientes fueron evaluados mediante examen endoscópico y tomografía computarizada de senos paranasales. En los casos en los que fue necesario, se realizó una biopsia para confirmar el diagnóstico, mientras que en otros el diagnóstico se realizó sobre la base de la evaluación clínica.

Las muestras de tejido obtenidas de pacientes con pólipo antrocoanal, pólipo nasal y papiloma invertido, se fijaron en formol tamponado neutro al 10% durante 24 horas. Posteriormente, los tejidos se incrustaron en bloques de parafina después del seguimiento de tejidos con el dispositivo de seguimiento automático de tejidos Leica ASP300S. Finalmente, se tomaron secciones cubiertas con lisina a 4 µm de espesor con una máquina de corte Thermo Scientific. Las tasas de tinción inmunohistoquímica de anticuerpos policlonales de fibronectina (PAA037Hu01), anticuerpos policlonales de periostina (PAH339Hu01) y anticuerpos policlonales de tenascina-C (PAB975Hu01) se evaluaron mediante un dispositivo de inmunohistoquímica automatizado (Ventana Medical System, SN:714592, Ref: 750-700 Arizona, USA).

Una vez que las muestras estuvieron disponibles inmunohistoquímicamente con colorantes de periostina, fibronectina y tenascina-C, fueron evaluadas por el mismo patólogo bajo un microscopio óptico Olympus BX51. En la puntuación de la tinción, se evaluaron por separado las tasas de tinción epitelial y estromal, y se utilizó un sistema de puntuación semicuantitativo, que osciló entre 0 y 3 en el epitelio y de 0 a 4 en el estroma. La expresión de periostina, tenascina C y fibronectina en el tejido estromal se analizó mediante una escala de 5 puntos, método previamente descrito [9,10]. La puntuación de la tinción estromal fue la siguiente:

- 0: Sin manchas detectables
- 1: Tinción focal
- 2: Tinción difusa presente en menos de la mitad del área estromal
- 3: Expresión en más de la mitad, pero no en todas las partes del estroma tumoral
- 4: Expresión que se extiende por todo el estroma

Además, se evaluó la intensidad de la tinción epitelial mediante una escala de 4 puntos:

- 0: Negativo
- 1: Débil
- 2: Moderado
- 3: Fuerte

La proporción de células epiteliales teñidas también se registró en intervalos del 10%, con un rango de 0% a 100%. Este sistema de puntuación se utilizó para cuantificar y caracterizar los patrones de expresión de los marcadores tanto en el estroma tumoral como en los tejidos epiteliales, asegurando la consistencia y reproducibilidad en la evaluación de las características histopatológicas.

El resultado primario son los patrones de expresión diferencial de periostina, fibronectina y tenascina-C en pólipos antrocoanales, pólipos nasales y papilomas invertidos. El resultado secundario es la distribución demográfica (edad y sexo) y su influencia en los tipos de pólipos.

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando IBM SPSS Statistics, Versión 22.0 (SPSS Inc., Chicago, EE.UU.) y R versión 4.4.0 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria). La edad se resumió en mediana y rango y se analizó mediante el análisis de Kruskal-Wallis de una vía con corrección de Bonferroni. Las variables categóricas (sexo y puntuaciones de tinción) se expresaron como frecuencias y porcentajes, y se analizaron mediante la prueba de chi-cuadrado. Se aplicó la corrección de Bonferroni para dar cuenta de las comparaciones múltiples.

Se construyó un modelo de regresión logística multinomial para evaluar la asociación entre las variables predictoras y el resultado del diagnóstico (nnet versión 7.3.19, función multinom). La categoría de referencia se estableció como pólipo antrocoanal.

Inicialmente, todas las variables con relevancia biológica se mantuvieron para el modelo multivariado. Los parámetros se eliminaron paso a paso de acuerdo con la verificación de multicolinealidad en cada paso (car version 3.1.2, vif function). Se extrajeron los coeficientes, los errores estándar y los valores z, y se calcularon los valores p. El ajuste del modelo se evaluó mediante el Criterio de Información de Akaike (AIC). El rendimiento de la clasificación del modelo se evaluó utilizando una matriz de confusión para determinar la precisión de la predicción. Se calcularon odds ratios (OR) con intervalos de confianza (IC) del 95% mediante la exponenciación de los coeficientes del modelo. Todas las pruebas estadísticas fueron de dos colas y se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Consideraciones éticas

El estudio se realizó de acuerdo con las normas éticas establecidas en la «Declaración de Helsinki», y fue aprobado por el comité de ética local (número de protocolo: Nº: 2021/40. Todos los pacientes incluidos recibieron información detallada sobre los objetivos y métodos del estudio y firmaron formularios de consentimiento informado.

Resultados

Se analizaron los datos de 70 pacientes. Las características de los pacientes se presentan en la Tabla 1.

La distribución de las puntuaciones de tinción se muestra en la Tabla 2. Aunque las puntuaciones de tinción del estroma se calificaron de 0 a 4, ningún espécimen recibió una puntuación de 4 en este estudio. Así, las puntuaciones observadas oscilaron entre 0 y 3 (Figure 1-8).

