

# Etiologija i patogeneza mukokela paranazalnih sinusa

## Etiology and pathogenesis of paranasal sinus mucoceles

Aleksandar Perić

Klinika za otorinolaringologiju,  
Vojnomedicinska akademija, Beograd,  
Srbija

Department of Otorhinolaryngology,  
Military Medical Academy, Belgrade,  
Serbia

Primljeno: 14. 4. 2012.

Prihvaćeno: 19. 10. 2012.

Adresa za dopisivanje:

**Aleksandar Perić, dr. med.**

Klinika za otorinolaringologiju,

Odjel rinologije

Vojnomedicinska akademija,

Crnotravska 17, 11 040, Beograd, Srbija

*e-mail*: alexneta@sezampro.rs

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

**Sažetak.** Mukokele paranazalnih sinusa su cistične tvorbe obložene epitelom, koje sadrže sluzavu tekućinu i čije je podrijetlo i dalje predmetom debata. Do sada je predloženo nekoliko hipoteza: razaranje koštane stijenske sinusa radi pritiska nagomilane tekućine u mukokeli, kronična upala i bakterijska infekcija. Rezultati egzaktnih laboratorijskih mjerenja pokazali su da su u stijenci i tekućini mukokela zastupljeni medijatori upale koji imaju važnu ulogu u prvoj fazi obrane od bakterija. Novija saznanja nam govore da su mukokele u djece, inače iznimno rijetke, proizvod genskih mutacija, udruženih s cističnom fibrozom. U ovom preglednom članku razmatra se i uloga kirurške ozljede u nastanku tzv. sekundarnih mukokela.

**Ključne riječi:** mukokele, ozljeda, paranazalni sinusi, razaranje kosti, upala

**Abstract.** The paranasal sinus mucoceles are epithelized cysts containing fluid, and their etiology is still under debate. Several hypotheses have been proposed such as pressure induced osteolysis, chronic inflammation and bacterial infection. The results of exact laboratory essays showed that paranasal mucocele wall and fluid contain inflammatory mediators with important role in the first line anti-bacterial defence. Mucoceles are very rare in children. It has been suggested that pediatric mucoceles occur predominantly in patients with cystic fibrosis, as results of gene mutation. The role of previous surgical treatment in development of so-called secondary mucoceles has been discussed in this review article.

**Key words:** bone destruction, inflammation, injury, mucoceles, paranasal sinuses

## UVOD

Mukokele su benigne, netumorske lezije koje karakterizira cistična ekspanzija paranazalnog sinusa radi progresivnog nakupljanja sekreta u njegovoj šupljini<sup>1</sup>. Sadržaj koji ih ispunjava je proizvod lučenja malih sero-mukoznih žlijezda i sekretornih (goblet) stanica, koje se normalno nalaze u sluznici paranazalnih sinusa u znatno manjem broju u usporedbi sa sluznicom nosne šupljine. Međutim, nakupljanje novih količina sekreta u zatvorenom, cističnom prostoru dovodi do značajnih promjena u njegovom sustavu, o čemu će biti više govora u daljem tekstu. Ako se sadržaj mukokela inficira bakterijama, dolazi do nakupljanja gnoja, pa tada govorimo o piokelama<sup>1,2</sup>. Ove cistične lezije karakterizira veoma spor rast. Iznenađna, brza ekspanzija mukokela znak je njihove sekundarne infekcije<sup>1,2</sup>.

Mukokele paranazalnih sinusa relativno su rijetke promjene. U retrospektivnoj studiji koju su objavili Natvig i Larsen<sup>3</sup> ispitujući uzorak od 112 bolesnika s mukokelama, one su najčešće prisutne u frontalnom sinusu (77 % slučajeva), istovremeno u frontalnom i etmoidnom sinusu (12 %), u etmoidu (7 %), dok su znatno rjeđe u maksilarnom (3 %) i sfenoidnom (1 %) sinusu. Prema rezultatima studije koju su objavili Bockmühl i sur.<sup>4</sup> najčešće se sreću zahvaćenost frontalnoga sinusa (između 50 i 65 % slučajeva) i prednjih etmoidalnih stanica (oko 30 % slučajeva). Maksilarni sinus znatno rjeđe je mjesto razvoja mukokela (oko 10 % slučajeva)<sup>4</sup>. Obostrane mukokele iznimno se rijetko susreću<sup>5</sup>. U vrlo rijetkim slučajevima, mukokele mogu biti nađene na neuobičajenim mjestima: pod orbite, pterigo-maksilarni prostor, nosna kost, pneumatizirana srednja nosna školjka (lat. *concha bullosa*), sabljasti nastavak (lat. *processus uncinatus*) i druge<sup>6-8</sup>. Ove cistične lezije podjednako su zastupljene u oba spola<sup>1</sup>. U djece se iznimno rijetko nalaze<sup>1</sup>.

