

Piotr T. Wysocki

Klinika Gastroenterologii, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie
Studium Medycyny Molekularnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

Zespół pieczenia jamy ustnej

Burning mouth syndrome

STRESZCZENIE

Zespół pieczenia jamy ustnej (BMS) jest idiopatyczną jednostką chorobową manifestującą się jako długotrwałe uczucie piekącego, palącego lub kłującego bólu w obrębie błon śluzowych jamy ustnej, najczęściej języka. Dolegliwościom bólowym często towarzyszą zaburzenia smaku, uczucie suchości jamy ustnej oraz nieprawidłowości psychiatryczne. Mimo że jest to stosunkowo częste schorzenie, szczególnie w przypadku kobiet w wieku pomenopauzalnym, a jego obraz kliniczny opisuje się w literaturze medycznej od niemal 150 lat, BMS nadal stanowi mało znany problem diagnostyczny i terapeutyczny. Trudności napotymane w praktyce klinicznej są w dużej mierze wynikiem słabo poznanej, wieloczynnikowej

etiologii schorzenia, nieobecnością żadnych nieprawidłowości w zakresie morfologii błon śluzowych jamy ustnej oraz niedostatkami randomizowanych badań weryfikujących skuteczność postępowania leczniczego. Celem tego artykułu jest przybliżenie czytelnikom typowego obrazu klinicznego BMS, ukazanie znaczenia diagnostyki różnicowej zespołu oraz przedstawienie aktualnych danych dotyczących dostępnych sposobów terapii. Znajomość powyższych kwestii przez lekarzy różnych specjalności jest kluczowa dla poprawy jakości życia pacjentów cierpiących na BMS.

Gastroenterologia Kliniczna 2017, tom 9, nr 1, 7–18

Słowa kluczowe: zespół pieczenia jamy ustnej, ból języka, diagnoza, leczenie

ABSTRACT

Burning mouth syndrome (BMS) is an idiopathic pain disorder presenting as a chronic burning, scalding or prickling pain of oral mucosa and tongue, often accompanied by altered taste, subjective xerostomia and psychiatric abnormalities. While it is a relatively frequent condition, principally in postmenopausal women, and its clinical presentation has been described in medical literature for almost 150 years, BMS remains little recognized diagnostic and therapeutic challenge. Difficulties encountered in the clinical practice are primarily result of little understood multifactorial etiology of the disorder, absence of any morpho-

logical alterations in the oral mucosa, and lack of high quality randomized clinical trial validating available treatment modalities. The purpose of this article is to provide the readers with a concise description of the clinical features of BMS, illustrate the importance of the multidisciplinary differential diagnosis and present up-to-date information on the disease management. Knowledge of these topics by physicians of different specialties is fundamental for improving quality of life of BMS patients.

Gastroenterologia Kliniczna 2017, tom 9, nr 1, 7–18

Key words: burning mouth syndrome, tongue pain, diagnosis, treatment

WSTĘP

Zespół pieczenia jamy ustnej (BMS, *burning mouth syndrome*) jest przewlekłym idiopatycznym zespołem bólowym charakteryzującym się występowaniem piekącego,

parzącego lub kłującego uczucia w zakresie języka i błon śluzowych jamy ustnej. Dolegliwościom bólowym towarzyszyć może subiektywne uczucie suchości jamy ustnej oraz zaburzenia czucia smaku (dysgeuzja). Alternatywnymi terminami używanymi w polskiej

Adres do korespondencji:

lek. Piotr T. Wysocki
Klinika Gastroenterologii
Centrum Onkologii — Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie
Roentgena 5, 02–781 Warszawa
tel.: 22 546 22 31
faks: 22 546 30 35
e-mail: ptwysocki1@gmail.com

literaturze na określenie tego schorzenia są „zespół piekących ust” oraz „zespół piekącego języka”, wydaje się jednak, że określenia te nie są w pełni właściwe z uwagi na możliwość występowania dolegliwości w obrębie różnych struktur anatomicznych jamy ustnej.