El modelo de regresión tuvo una desviación residual baja (64.5) y un AIC de 100.5, lo que indica un ajuste aceptable del modelo, y sugiere que el modelo explica una parte sustancial de la variabilidad en los resultados del diagnóstico. En la Tabla 3 se presentan los coeficientes de regresión, los valores p y la significación de cada variable predictora para distinguir entre los diagnósticos nasales.

En la comparación entre el papiloma invertido y el pólipo antrocoanal, la edad fue un predictor significativo. Cada año adicional de edad aumentaba las probabilidades de tener un papiloma invertido en un 34% (OR= 1.34, p= 0.00064). Los niveles más altos de periostina epitelial se asociaron con una reducción significativa de las probabilidades de papiloma invertido (OR= 0.012, p= 0.0026), mientras que los niveles más altos de periostina estromal aumentaron significativamente las probabilidades (OR= 15.64, p= 0.0127). A pesar de que el sexo masculino se asoció con mayores probabilidades, esta relación fue marginalmente no significativa (p= 0.056). Los niveles de fibronectina, tanto en el epitelio como en el estroma, mostraron tendencias positivas, pero no alcanzaron significación estadística (p >0.05).

Tabla 1. Características del paciente. Los resultados se dan como mediana (IQR) o n (%).

Parámetro	Pólipo antrocoanal (n= 26)	Papiloma invertido (n= 20)	Pólipo nasal (n= 24)	Valor p
Edad, años	25 (19-30)	54 (40-57)	46 (33-56)	<0.001†
Género, n (%)				0.4 ‡
Masculino	16 (62)	15 (75)	19 (79)	
Hembra	10 (38)	5 (25)	5 (21)	
Lateralidad, n (%)				<0.001‡
Izquierda	13 (50)	10 (50)	-	
Derecha	13 (50)	10 (50)	-	
Bilateral	-	-	24 (100)	
Recurrencia, n (%)	4 (15)	14 (70)	7 (29)	<0.001‡
Tabaquismo	10 (38)	13 (65)	16 (67)	0.082‡

† Prueba de suma de rangos de Kruskal-Wallis; ‡ Prueba de Chi-cuadrado de Pearson

Tabla 2. Distribución de las puntuaciones de tinción histopatológica para periostina, fibronectina y tenascina-C en lesiones nasosinusales

Diagnóstico	Molécula	Sitio	Puntuación: 0 (No)	Puntuación: 1 (+)	Puntuación: 2 (++)	Puntuación: 3 (+++)	Valor p
Pólipo antrocoanal	Fibronectina	Epitelial	24 (92%)	2 (8%)	-	-	0.107
		Stromal	6 (23%)	18 (69%)	2 (8%)	-	1
	Periostina	Epithelial	1 (3%)	2 (8%)	15 (58%)	8 (31%)	0.044
		Stromal	-	1 (3%)	3 (12%)	15 (58%)	0.097
	Tenascina-C	Epithelial	7 (27%)	16 (62%)	3 (11%)	-	0.066
		Stromal	-	14 (54%)	10 (38%)	2 (8%)	0.271
Papiloma invertido	Fibronectina	Epithelial	13 (62%)	8 (38%)	-	-	0.107
		Stromal	4 (19%)	15 (71%)	2 (10%)	-	1
	Periostina	Epithelial	2 (10%)	8 (38%)	8 (38%)	3 (16%)	0.097
		Stromal	-	1 (5%)	5 (24%)	7 (33%)	0.044
	Tenascina-C	Epithelial	4 (19%)	12 (57%)	5 (24%)	-	0.066
		Stromal	-	10 (48%)	10 (48%)	1 (4%)	0.271
Pólipo nasal	Fibronectina	Epithelial	8 (35%)	14 (61%)	1 (4%)	-	1
		Stromal	-	16 (70%)	6 (26%)	1 (4%)	0.107
	Periostina	Epithelial	-	7 (30%)	13 (56%)	3 (13%)	0.096
		Stromal	-	-	-	8 (39%)	0.044
	Tenascina-C	Epithelial	-	20 (87%)	3 (13%)	-	0.066
		Stromal	-	6 (26%)	13 (56%)	4 (17%)	0.271

Para el pólipo nasal frente al pólipo antrocoanal, el sexo masculino fue un predictor significativo, aumentando las probabilidades en aproximadamente 59 veces (OR= 59.47, p= 0.024). La edad también fue un factor significativo, ya que cada año adicional aumentó las probabilidades en un 26% (OR= 1.26, p= 0.0022). Los niveles más altos de periostina epitelial redujeron significativamente las probabilidades (OR= 0.034, p= 0.014), mientras que los niveles más altos de periostina estromal aumentaron significativamente las probabilidades (OR= 41.28, p= 0.0018). Los niveles de fibronectina en ambos compartimentos mostraron asociaciones positivas significativas (p <0.05). Por el contrario, los niveles de tenascina-C (tanto epitelial como estromal) no mostraron asociación significativa con el diagnóstico (p >0,05).

En resumen, la edad fue un predictor constante, y la edad avanzada se asoció con mayores probabilidades de papiloma invertido y pólipo nasal. Además, el sexo masculino se asoció significativamente con los pólipos nasales.