Etiologija mukokela nije poznata, pa niti jedna od pretpostavki ne pruža potpuno objašnjenje. Ipak osnovna pretpostavka je da mukokele nastaju radi opstrukcije izvodnog kanala sinusa i otežane drenaže gustog sekreta u nosnu šupljinu<sup>1</sup>. Cilj ovog rada je da se kroz pregled dostupne literature etiologija i patogeneza ovih lezija učine jasnijima.

## HISTOLOŠKE KARAKTERISTIKE

Stijenka mukokele predstavljena je sluznicom, podsluznicom i koštanom komponentom zahvaćenog sinusa<sup>1,2</sup>. Mikroskopski promatrano, sluznični je sloj sastavljen od respiracijskog epitela, koji je istanjen dugotrajnim pritiskom nagomilane tekućine u sinusu. Umjesto pseudoslojevitog trepljastog cilindričnog epitela, kakav postoji u sluznici nosne šupljine, ovdje je uglavnom prisutan kubičan epitel, koji je djelomice bez treplji<sup>1,2</sup>. I po-

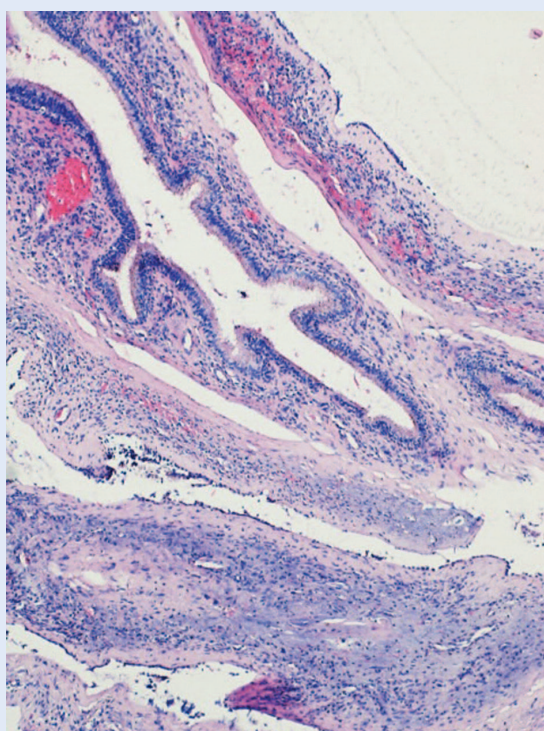
Mukokele su histološki benigne cistične tvorbe u paranazalnim sinusima, ispunjene sluzavim sadržajem, koje rastom vrše pritisak na koštanu stijenku sinusa i razaraju je. Mada im je podrijetlo nepoznato, vjeruje se da nastaju djelovanjem kronične upale, ozljede tkiva i zapreke ušća zahvaćenog sinusa.

red toga, epitel je hiperplastičan i s većim brojem sekretornih (goblet) stanica koje produciraju mukus. Kod dugotrajnih, neliječanih mukokela, postoji tendencija metaplazije respiracijskog u pločasto-slojevit epitel<sup>1,2</sup> (slika 1). Ispod veoma tanke lamine proprije, sastavljene od rahlog vezivnog tkiva, u podsluznici dominiraju fibroza i kronična upala s gustim infiltratom limfocitima, plazmocitima, kao i različitim brojem eozinofila. Znaci akutne upale s infiltracijom neutrofilima obično se nalaze u slučajevima sekundarne bakterijske infekcije. Koštani fragmenti pokazatelji su remodeliranja koštanog zida zahvaćenog sinusa (slika 2). Uz pojačanu vaskularizaciju, teku paralelno dva procesa: pojačana aktivnost osteoklasta s aktivnom koštanom destrukcijom i pojačana aktivnost osteoblasta s formiranjem nove, patološki izmijenjene kosti<sup>1,2</sup>.