Opisy przypadków BMS prezentowane pod różnymi nazwami, takimi jak glossodynia, glossopyrosis, stomatodynia czy dyzestezja jamy ustnej, pojawiają się w literaturze medycznej od co najmniej połowy XIX wieku [1, 2]. Jednym z pierwszych autorów, który zaprezentował typowy obraz kliniczny zespołu oraz przeanalizował jego możliwą etiologię, był Gilpin (1936) [1]. Spostrzeżenia, które zawarł w swojej pracy, mimo upływu lat są ciągle aktualne: wskazał na brak jakichkolwiek istotnych nieprawidłowości morfologicznych w obrębie struktur jamy ustnej, wielokrotnie częstsze występowanie zespołu u kobiet, szczególnie w wieku pomenopauzalnym oraz częste współwystępowanie u pacjentów zaburzeń psychiatrycznych, takich jak depresja czy kancerofobia. Obecnie BMS, uwzględniony w klasyfikacji ICD-10 (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) jako ból języka (K14.6), uznawany jest za odrębną jednostkę nozologiczną przez szereg towarzystw naukowych. Międzynarodowe Stowarzyszenie Badań nad Bólem (IASP, *International Association for the Study of Pain*) definiuje BMS jako „przewlekłe uczucie pieczenia w obrębie jamy ustnej bez identyfikowanej miejscowej lub systemowej przyczyny lub choroby” [3]. Podobną definicję proponuje Międzynarodowe Towarzystwo Bólu Głowy (IHS, *International Headache Society*), które określa BMS jako „piekące uczucie lub dyzestezję w obrębie jamy ustnej bez klinicznie identyfikowalnej przyczyny, nawracające codziennie przez co najmniej 2 godziny dziennie przez okres powyżej 3 miesięcy” [4].

Mimo licznych badań etiologia zespołu pozostaje nieznaną. W przeszłości sugerowano tło psychosomatyczne dolegliwości, przede wszystkim z uwagi na współwystępowanie u ponad połowy pacjentów z BMS zaburzeń psychologicznych, takich jak depresja, zaburzenia lękowe i zaburzenia osobowości [2]. Obecnie uważa się jednakże, że zaburzenia psychologiczne mają raczej charakter wtórny wobec uczucia intensywnego bólu [5]. W świetle aktualnych badań wskazujących na nieprawidłowości w zakresie funkcji i morfologii obwodowych włókien nerwowych oraz zaburzenia przekazywania dopaminero-

gicznego w centralnym układzie nerwowym w BMS postuluje się neurologiczną etiologię zespołu [6].

Zespół pieczenia jamy ustnej pozostaje także istotnym wyzwaniem diagnostycznym. Mało charakterystyczny obraz kliniczny zespołu sprawia, że postawienie ostatecznego rozpoznania sprawia trudności lekarzom różnych specjalności, w tym gastroenterologom, do których pacjenci trafiają najczęściej z podejrzeniem refluksu żołądkowo-przełykowego. Szacuje się, że czas od pojawienia się pierwszych objawów zespołu do ostatecznego postawienia rozpoznania wynosi średnio 34 miesiące, a pacjent w tym czasie odwiedza średnio ponad 3 lekarzy specjalistów [7]. Problematycznym zagadnieniem jest także dobór terapii. Nadal nie osiągnięto konsensusu w kwestii optymalnego sposobu leczenia BMS, wśród licznych proponowanych preparatów istnieją jedynie ograniczone dowody skuteczności dla leków, takich jak: klonazepam, leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki, gabapentyna oraz kapsaicyna [8, 9]. Ważną rolę w redukcji uczucia niepokoju i dolegliwości bólowych może odgrywać również psychoterapia, najczęściej terapia kognitywno-behawioralna [6].