La precisión de la clasificación del modelo de regresión logística multinomial en la predicción de diagnósticos nasales se muestra en la Tabla 4. La matriz de confusión compara los resultados previstos con los reales, lo que proporciona información sobre la capacidad del modelo para clasificar correctamente cada tipo de diagnóstico. Se logró una precisión general del 81.4%, y la mayoría de las clasificaciones erróneas ocurrieron entre el papiloma invertido y el pólipo nasal.

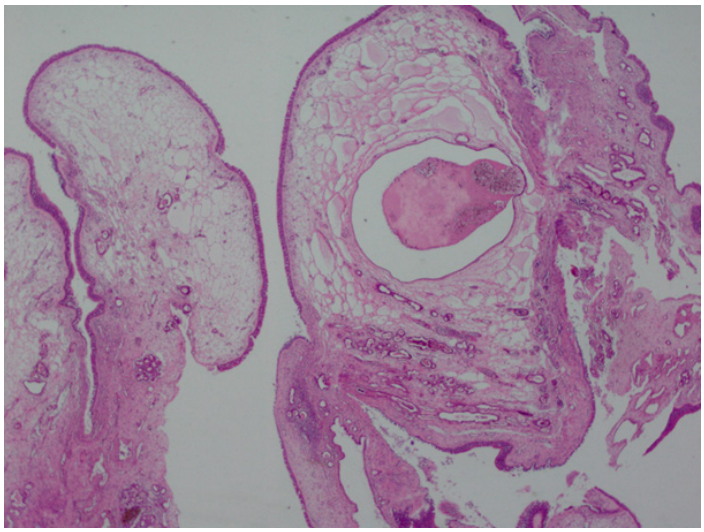


Figura 1. Imagen histológica representativa de un caso de pólipo nasal teñido con hematoxilina y eosina (H&E) a ×20 aumentos, que muestra los rasgos epiteliales y estromales característicos de la lesión

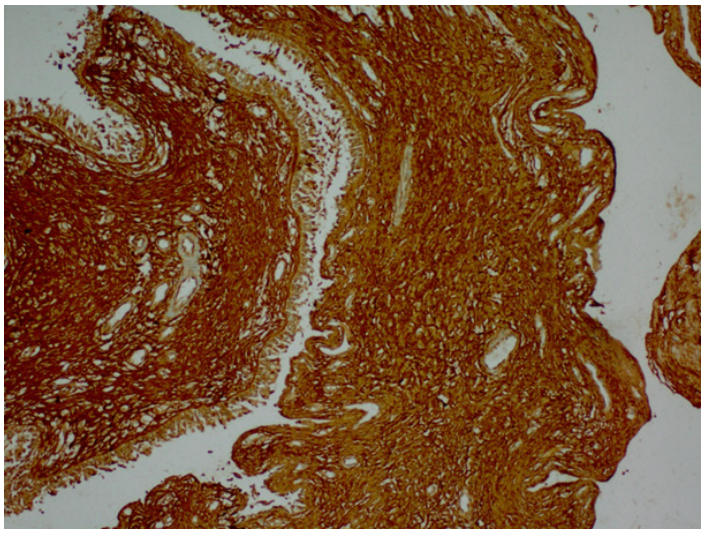


Figura 2. Tinción inmunohistoquímica para periostina en un caso de pólipo nasal a ×100 aumentos. Puntuación de la tinción estromal: 4, lo que indica una fuerte expresión en la matriz extracelular. Puntuación de la tinción epitelial: 3, lo que demuestra una expresión de periostina de moderada a fuerte en el epitelio.

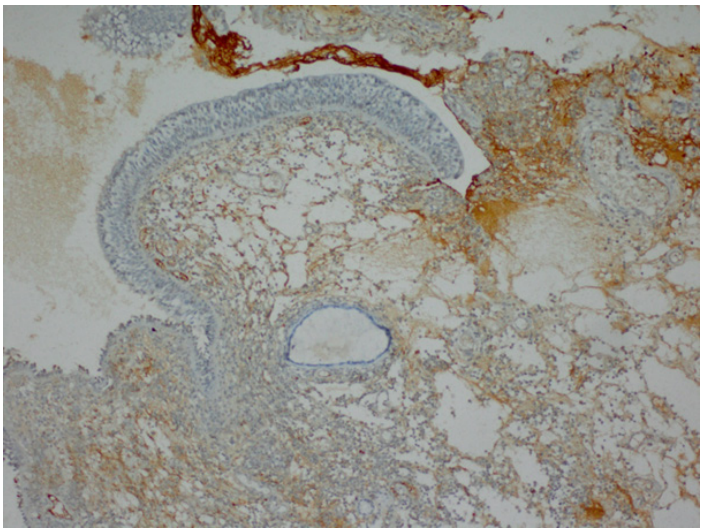


Figura 3. Tinción inmunohistoquímica para fibronectina en un caso de pólipo nasal a ×100 aumentos. Puntuación de la tinción estromal: 2, que muestra una expresión de leve a moderada en el componente estromal. Puntuación de la tinción epitelial: 0, que indica ausencia de expresión de fibronectina en la capa epitelial.