## ETIOPATOGENEZA

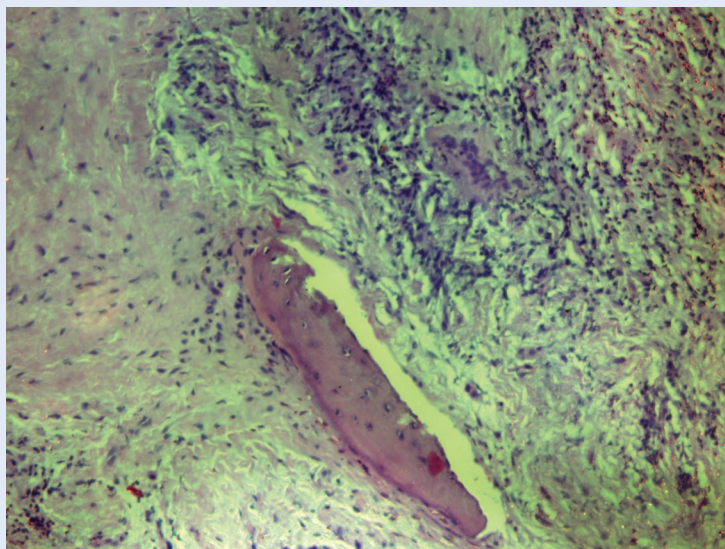
### Opstrukcija sinusnog ušća

Jedna od široko prihvaćenih teorija govori da mukokele nastaju kao posljedica opstrukcije prirodnog ušća odgovarajućeg paranazalnog sinusa<sup>9</sup>. Opisana je udruženost mukokela s različitim faktorima koji do toga dovode, kao što su kronični rinosinusitis i nosna polipoza, alergijski rinitis, oz-



**Slika 1.** Epitel mukokele, istanjen radi pritiska nagomilane tekućine u njezinoj šupljini. Na pojedinim mjestima vidi se metaplazija respiracijskog u pločasti epitel (Haematoxylin-Eosin bojenje x 100)

**Figure 1** Flattened mucocoele epithelium as a result of pressure due to accumulated mucocoele cavity fluid. On some places, we can see metaplasia from respiratory to squamous epithelium. (Haematoxylin & Eosin staining x 100)



**Slika 2.** Stijenka mukokele: koštani fragment u rahlom upaljenom vezivnom tkivu, kao znak razaranja kosti (Haematoxylin-Eosin bojenje x 200)

**Figure 2** The mucocoele wall: bone fragment inside the loose inflamed connective tissue as a result of bone destruction. (Haematoxylin & Eosin staining x 200)

ljede i prethodne operacije u nosu i sinusima, benigni (najčešće osteomi) i maligni tumori<sup>1,2,9-11</sup> (slika 3). Mukokele kao posljedice ratne ozljede u predjelu čeonog sinusa rijetke su i uglavnom kasne komplikacije ranjavanja<sup>11</sup>. Anatomske varijacije koje mogu prouzročiti suženja u području ostiomeatalnoga kompleksa, kao što su paradoksalno postavljena srednja nosna školjka, konha buloza, Hallerove stanice (eng. *Haller cells*), dupla ili trostruka srednja nosna školjka, pneumatizirani sabljasti nastavak, stanice *aggera nasi* ili krista nosnoga septuma, također su uzeti u obzir kao potencijalni čimbenici u nastanku mukokela maksilarnog i etmoidalnog sinusa<sup>1,2,9</sup>. Velika etmoidna bula (lat. *bulla ethmoidalis*), kao i suženja lumena frontalnog recesusa (lat. *recessus frontalis*) mogu biti faktori u razvoju mukokela frontalnih i etmoidalnih sinusa<sup>2</sup>. Kontinuirano nakupljanje produciranog mukoznog sadržaja u zatvorenoj šupljini sinusa dovodi do njegove postepene ekspanzije. Širenje šupljine zahvaćenog sinusa rezultat je postepene erozije i/ili destrukcije kosti. Vjerojatni mehanizam za razaranje koštane stijenke je kontinuirani, mehanički pritisak sa sekundarnom ishemijom, koštanom nekrozom i resorpcijom<sup>1</sup>. Maturu i sur.<sup>12</sup> pokazali su na eksperimentalnom kozjem modelu da se mukokele frontalnoga sinusa mogu prouzročiti postavljanjem koštano-mišićnog reznja u lumen frontalnog recesusa. Fenton i sur.<sup>13</sup> izmjerili su pozitivan tlak srednje vrijednosti od + 17,1 cm vodenoga stupa u eksperimentalno formiranoj mukokeli frontalnog sinusa u mačaka. To su potvrdili Kass i sur.<sup>14</sup> u manometrijskoj studiji u kojoj je izmjerena srednja vrijednost tlaka od + 15 cm vodenoga stupa u mukokelama trojice bolesnika (jedna u frontalnom, jedna u etmoidalnom i jedna u maksilarnom sinusu). Ovim je praktički potvrđeno da u šupljinama mukokela vlada dovoljno visok tlak da bi se pokrenuo proces remodeliranja kosti. Međutim, Hassab i Kennedy<sup>15</sup> nisu uspjeli nakon 24-tjedne opstrukcije ostijuma maksilarnog sinusa histoakrilom prouzročiti mukokele maksilarnog sinusa u kunića. Sluznica sinusa pokazivala je jedino znake kronične upale i poremećaje mukocilijarnog transporta. Autori su zaključili da dugotrajna opstrukcija ušća sinusa može imati ulogu u patogenezi kroničnog sinusitisa, ali da u nastanku mukokela uloge imaju i drugi čimbenici<sup>15</sup>.