EPIDEMIOLOGIA

Częstość występowania BMS w populacji ogólnej jest trudna do ustalenia, a wartości podawane w literaturze wynoszą od 0,7 do 14,8% populacji ogólnej [8, 10–14]. Źródłem tak dużych rozbieżności jest przede wszystkim brak jednoznacznych kryteriów diagnostycznych, brak rozgraniczenia pomiędzy idiopatycznym zespołem BMS a przypadkami, które mogą być wyjaśnione inną jednostką chorobową, oraz heterogeniczność analizowanych w badaniach populacji. Bardziej wiarygodne wydaje się zatem retrospektywne badanie populacyjne przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych, którego wynik przy użyciu ścisłych, zgodnych z definicją zespołu kryteriów, określił częstość występowania BMS na 0,11% [15].

Częstość występowania BMS wykazuje wyraźną korelację z wiekiem i płcią pacjentów. Kobiety są dotknięte tym schorzeniem od 2,5 do 7 razy częściej niż mężczyźni, a do 90% kobiet zgłaszających się do lekarza z objawami BMS jest osobami w wieku około- i pomenopauzalnym [2, 16]. Zespół pieczenia jamy ustnej może dotyczyć pacjentów w każdym

wieku, średni wiek rozpoznania wynosi 61 lat, a najwyższa chorobowość jest notowana w grupie kobiet w wieku 70–79 lat [2, 15]. Przyczyny tych zależności nie są jasne, sugeruje się wpływ zmian hormonalnych, jednak niewielka skuteczność hormonalnej terapii zastępczej w redukcji objawów może przeczyć tej hipotezie [17, 18].

PATOGENEZA

Etiologia BMS nie została w pełni wyjaśniona, uważa się jednak, że jest ona wieloczynnikowa i może obejmować przyczyny systemowe, miejscowe i psychologiczne [8]. Obecnie sugeruje się przede wszystkim podłoże neurologiczne schorzenia, głównie zaburzenia percepcji nocycyptywej na różnych szczeblach obwodowego i centralnego przekąźnictwa nerwowego [19].

Pacjenci z rozpoznaniem BMS wykazują wiele zaburzeń percepcji termicznej w obszarze dotkniętym dolegliwościami bólowymi. U chorych obserwuje się obniżone postrzeganie bodźców cieplnych (hipoestezję) [20–23], podwyższenie progu termicznego bólu (hipoalgezę) [24], obniżoną tolerancję bólową przy stymulacji cieplnej końca języka [25], bądź allodynię termiczną [23]. Zaburzeniom sensorycznym towarzyszą nieprawidłowości morfologiczne drobnych włókien nerwowych związane z obniżeniem ich gęstości w obrębie błon śluzowych, zmianami ich morfologii o charakterze zwyrodnienia aksonalnego [26, 27] oraz podwyższoną gęstością nocycyptorów TRPV1 oraz P2X₃ [28, 29]. Obszar objęty dolegliwościami bólowymi w BMS pokrywa się w istotnej mierze z zakresem unerwienia czuciowego przez nerw trójdzielny. W badaniach neurofizjologicznych oceniających funkcję kompleksu nerwu trójdzielnego tj. w badaniu odruchu mrugania (BR, *blink reflex*) oraz badaniu potencjałów wywołanych pobudzeniem nerwu trójdzielnego (TSEP, *trigeminal somatosensory evoked potential*), odchylenia od norm obserwuje się u dużej części osób z BMS [23, 30, 31]. Na zaangażowanie nerwu V w patogenezę BMS wskazuje również znaczne zmniejszenie dolegliwości bólowych u około połowy pacjentów po zastosowaniu blokady nerwowej nerwu językowego lidokainą, choć u części chorych interwencja ta doprowadza do agrawacji dolegliwości [32].