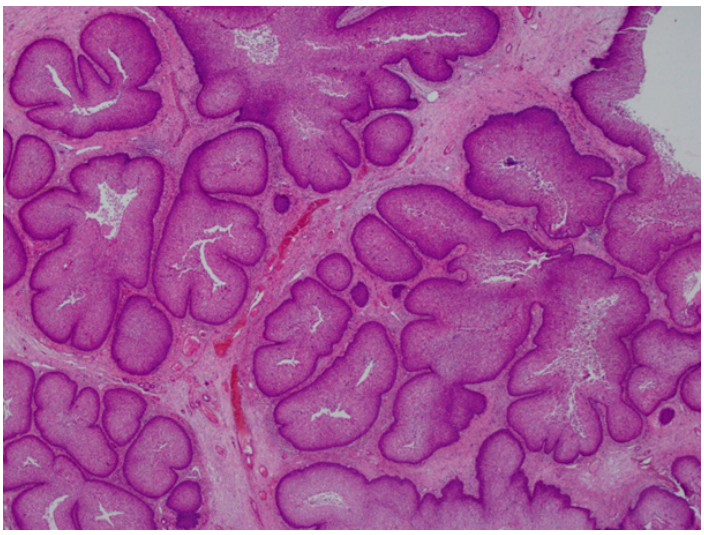


Figura 4. Imagen histológica representativa de un caso de papiloma invertido teñido con hematoxilina y eosina (H&E) a ×20 aumentos, que demuestra el patrón de crecimiento endofítico característico.

Discusión

Este estudio proporciona nuevos conocimientos sobre los patrones de tinción inmunohistoquímica de periostina, fibronectina y tenascina-C en pólipos antrocoanales, pólipos nasales y papilomas invertidos. Los hallazgos contribuyen a una mejor comprensión de su diagnóstico diferencial, abordando un vacío clave en la literatura actual. En particular, se ha descrito que los pólipos antrocoanales se parecen mucho a los quistes del seno maxilar, y algunos investigadores proponen que son extensiones nasales de estos quistes. Si bien las proporciones de proteínas en las muestras de aspiración no han mostrado diferencias entre estas entidades [11], la hipótesis de que la obstrucción de las glándulas mucosas acinares contribuye a la formación de pólipos antrocoanales sigue sin ser concluyente [12,13]. La comprensión de estos matices añade profundidad al marco etiológico de estas lesiones.

La periostina emergió como el marcador más significativo desde el punto de vista diagnóstico. La tinción estromal de periostina fue mayor en los pólipos nasales, lo que concuerda con estudios previos que relacionan la periostina con la remodelación tisular en la inflamación crónica. Wang et al. revelaron que la periostina tisular se sobreexpresa notablemente en pacientes con pólipos nasales que en rinosinusitis crónica sin pólipos nasales y mucosa nasal normal, con el nivel de periostina tisular correlacionándose con la Interlequina-5, una citocina central en la inflamación eosinofílica. Además, se ha encontrado que los niveles séricos de periostina son significativamente más altos en pacientes con rinosinusitis con pólipos nasales en comparación con voluntarios sanos y pacientes con rinosinusitis sin pólipos [7], lo que respalda aún más la asociación del periostina con la formación de pólipos inflamatorios. Sin embargo, Wang et al no encontraron correlación entre los niveles séricos de periostina y los pólipos nasales, lo que enfatiza la importancia de la evaluación a nivel de tejido, un enfoque metodológico adoptado en nuestro estudio para garantizar una visión histopatológica precisa [14].

Por el contrario, los niveles de periostina epitelial estaban notablemente elevados en los pólipos antrocoanales, pero significativamente más bajos en los papilomas invertidos. Este patrón de tinción diferencial sugiere distintas funciones de la periostina en la formación y progresión de pólipos. En particular, los niveles bajos de periostina en los papilomas invertidos pueden reflejar una regulación negativa en la tumorigénesis, lo que plantea preguntas sobre su posible papel en la transformación maligna. Además, se sabe que los papilomas invertidos presentan procesos inflamatorios que pueden complicar el diagnóstico, lo que en ocasiones conduce a resultados histopatológicos falsos negativos [6]. En tales casos, las características de la tinción de periostina, especialmente cuando se consideran los patrones epiteliales y estromales, pueden ofrecer una claridad diagnóstica crítica. Estos hallazgos se alinean con

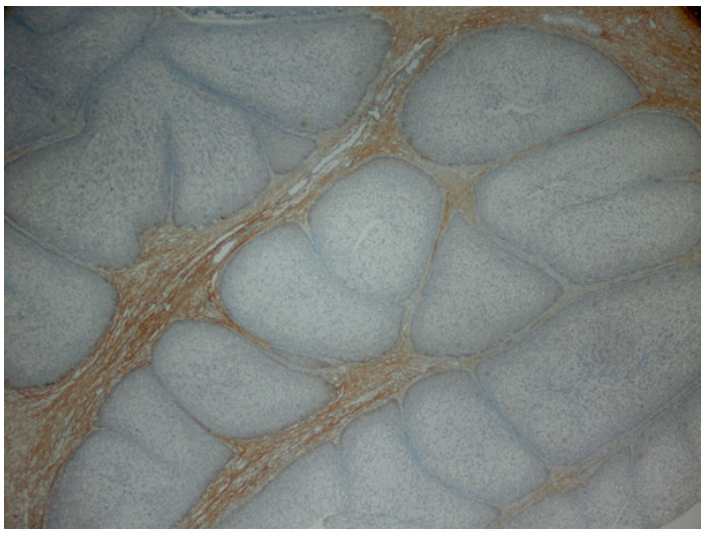


Figura 5. Tinción inmunohistoquímica para tenascina en un caso de papiloma invertido a ×40 aumentos. Puntuación de la tinción estromal: 3, que indica una expresión moderada en el estroma. Puntuación de la tinción epitelial: 0, lo que sugiere que no hay expresión detectable de tenascina en el componente epitelial