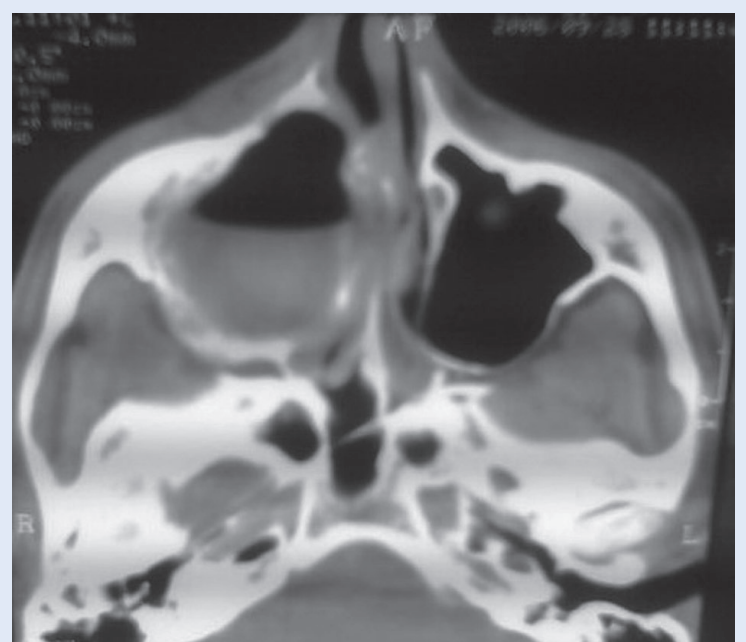
### Infekcija i upala

Iznenadni, ubrzani rast mukokela i povećanje njihova destruktivna potencijala nastaju kao posljedica sekundarne infekcije (slika 4). Takve, inficirane mukokele, ispunjene gnojnim sustavom zovemo piokelama<sup>1,2</sup>. Unatoč tome nije jasno ima li bakterijska infekcija ulogu u nastanku mukokela. Tu postoje brojne kontroverze. Brook i Frazer<sup>16</sup> našli su mješovitu, aerobnu i anaerobnu bakterijsku floru u tekućem sadržaju praktički svake piokele u bolesnika uključenih u studiju. Također su izmjerili visoke koncentracije lipopolisaharida u tekućini iz piokela<sup>16</sup>. Lipopolisaharidi su supstance poznate po stimulacijskom djelovanju na limfocite i monocite, dovodeći do povećane produkcije proupalnih citokina, koji dalje utječu na povećanu produkciju prostaglandina E2 (PGE2) i enzima kolagenaza u stijenci mukokela. Ovi faktori stimuliraju koštanu resorpciju i stvaraju uvjete za širenje piokela. Jesu li bakterije prisutne i u mukokelama koje ne sadrže gnoj? Busaba i sur.<sup>17</sup> proveli su bakteriološku analizu tekućeg sadržaja primarnih mukokela maksilarnog sinusa i usporedili je s nalazom kod oboljelih od kroničnog rinosinuitisa. U 9 od 16 mukokela uključenih u studiju sadržaj je bio sterilan. U 4 od 7 mukokela izolirana je kultura saprofitnog koagulaza-negativnog stafilokokusa. Najčešće izolirani patogeni mikroorganizam iz mukokela bio je alfa-hemolitički *Streptococcus*, dok je najčešći patogen izoliran iz sekreta oboljelih od kroničnog rinosinuitisa bio *Staphylococcus aureus*<sup>17</sup>. Ovim svakako nije potvrđeno da je bakterijska infekcija bitan čimbenik u nastanku primarnih mukokela. Tijekom posljednjih 30-ak godina otkriveno je više medijatora upalne reakcije, za koje se pokazalo da imaju važne uloge u nastanku lokalizirane koštane destrukcije. U jednoj od tih studija pokazano je da stijenka mukokela producira značajno veću količinu prostaglandina E2 u odnosu na zdravu sluznicu nosa/paranasalnih sinusa<sup>18</sup>. Ta povećana sposobnost za produkciju prostaglandina E2 u izravnoj je vezi sa sposobnošću mukokela za koštanu destrukciju. S druge strane, sinteza ovog medijatora upale vezana je uz produkciju većeg broja proupalnih citokina. Pokazano je da su interleukin-1 alfa (IL-1 $\alpha$ ), interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6) i faktor nekroze tumora-alfa