U pacjentów cierpiących na BMS obserwuje się także nieprawidłowości funkcji

centralnego układu nerwowego, w szczególności w zakresie przekąźnictwa dopaminergicznego w układzie nigrostriatalnym, które odgrywa kluczową rolę w modulacji percepcji bólu w zespole Parkinsona i fibromialgii [33]. U chorych z zespołem Parkinsona objawy typowe dla BMS stwierdza się nawet u 24% pacjentów [34]. W kilku badaniach wykazano u osób cierpiących na BMS nieprawidłowości w funkcji układu dopaminergicznego wyrażające się upośledzeniem wychwytu fluorodopy w obrębie prądkowia [35] oraz wzmożoną dostępność receptorów dopaminergicznych D2, co może sugerować obniżenie poziomu endogennej dopaminy [36]. Stosowanie leków wpływających na przekąźnictwo dopaminergiczne może mieć zatem modulujący wpływ na intensywność dolegliwości bólowych w BMS [37]. Zróznicowany charakter odchyleń neurologicznych stwierdzanych w BMS skłonił Jaaskelainena do wyróżnienia trzech etiologicznie różnych, choć częściowo zachodzących na siebie, neurologicznych postaci BMS: 1) związanej z neuropatią drobnych obwodowych włókien nerwowych w śluzówkach jamy ustnej (50–65% przypadków); 2) związanej z patologią kompleksu nerwu trójdzielnego (20–25% przypadków) oraz 3) związanej z zaburzeniami funkcji układu dopaminergicznego (20–40% przypadków) [19].

W patogenezie zespołu rozważa się również rolę czynników innych niż zmiany neuropatyczne, na przykład deregulację gospodarki hormonami steroidowymi [38] lub upośledzenie czynności autonomicznego układu nerwowego [39]. W surowicy pacjentów z BMS obserwuje się obniżenie stężenia neurokininy A, a w ślinie wzrost stężenia kortyzolu, czynnika wzrostu nerwów (NGF, *nerve growth factor*) i obniżenie stężenia substancji P [40–44]. W rozważaniach na temat etiopatogenezy BMS uwzględniane są także czynniki psychologiczne. Prewalencja zaburzeń psychiatrycznych u pacjentów z BMS jest bardzo duża: ponad 50% chorych spełnia kryteria rozpoznania zaburzeń lękowych lub depresji, a 86% chorych wykazuje cechy zaburzeń osobowości (szczególnie o typie zaburzeń schizotypowych i obsesyjno-kompulsywnych) [45, 46]. Często obserwowane są również zaburzenia neurotyczne oraz kancerofobia [46]. Taki profil psychologicznych chorych nie odbiega jednak zasadniczo od obrazu stwierdzanego w przypadku innych przewlekłych zespołów bólowych, takich jak zespół jelita drażliwego czy fibromialgia [46].

OBRAZ KLINICZNY

Na typowy obraz kliniczny BMS składa się utrzymująca się przez okres co najmniej 3–6 miesięcy triada objawów: przewlekły ból jamy ustnej niezwiązany z obecnością patologii śluzówek jamy ustnej, kserostomia oraz dysgeuzja. Ból o nasileniu od umiarkowanego do intensywnego jest podstawowym symptomem zespołu. Może być on charakteryzowany przez pacjentów jako uczucie pieczenia, palenia, parzenia, mrowienia lub drętwienia zlokalizowanego zwykle obustronnie w obrębie błon śluzowych. Dolegliwości dotyczą szczególnie końca języka, 2/3 przednich trzonu języka, warg (częściej wargi dolnej) oraz podniebienia, z kolei rzadko lokalizują się w obrębie dna jamy ustnej oraz śluzówek policzków [2, 8]. Do czynników nasilających ból należą między innymi zmęczenie, stres i mówienie, ulgę może przynosić pacjentom z kolei sen oraz (co charakterystyczne) spożywanie pokarmów lub żucie gumy. Ból w większości przypadków utrzymuje się cały dzień, osiągając największe nasilenie wieczorem, rzadziej występuje w nocy [2]. Biorąc pod uwagę zmienność nasilenia dolegliwości bólowych Scala i wsp. [16] zaproponowali wyróżnienie trzech typów BMS: typ I (35% przypadków), w którym pacjenci wolni są od objawów rano, a nasilenie dolegliwości następuje w ciągu dnia, typ II (55%) związany ze stałym występowaniem bólu w ciągu dnia, ale nie w nocy, oraz typ III (10%), w którym dolegliwości nie występują codziennie [2]. Typ I ma być najczęściej powiązany z występowaniem niedoborów żywieniowych (mikroelementy, witaminy) lub cukrzycą, typ II szczególnie często współwystępuje z zaburzeniami lękowymi, a typ III może wynikać z miejscowych reakcji alergicznych na pokarmy i materiały protetyczne [2].