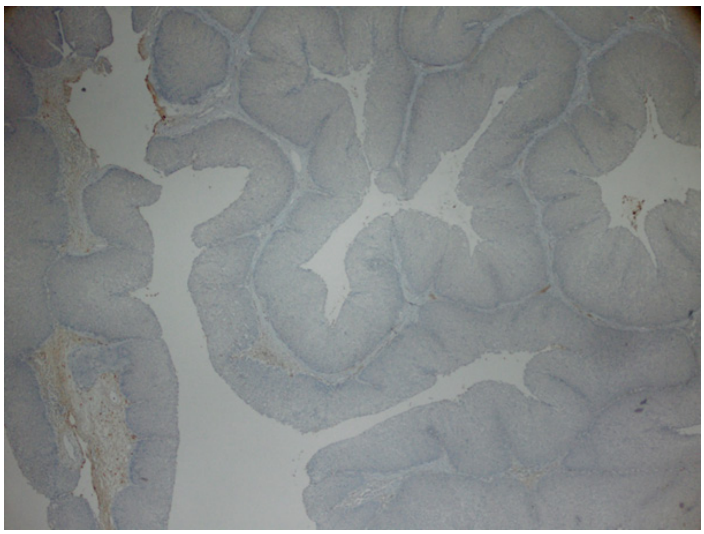
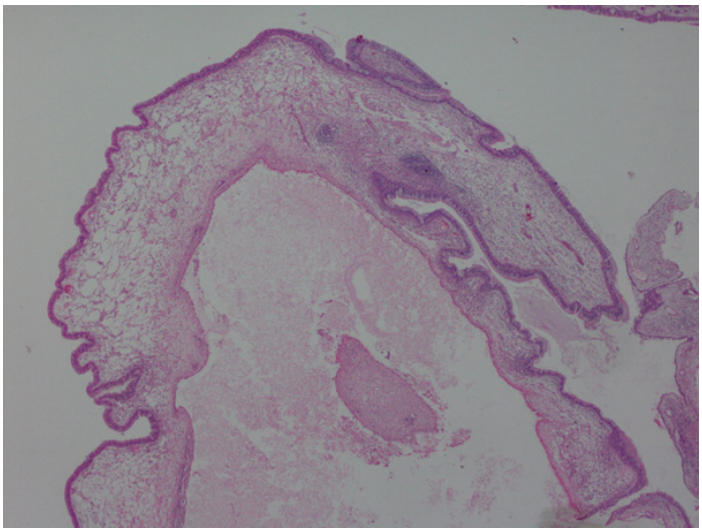


Figura 6. Tinción inmunohistoquímica para fibronectina en un caso de papiloma invertido a ×40 aumentos. Puntuación de la tinción estromal: 1, que refleja una expresión débil en el estroma. Puntuación de la tinción epitelial: 0, lo que demuestra la ausencia de expresión de fibronectina en el componente epitelial.



Figurea 7. Imagen histológica representativa de un caso de pólipo antrocoanal teñido con hematoxilina y eosina (H&E) a ×20 aumentos, que muestra una arquitectura polipoide con infiltrado inflamatorio.

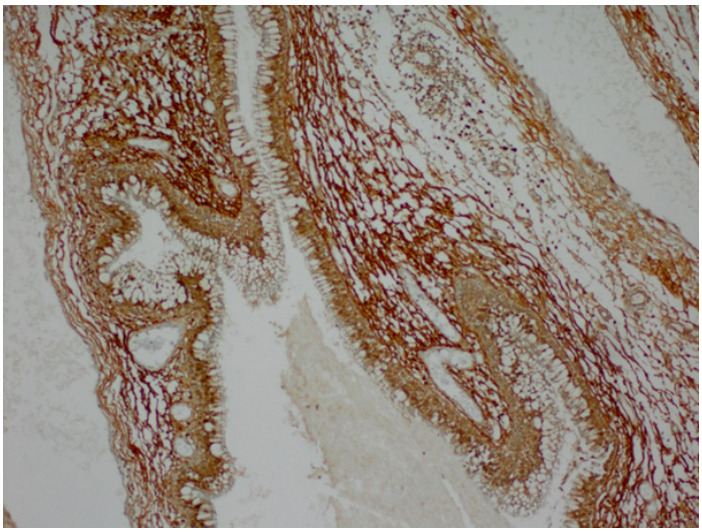


Figura 8. Tinción inmunohistoquímica para periostina en un caso de pólipo antrocoanal a ×100 aumentos. Puntuación de la tinción estromal: 3, que indica una expresión moderada en el compartimento estromal. Puntuación de la tinción epitelial: 2, que muestra una expresión de periostina de leve a moderada en la capa epitelial.

los estudios que destacan la asociación de la periostina con la inflamación y la fibrosis, pero amplían el conocimiento actual al distinguir la expresión estromal frente a la epitelial, un detalle metodológico que a menudo se pasó por alto anteriormente.