Slika 3. Mukokela čeonog sinusa, nastala kao posljedica fronto-etmoidalnog osteoma

Figure 3 Frontal sinus mucocele due to a fronto-ethmoidal osteoma



Slika 4. Ekspanzivan rast mukokela (piokele), nakon bakterijske infekcije

Figure 4 Rapid expansion of mucocele (pyocele), after bacterial infection

(TNF- $\alpha$ ) iznimno jaki stimulatori tkiva na produkciju prostaglandina E2<sup>18</sup>. Imunohistokemijska studija koju su proveli Lund i sur.<sup>19</sup> pokazala je imunoreaktivnost na IL-1 $\alpha$  i IL-1 $\beta$  u epitelnim stanicama svih fronto-etmoidalnih mukokela uključenih u studiju. U jednom slučaju nađena je

imunoreaktivnost na *IL-6* u fibroblastima, a u otprilike polovine od ukupnog broja mukokela nađena reaktivnost na *TNF- $\alpha$*  u stanicama monocitno-makrofagnog sustava u tkivima stijenke mukokela<sup>19</sup>. Niti u jednom uzorku zdrave sluznice nosa/paranazalnih sinusa nije nađena imunoreaktivnost na ove proupalne citokine. Također, niti iz jednog od uzoraka tekućine iz ovih fronto-etmoidnih mukokela nisu izolirani bakterijski mikroorganizmi<sup>19</sup>. Ovi rezultati navode na zaključak da se upalna reakcija u zidu mukokela odvija po

Kvantitativne i semikvantitativne laboratorijske studije pokazale su da stijenka i sluz mukokela sadrže visoke koncentracije medijatora upale (prostaglandina E2 i citokina), koji imaju snažan osteodestruktivni potencijal, kao i Th1 citokina, koji imaju važnu ulogu u prvoj fazi antibakterijske obrane organizma.

principu aseptične upale. Novija saznanja, međutim, donekle dovode u pitanje ove zaključke. Kariya i sur.<sup>20,21</sup> metodom protočne citometrije (engl. *flow cytometric multiple analyte detection*) mjerili su koncentracije medijatora upalne reakcije u uzorcima tekućina uzetim iz šupljina primarnih mukokela. Čimbenik inhibicije migracije makrofaga (engl. *macrophage migration inhibitory factor-MIF*) bio je izoliran iz tekućina svih mukokela<sup>20</sup>. Taj je medijator snažan čimbenik aktivacije makrofaga i ima važnu ulogu u prvoj fazi suzbijanja bakterijske infekcije<sup>20</sup>. S druge strane nađena je statistički značajna korelacija između koncentracije ovih medijatora i duljine trajanja simptoma u bolesnika uključenih u studiju<sup>20</sup>. Sljedećom studijom, koju su proveli isti koautori<sup>21</sup>, pokazano je da su T pomagači 1 (engl. *T helper 1; Th1*) citokini interleukin-2 (*IL-2*) i interferon-gama (*IFN- $\gamma$* ) zastupljeni u tekućini većine, a *Th1*-regulatorni citokin interleukin-12 (*IL-12*) nazočan u tekućini svih mukokela bolesnika uključenih u istraživanje. Od ranije je poznata značajka da upravo lipopolisaharidi, sastojci stanične stijenke gram-negativnih bakterija, stimuliraju sekreciju interleukina-12<sup>22,23</sup>. Dalje, interleukin-12 pokreće produkciju ostalih *Th1*-citokina<sup>22-24</sup>. Ovim saznanjima se pitanje bakterijske infekcije kao etiološkog čimbenika ponovno vratilo u prvi plan. S dru-

ge strane, mada je kirurško liječenje i dalje terapija izbora, imunomodulacijsko liječenje moglo bi postati novim pristupom u tretmanu mukokela, prvenstveno kroz kontrolu aktivnosti *MIF*-a i *Th1*-citokina.