U około 70% pacjentów z rozpoznaniem BMS współwystępują zaburzenia smaku (dysgeuzja) [16]. Mogą się one objawiać jako przewlekłe uczucie metalicznego lub gorzkiego smaku w jamie ustnej bądź jako zaburzona percepcja smaku pokarmów, w szczególności zwiększone lub zmniejszone postrzeganie smaku słonego i słodkiego [5, 16]. Od 46 do 67% pacjentów zgłasza także uczucie suchości jamy ustnej [6]. Choć w przypadku BMS kserostomia ma zwykle charakter subiektywny wobec niestwierdzenia nieprawidłowości w wydzielaniu śliny w badaniach dodatkowych

[9, 16], w literaturze opisuje się także zmniejszanie spoczynkowego wydzielania śliny przy zachowanej prawidłowej stymulowanej saliwalacji. Ponadto w obrazie klinicznych BMS stwierdza się dużą częstość nieprawidłowości psychiatrycznych (omówione powyżej: zaburzenia depresyjne, niepokój, zmienność nastroju, kancerofobia), obniżenie jakości snu oraz symptomy o charakterze psychosomatycznym (ból głowy, przewlekłe zmęczenie) [2, 47, 48]. Na podstawie typowej symptomatologii Scala i wsp. oraz Międzynarodowe Towarzystwo Bólu Głowy zaproponowali kryteria diagnostyczne dla BMS, które mogą być pomocne przy stawianiu rozpoznania [4, 16] (tab. 1).

ROZPOZNANIE RÓŻNICOWE

Zespół pieczenia jamy ustnej pozostaje diagnozą przez wykluczenie, dlatego też szeroka diagnostyka różnicowa stanowi kluczowy element rozpoznania. Alternatywne wobec BMS przyczyny bólu lub dyskomfortu w obrębie jamy ustnej, często określane łącznie jako tak zwany „wtórny zespół pieczenia jamy ustnej”, można najogólniej podzielić na przyczyny miejscowe i systemowe (tab. 2).

Dokładne badanie stomatologiczne umożliwia wykluczenie różnego typu patologii śluzówek jamy ustnej mogących indukować ból, w szczególności infekcji (kandydoza, infekcje *Herpes simplex*, *Herpes zoster*, infekcje bakteryjne), zmian skórno-śluzówkowych (liszaj płaski, *pemfigoid*, *pemfigus*), języka geograficznego, szczeliny języka oraz nowotworów jamy ustnej [2, 8]. W przypadku podejrzenia etiologii infekcyjnej dolegliwości wskazane jest wykonanie badań mikrobiologicznych i mykologicznych. Ból jamy ustnej może być również związany z uszkodzeniami mechanicznymi śluzówek wywołanymi przez źle dobrane środki protetyczne lub zaburzenia czynnościowe narządu żucia (parafunkcje, np. bruksizm lub nawykowe przygryzanie warg lub języka) [5]. Uczucie pieczenia jamy ustnej bywa związane z reakcjami alergicznymi wobec alergenów pokarmowych i konserwantów (orzechy, cynamon, kwas benzoesowy, kwas sorbinowy, glikol propylenowy) bądź reakcjami nadwrażliwości wobec materiałów protetycznych (np. szkło akrylowe, amalgamat, złoto, cynk, kobalt, chrom) [5, 16]. W tych wypadkach pomocne może być wykonanie skórnych testów alergicznych.