Si bien investigaciones anteriores, como la de Stankovic et al., demostraron un aumento de la periostina en los tejidos de los pólipos nasales [15], estos estudios no diferenciaron entre compartimentos estromales y epiteliales. Nuestros hallazgos enfatizan este nuevo análisis compartimental, lo que sugiere que los distintos perfiles de expresión de la periostina podrían servir como un marcador diagnóstico más preciso. Además, aunque los estudios anteriores a menudo se centraron en los niveles séricos de periostina, priorizamos el análisis a nivel de tejido para minimizar los factores de confusión y proporcionar información histopatológica más directa. Este enfoque mejora la precisión de la diferenciación entre lesiones nasales, particularmente en la distinción de papilomas invertidos, donde la ambigüedad histológica puede dificultar el diagnóstico.

Tabla 3. Coeficientes de regresión y significación (grupo de referencia: pólipo antrocoanal)

	Papiloma invertido		Pólipo nasal	
Predictores	**Coeficiente**	**Valor p**	**Coeficiente**	**Valor p**
Interceptar	-15.49	0.0047	-23.44	0.00027
Género masculino	3.58	0.056	4.08	0.024
Edad	0.29	0.00064	0.23	0.0022
Periostin (Epitel)	-4.46	0.0026	-3.36	0.014
Periostina (estroma)	2.75	0.0127	3.72	0.0018
Fibronectina (Epitel)	2.84	0.082	3.64	0.017
Fibronectina (estroma)	2.78	0.083	4.89	0.0052
Tenascin-C (Epitel)	-0.10	0.931	-0.19	0.886
Tenascina-C (estroma)	-1.63	0.068	-0.089	0.902

Tabla 4. Rendimiento del modelo (matriz de confusión)

Predijo	**Pólipo antrocoanal**	**Papiloma invertido**	**Pólipo nasal**
Pólipo antrocoanal	24	2	2
Papiloma invertido	1	15	3
Pólipo nasal	1	3	19

Nuestros hallazgos están respaldados por Danielides et al., quienes evaluaron los niveles de periostina en varias lesiones benignas unilaterales. No informaron diferencias significativas en el ARNm tisular, la proteína o los niveles séricos de POSTN en los papilomas invertidos en comparación con los controles, mientras que los pólipos coanales exhibieron una mayor expresión de la proteína POSTN tisular [16]. Estos resultados se alinean con nuestra observación de distintos patrones epiteliales y estromales de periostina entre papilomas invertidos, pólipos antrocoanales y pólipos nasales, y muestran la naturaleza heterogénea de estas lesiones y la necesidad de una mayor investigación centrada en la periostina en estos contextos.

La tinción con fibronectina también reveló valiosos datos diagnósticos. Su expresión fue mayor en los pólipos nasales, lo que respalda su papel establecido en los procesos de remodelación inflamatoria. En particular, se ha informado que la angiogénesis desempeña un papel fundamental en el desarrollo de pólipos nasales y pólipos antrocoanales, con niveles más altos observados en los pólipos nasales [17]. Esta actividad angiogénica podría explicar la elevada expresión de fibronectina en los pólipos nasales, ya que la fibronectina es parte integral de la angiogénesis y la remodelación de los tejidos. Feng et al., observaron que la expresión de fibronectina era mayor en los pólipos nasales no eosinófilos en comparación con los pólipos eosinófilos, y los autores a propusieron una relación inversa entre los recuentos de eosinófilos y los niveles de fibronectina [18]. Aunque nuestro estudio no estratificó los pólipos nasales en función de la inflamación eosinofílica frente a la no eosinofílica, nuestros hallazgos de diferencias significativas en la tinción epitelial y estromal entre los pólipos nasales y los pólipos antrocoanales son consistentes con la asociación general entre la expresión de fibronectina y los fenotipos inflamatorios en los pólipos nasales. Sin embargo, debido a las diferencias en el diseño del estudio y la clasificación de los subgrupos, las comparaciones directas siguen siendo limitadas, y debe ser evaluado por otras investigaciones en esta área.

La fibronectina no diferenció significativamente los papilomas invertidos, lo que indica que, si bien puede servir como marcador de lesiones inflamatorias como los pólipos nasales, su papel en la distinción de lesiones complejas como los papilomas invertidos puede ser limitado. Estudios anteriores han demostrado un aumento de los niveles de fibronectina en los carcinomas asociados al papiloma invertido, pero no en las lesiones benignas, lo que indica que la utilidad diagnóstica de la fibronectina puede depender del estadio [19].