### Cistična fibroza

Mukokele paranazalnih sinusa uglavnom se javljaju u odraslih osoba. Veoma su rijetke u dječjem uzrastu. Ako su prisutne u djece, uglavnom su udružene s nosno-sinusnom polipozom, u sklopu cistične fibroze<sup>25-31</sup>. Jorissen i sur.<sup>31</sup> našli su korelaciju između genotipa i fenotipa za bolesti paranazalnih sinusa u cističnoj fibrozi. Konkretno, homozigoti za mutaciju u segmentu DeltaF508 ( *$\Delta$ F508*) dugog kraka kromosoma broj 7 imaju visok rizik za bolesti paranazalnih sinusa (nosna polipoza, mukokele)<sup>31</sup>. Mukokele se u djece nalaze najčešće u fronto-etmoidnom području i jednostrane su u preko 90 % slučajeva objavljenih u literaturi<sup>25-31</sup>.

### Kirurške ozljede

Tijekom posljednjih 20-ak godina razmatra se značaj kirurške ozljede u etiopatogenezi mukokela paranazalnih sinusa. U skladu s tim napravljena je široko prihvaćena klasifikacija na primarne i sekundarne mukokele. Dok su primarne mukokele nastale bez evidencije o prethodnoj ozljedi ili kirurškom zahvatu, sekundarne su uvijek posljedica operacija na paranazalnim sinusima. Najčešća lokalizacija primarnih mukokela je fronto-etmoidalno područje (oko 50 %), dok su sekundarne mukokele uglavnom prisutne u maksilarnom sinusu (86 %)<sup>32</sup>. Primarne mukokele maksilarnog sinusa relativno su rijetke i javljaju se u oko 10 % slučajeva<sup>32-39</sup>. Postoperativne, sekundarne mukokele maksilarnog sinusa uglavnom su zabilježene u Japanu i Koreji, kao posljedice prethodne radikalne operacije maksilarnog sinusa po Caldwell-Luc<sup>32-39</sup>. Mogući mehanizam nastanka sekundarne mukokele je formiranje traka vezivnoga tkiva, koje djelomice pregrađuju šupljinu maksilarnog sinusa i ometaju drenažu sekreta<sup>40</sup>. Chobillon i Jankowski<sup>41</sup> našli su da radikalna operacija etmoidalnog sinusa u cilju uklanjanja nosnih polipa, tzv. nazalizacija (engl. *nasalisation*) znatno povećava incidenciju nastanka sekundarnih mukokela

etmoidnog sinusa. Tijekom posljednjih deset godina značajno je smanjena incidencija nastanka postoperativnih mukokela, što se objašnjava opće prihvaćenom primjenom funkcijske endoskopske kirurgije u liječenju bolesti nosa i paranazalnih sinusa<sup>32</sup>. Postoji razlika u kliničkom ponašanju primarnih i sekundarnih mukokela. Tako primarne mukokele imaju znatno veći potencijal za prodor u orbitu i endokranij u odnosu na sekundarne<sup>42-44</sup>. Iako čine svega 1 – 2 % od svih mukokela paranazalnih sinusa, mukokele sfenoidnog sinusa predstavljaju velik dijagnostički i terapijski problem, upravo zbog svoje nepovoljne lokalizacije<sup>45,46</sup>. Iako su veoma rijetke, postoji visoka prevalencija pojave ovih mukokela u bolesnika koji su zbog malignih tumora glave bili na zračnoj terapiji (oko 30 %)<sup>46</sup>.

### ZAKLJUČAK

Mukokele paranazalnih sinusa su cistične lezije, obložene modificiranim respiracijskim epitelom i ispunjene gustim tekućim sustavom, koje svojim ekspanzivnim rastom mogu razoriti stijenku sinusa i prodrijeti u okolne strukture. I pored brojnih studija provedenih u različitim dijelovima svijeta, etiologija i patogeneza ovih promjena nisu razjašnjene. Najšire prihvaćeno mišljenje je da opstrukcija ušća sinusa različitim patološkim stanjima onemogućava drenažu sekreta i uvjetuje njegovo nagomilavanje u šupljini sinusa. To dovodi do povećanja tlaka koji vlada u tekućini mukokele i ishemijske nekroze koštane stijenke sinusa. Prisutnost proupalnih osteolitičkih citokina i enzima u epitelu, vezivnom tkivu i kosti stijenke mukokele navodi nas, međutim, na zaključak da su mukokele zapravo upalne lezije. Do sada nije razjašnjeno radi li se o septičnoj ili aseptičnoj upali. Ipak, vjerojatno je da kombinacija ovdje navedenih čimbenika, uz genetske predispozicije i ozljede stijenke sinusa, ima ulogu u nastanku ovih lezija.