La expresión de tenascina-C no difirió significativamente entre los tres tipos de lesiones. Aunque algunos estudios informaron niveles elevados de tenascina-C en pólipos nasales, nuestros resultados sugieren que la tenascina-C puede desempeñar un papel basal en la estabilidad de la matriz extracelular en lugar de servir como un marcador diferencial. Su expresión consistente en todos los tipos de lesiones pone de relieve su limitado valor diagnóstico, pero sugiere que puede contribuir a mantener la integridad estructural de los tejidos nasales.

La interacción entre la periostina, la fibronectina y la tenascina-C también merece atención. Estudios previos indican que estas moléculas interactúan directamente a través de dominios de unión específicos. Las regiones similares a la emilina y la fasciclina 1 de la periostina sirven como sitios de unión para la fibronectina y la tenascina-C, respectivamente, lo que sugiere un papel coordinado en la remodelación de los tejidos y las respuestas inflamatorias. Se encontró que tanto los niveles de fibronectina como los de tenascina-c estaban significativamente elevados en los pólipos nasales en comparación con la mucosa nasal sana [8]. La comprensión de estas interacciones moleculares, en particular la unión de la periostina con la fibronectina y la tenascina-C a través de sus dominios similares a la elamina y la fasciclina 1, podría abrir vías para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a la dinámica de la matriz extracelular en las lesiones nasosinusales [20,21]. De manera similar, en otro estudio, la expresión de tenascina-c fue notablemente mayor en los pólipos nasales, pero estuvo ausente o fue mínima en los tejidos de control conchal, lo que respalda su participación en la remodelación del tejido inflamatorio [19]. Esta elevación simultánea de fibronectina y tenascina-C en los pólipos nasales subraya la plausibilidad biológica de su interacción con la periostina en la patología impulsora de la enfermedad. La comprensión de estas interacciones moleculares podría abrir vías para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a la dinámica de la matriz extracelular en las lesiones nasales.

En conjunto, nuestros hallazgos apoyan a la periostina como el marcador más prometedor para distinguir entre lesiones sinosionales, particularmente dados sus distintos patrones de tinción epitelial y estromal. La fibronectina también muestra potencial para identificar pólipos nasales, pero parece menos informativa para los papilomas invertidos. La tenascina-C, por el contrario, no ofrece una diferenciación significativa.

Morfológicamente, se observa fibrosis submucosa, pocas glándulas mucosas, hiperplasia epitelial de la mucosa, infiltración de células inflamatorias particularmente compuestas por eosinófilos, neovascularización y edema prominente en los pólipos nasales [22].

Nuestros hallazgos sugieren que la periostina, particularmente cuando se evalúa en los compartimentos epitelial y estromal, es la más prometedora para distinguir entre estas lesiones nasales. La fibronectina también puede ayudar a identificar los pólipos nasales, mientras que la tenascina-C parece menos útil para la diferenciación.

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, el tamaño relativamente pequeño de la muestra puede limitar la generalización de los hallazgos. En segundo lugar, la ausencia de un grupo de control con mucosa nasal normal restringe las comparaciones directas con el tejido sano. En tercer lugar, el estudio no evaluó las correlaciones entre los patrones de tinción y los resultados clínicos, como la recurrencia de pólipos o la transformación maligna. Además, los pólipos nasales y los papilomas invertidos no se clasificaron en función de la gravedad o la estadificación, factores que pueden influir en la expresión de biomarcadores. Por último, no se incluyeron los casos de carcinoma de células escamosas originado por papilomas invertidos, lo que podría haber proporcionado más información sobre las alteraciones de la periostina y la fibronectina durante la progresión maligna.

Conclusión

Nuestros hallazgos sugieren que la periostina y la fibronectina pueden desempeñar funciones distintas en la patogénesis de los pólipos antrocoanales, los pólipos nasales y los papilomas invertidos. Los patrones diferenciales de tinción del periostino, particularmente entre los compartimentos estromales y epiteliales, ponen de manifiesto su utilidad potencial para distinguir estas patologías. En particular, los niveles significativamente más bajos de periostina en los papilomas invertidos plantean preguntas importantes sobre su papel en la biología tumoral y la transformación maligna. La comprensión de estas diferencias moleculares podría mejorar la precisión diagnóstica y, potencialmente, descubrir nuevas dianas terapéuticas. La investigación futura debe centrarse en dilucidar las vías de señalización relacionadas con el periostino y sus interacciones con otras proteínas de la matriz extracelular para contribuir al desarrollo de estrategias específicas para las enfermedades nasales.

Referencias

1. Bakari A, Afolabi OA, Adoga AA, Kodiya AM, Ahmad BM. Clinico-pathological profile of sinonasal masses: an experience in national ear care center Kaduna, Nigeria. BMC Res Notes. 2010; 3:186. doi: 10.1186/1756-0500-3-186.

2. Di Lorenzo G, Drago A, Pellitteri ME, Candore G, Colombo A, Gervasi F, et al. Measurement of inflammatory mediators of mast cells and eosinophils in native nasal lavage fluid in nasal polyposis. Internat Arch Allergy Immunol. 2001; 125(2): 164-75. doi: 10.1159/000053811.

3. Stevens WW, Ocampo CJ, Berdnikovs S, Sakashita M, Mahdavinia M, Suh L, et al. Cytokines in chronic rhinosinusitis. Role in eosinophilia and aspirin-exacerbated respiratory disease. Am J Respirat Critical Care Med. 2015; 192(6): 682-94. doi: 10.1164/rccm.201412-2278OC.

4. Yaman H, Yilmaz S, Karali E, Guclu E, Ozturk O. Evaluation and management of antrochoanal polyps. Clin Experimental Otorhinolaryngol. 2010; 3(2): 110-4. doi: 10.3342/ceo.2010.3.2.110.

5. Warman M, Kamar MA, Yosepovich A, Halperin D, Cohen O. Inflammatory profile of antrochoanal polyps in the caucasian population-a histologic study. Am J Rhinol Allergy. 2021;35(5):664-673. doi: 10.1177/1945892421990529.

6. Lisan Q, Laccourreye O, Bonfils P. Sinonasal inverted papilloma: From diagnosis to treatment. European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases. 2016;133(5):337-41. doi: 10.1016/j.anorl.2016.03.006.

7. Maxfield AZ, Landegger LD, Brook CD, Lehmann AE, Campbell AP, Bergmark RW, et al. Periostin as a biomarker for nasal polyps in chronic rhinosinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2018;158(1):181-6. doi: 10.1177/0194599817737967.

8. Liu Z, Gao Q, Zhang S, You X, Cui Y. Expression of tenascin and fibronectin in nasal polyps. J Huazhong University Sci Technol. 2002;22(4):371-4. doi: 10.1007/BF02896790.

9. Binnetoglu A, Sari M, Baglam T, Erbarut Seven I, Yumusakhuylu A, Topuz M, Batman C. Fascin expression in cholesteatoma: correlation with destruction of the ossicular chain and extent of disease. Clin Otolaryngol. 2015;40(4):335-40. doi: 10.1111/coa.12373.

10. Leppänen J, Lindholm V, Isohookana J, Haapasaari K-M, Karihtala P, Lehenkari PP, et al. Tenascin C, Fibronectin, and Tumor-Stroma Ratio in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. Pancreas. 2019;48(1):43. doi: 10.1097/MPA.0000000000001195.

11. Berg O, Carenfelt C, Silfverswärd C, Sobin A. Origin of the choanal polyp. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1988;114(11):1270-1. doi: 10.1001/archotol.1988.01860230064025.

12. Basak S, Karaman CZ, Akdilli A, Metin KK. Surgical approaches to antrochoanal polyps in children. Internat J Pediatr Otorhinolaryngol. 1998;46(3):197-205. doi: 10.1016/s0165-5876(98)00160-8.

13. Chen J, Schloss M, Azouz M. Antro-choanal polyp: a 10-year retrospective study in the pediatric population with a review of the literature. J Otolaryngol. 1989;18(4):168-72.

14. Wang M, Wang X, Zhang N, Wang H, Li Y, Fan E, et al. Association of periostin expression with eosinophilic inflammation in nasal polyps. J Allergy Clin Immunol. 2015;136(6):1700-3.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2015.09.005.

15. Stankovic KM, Goldsztein H, Reh DD, Platt MP, Metson R. Gene expression profiling of nasal polyps associated with chronic sinusitis and aspirin-sensitive asthma. Laryngoscope. 2008;118(5):881-9. doi: 10.1097/MLG.0b013e31816b4b6f.

16. Danielides G, Gatsounia A, Kyriakopoulos G, Stathopoulos C, Naxakis S, Lygeros S. Serum and Tissue periostin expression in unilateral benign lesions of the nose and the paranasal sinuses. J Pers Med. 2024;14(12):1156. doi: 10.3390/jpm14121156.

17. Hirshoren N, Neuman T, Gross M, Eliashar R. Angiogenesis in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and in antrochoanal polyps. Inflammation Res. 2011;60(4):321-7. doi: 10.1007/s00011-010-0271-8.

18. Feng X, Payne SC, Borish L, Steinke JW. Differential expression of extracellular matrix components in nasal polyp endotypes. Am J Rhinol Allergy. 2019;33(6):665-70. doi: 10.1177/1945892419860634.

19. Stasikowska-Kanicka O, Wagrowska-Danilewicz M, Danilewicz M. Immunohistochemical study EMT-related proteins in HPV-, and EBV-negative patients with sinonasal tumours. Pathol Oncol Res. 2016;22(4):781-8. doi: 10.1007/s12253-016-0068-3.

20. Kii I, Nishiyama T, Li M, Matsumoto K-I, Saito M, Amizuka N, Kudo A. Incorporation of tenascin-C into the extracellular matrix by periostin underlies an extracellular meshwork architecture. J Biolog Chemist. 2010;285(3):2028-39. doi: 10.1074/jbc.M109.051961.

21. Kudo A. Periostin in fibrillogenesis for tissue regeneration: periostin actions inside and outside the cell. Cellular Moll Life Sci. 2011;68(19):3201. doi: 10.1007/s00018-011-0784-5.

22. Coste A, Rateau J-G, Roudot-Thoraval F, Chapelin C, Gilain L, Poron F, et al. Increased epithelial cell proliferation in nasal polyps. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1996;122(4):432-6. doi: 10.1001/archotol.1996.01890160072013.