### LITERATURA

- Arbo RJ, Torres FX, Gomez J. Nasal cavity and paranasal sinuses. In: Pilch BZ (ed.) Head and neck surgical pathology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001;86-7.
- Perić A, Baletić N, Vukomanović-Đurđević B, Jović M, Kozomara R. Mukopiosekela maksilarnog sinusa. *Vojnosanit Pregl* 2007;64:361-4.
- Natvig K, Larsen TE. Mucocele of the paranasal sinuses: a retrospective clinical and histological study. *J Laryngol Otol* 1982;92:1075-82.
- Bockmühl U, Kratzsch B, Benda K, Draf W. Surgery for paranasal sinus mucocoeles: efficacy of endonasal micro-endoscopic management and long-term results of 185 patients. *Rhinology* 2006;44:62-7.
- Varghese L, John M, Kurien M. Bilateral asymmetric mucoceles of the paranasal sinuses: a first case report. *Ear Nose Throat J* 2004;83:834-5.
- Arrué P, Kany MT, Serrano E, Lacroix F, Percodani J, Yardeni E et al. Mucoceles of the paranasal sinuses: uncommon location. *J Laryngol Otol* 1998;112:840-4.
- Yuca K, Kiris M, Kiroglu AF, Bayram I, Cenkaya H. A case of concha pyocele (concha bullosa mucocele) mimicking intranasal mass. *B-ENT* 2008;4:25-7.
- Burrows SA. Mucocele of a pneumatized uncinate process: first reported case. *J Laryngol Otol* 2011;125:635-7.
- Evans C. Aetiology and treatment of fronto-ethmoidal mucoceles. *J Laryngol Otol* 1981;95:361-75.
- Jurlina M, Janjanin S, Melada A, Prstačić R, Veselić AS. Large intracranial intradural mucocele as a complication of frontal sinus osteoma. *J Craniofac Surg* 2010;21:1126-9.
- Grabovac S, Koščak K. The frontal sinus mucocele as war injury consequence. *Med Jad* 2008;38:113-6.
- Maturo S, Weitzel E, Brennan J. An animal model for nasofrontal duct obstruction and frontal sinus mucocele formation. *Am J Rhinol* 2008;22:474-6.
- Fenton WH, Donald MD, Carlton W. The pressure exerted by mucoceles in the frontal sinus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116:836-40.
- Kass ES, Fabian RL, Montgomery WW. Manometric study of paranasal sinus mucoceles. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999;108:63-6.
- Hassab MH, Kennedy DW. Effects of long-term induced ostial obstruction in the rabbit maxillary sinus. *Am J Rhinol* 2001;15:55-9.
- Brook I, Frazier EH. The microbiology of mucopyocele. *Laryngoscope* 2001;111:1771-3.
- Busaba NY, Siegel N, Salman SD. Bacteriology of nontraumatic maxillary sinus mucoceles versus chronic sinusitis. *Laryngoscope* 2000;110:969-71.
- Lund VJ, Harvey W, Meghji S, Harris M. Prostaglandin synthesis in the pathogenesis of fronto-ethmoidal mucoceles. *Acta Otolaryngol* 1988;106:145-51.
- Lund VJ, Henderson B, Song Y. Involvement of cytokines and vascular adhesion receptors in the pathology of fronto-ethmoidal mucoceles. *Acta Otolaryngol* 1993; 113:540-6.
- Kariya S, Okano M, Aoji K, Nakashima T, Kasai N, Onoda T et al. Role of macrophage migration inhibitory factor in paranasal sinus mucocele. *Am J Rhinol* 2005;19: 554-9.
- Kariya S, Okano M, Hattori H, Sugata Y, Matsumoto R, Fukushima K et al. Expression of IL-12 and T helper cell 1 cytokines in the fluid of paranasal sinus mucoceles. *Am J Otolaryngol* 2007;28:83-6.
- Packard KA, Khan MM. Effects of histamine on Th1/Th2 cytokine balance. *Int Immunopharmacol* 2003;3: 909-20.

23. Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2003;3:133-46.
24. Perić A, Vojvodić D, Jakovljević V, Baletić N, Stanojević I. Effects of long-term low-dose treatment by clarithromycin on Th1 cytokine levels in nasal discharge of patients with nasal polyposis. *Medicina Fluminensis* 2012;48:63-71.
25. Nicollas R, Facon F, Sudre-Levillain I, Forman C, Roman S, Triglia JM. Pediatric paranasal sinus mucocoeles: etiologic factors, management and outcome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70:905-8.
26. Hartley BE, Lund VJ. Endoscopic drainage of pediatric paranasal sinus mucocoeles. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999;50:109-11.
27. Thome DC, Voegels RL, Cataldo de la Cortina RA, Butugan O. Bilateral ethmoidal mucocoele in cystic fibrosis: report of a case. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000;55:143-8.
28. Triglia JM, Nicollas R. Nasal and sinus polyposis in children. *Laryngoscope* 1997;97:936-66.
29. Alvarez RJ, Liu NJ, Isaacson G. Pediatric ethmoid mucocoeles in cystic fibrosis: longterm follow-up of reported cases. *Ear Nose Throat J* 1997;76:539-46.
30. Sciarretta V, Pasquini E, Farneti G, Ceroni AR. Endoscopic treatment of paranasal sinus mucocoeles in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004;68:955-60.
31. Jorissen MB, de Boek K, Cuppens H. Genotype-phenotype correlations for the paranasal sinuses in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1412-6.
32. Lee KC, Lee NH. Comparison of clinical characteristics between primary and secondary paranasal mucocoeles. *Yonsei Med J* 2010;51:735-9.
33. Kim HY, Dhong HJ, Min JY, Jung YG, Park SH, Chung SK. Postoperative maxillary sinus mucocoele: risk factors for restenosis after surgery and preventive effects of mytomycin-C. *Rhinology* 2009;47:79-84.
34. Makeieff M, Gardiner Q, Mondain M, Crampette L. Maxillary sinus mucocoeles-10 cases-8 treated endoscopically. *Rhinology* 1998;36:192-5.
35. Ikeda K, Takahashi C, Oshima T, Suzuki H, Satake M, Hidaka H et al. Endonasal endoscopic marsupialization of paranasal sinus mucocoeles. *Am J Rhinol* 2000;14:107-11.
36. Har-El G. Endoscopic management of 108 sinus mucocoeles. *Laryngoscope* 2001;111:2131-4.
37. Perić A, Milojević M, Ljubičić A, Sotirović J. Endoscopic middle meatal antrostomy in treatment of maxillary sinus mucocoeles. *Vojnosanit Pregl* 2009;66:207-11.
38. Perić A, Baletić N, Vukomanović-Đurđević B, Gačeša D, Kozomara R. Mucocoele of the maxillary sinus. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264(Suppl 1):S331.
39. Busaba NY, Salman SD. Maxillary sinus mucocoeles: clinical presentation and long-term results of endoscopic surgical treatment. *Laryngoscope* 1999;109:1446-9.
40. Billing KJ, Davis G, Selva D, Wilscek G, Mitchell R. Post-traumatic maxillary sinus mucocoele. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2004;35:152-5.
41. Jiménez Chobillon MA, Jankowski R. Relationship between mucocoeles, nasal polyposis and nasalisation. *Rhinology* 2004;43:219-24.
42. Fu CH, Chang KP, Lee TJ. The difference in anatomical and invasive characteristics between primary and secondary paranasal sinus mucocoeles. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:621-5.
43. Kim YS, Kim K, Lee JG, Yoon JH, Kim CH. Paranasal sinus mucocoeles with ophthalmologic manifestations: a 17-year review of 96 cases. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:272-5.
44. Muscatello L, Lenzi R, Marchetti M, Seccia V, Casani AP. Frontal mucocoele communicating with an arachnoid cyst of the anterior cranial fossa. *Rhinology* 2009;47:102-4.
45. Razmpa E, Naghibzadeh B, Bagheri A, Sadeghi M, Khak M. The clinical manifestation, evaluation and surgical management of sphenoid sinus mucocoeles: a case series and literature review. *B-ENT* 2011;7:87-90.
46. Soon SR, Lim CM, Singh H, Sethi DS. Sphenoid sinus mucocoele: 10 cases and literature review. *J Laryngol Otol* 2010;124:44-7.