Tabela 1. Proponowane kryteria diagnostyczne dla BMS według Scala i wsp. [16] (A) oraz *The International Classification of Headache Disorders (ICHD) 3rd edition (beta version)* (B)

A

Kryteria główne	Kryteria dodatkowe
1. Codzienne, obustronne pieczenie lub ból w obrębie jamy ustnej	1. Dysgeuzja i/lub kserostomia
2. Występowanie dolegliwości od co najmniej 4–6 miesięcy	2. Zaburzenia sensoryczne w obrębie jamy ustnej
3. Dolegliwości mają stałe nasilenie lub narastają w ciągu dnia	3. Zaburzenia nastroju lub zaburzenia psychologiczne
4. Jedzenie i picie nie zwiększa dolegliwości, może je łagodzić	
5. Dolegliwości rzadko zaburzają sen	

B

A. Ból spełnia kryteria B i C
B. Dolegliwości nawracają codziennie, trwają > 2 godz. dziennie przez okres > 3 miesięcy
C. Ból spełnia obydwa kryteria: — ma charakter pieczenia — odczuwany jest powierzchownie w obrębie błon śluzowych jamy ustnej
D. Śluzówki jamy ustnej mają prawidłowy wygląd, nie stwierdza się nieprawidłowości w badaniach klinicznych
E. Dolegliwości nie mogą być wyjaśnione przez inną diagnozę (ujętą w klasyfikacji ICHD-3)

Tabela 2. Rozpoznanie różnicowe zespołu pieczenia jamy ustnej

Przyczyny miejscowe bólu	Przyczyny systemowe bólu
Infekcyjne grzybicza (np. kandydoza) bakteryjna wirusowe (np. HSV, VZV, HPV)	Niedobory żelazo, cynk kw. foliowy, witamina B ₁ , B ₂ , B ₆ , B ₁₂
Choroby błony śluzowej liszaj płaski język geograficzny, język bruzdowaty choroba nowotworowa	Zaburzenia hormonalne cukrzyca, hipotyreoza
Przyczyny stomatologiczne parafunkcje narządu żucia galwanizm źle dopasowane protezy	Zaburzenia produkcji śliny choroby autoimmunologiczne (z. Sjögrena, toczeń rumieniowaty układowy) leki, przebyta radioterapia
Alergie pokarmy, konserwanty materiały stomatologiczne	Leki inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny II inne: lewodopa, leki przeciwdepresyjne, leki antyretrowirusowe, topiramet
	Choroby neurologiczne neuropatia pourazowa, neuropatia poinfekcyjna neuralgia n. trójdzielnego stwardnienie rozsiane choroba Parkinsona
	Refluks żołądkowo-przełykowy

HSV — wirus opryszczki; VZV — wirus ospy wietrznej-półpaśca; HPV — wirus brodawczaka ludzkiego

Wśród innych przyczyn dolegliwości w zakresie jamy ustnej wymienia się deficyty pokarmowe, najczęściej niedobory żelaza, cynku oraz awitaminozy witamin z grupy B: B₁, B₂, B₆, B₁₂, kwasu foliowego [2, 16]. Niedobory te (stwierdzone np. w przebiegu anemii złośliwej lub pelagry) mogą odpowiadać za zapalenie języka i powodować typowe zmiany w wyglądzie jego powierzchni.

Ból jamy ustnej może również wynikać ze stosowania niektórych leków, takich jak inhibitory konwertazy angiotensyny i antagonisty receptora angiotensyny II [49]. Uważa się, że ma to związek z wpływem tych leków na metabolizm kalikrein, których zwiększone stężenie w ślinie może powodować miejscową reakcję zapalną [2]. Do innych leków, które są związane z występowaniem uczucia pieczenia w jamie ustnej należą między innymi lewodopa, leki przeciwdepresyjne, leki antyretrowirusowe (newirapina i efawirenz) oraz niektóre leki przeciwpadaczkowe (topiramatem) [2, 49, 50].

Objawy o charakterze pieczenia jamy ustnej stwierdza się w przebiegu niektórych chorób tkanki łącznej, takich jak toczeń rumieniowaty układowy i zespół Sjögrena [5]. Zwiększoną częstość wtórnego BMS opisuje się także w zespołach endokrynologicznych, w szczególności w przebiegu cukrzycy i hipotyreozy [2]. Związek przyczynowy tych jednostek chorobowych z objawami występującymi w jamie ustnej jest niejasny. Zła kontrola glikemii może się przyczyniać do rozwoju neuropatii obwodowej, cukrzyca predysponuje także do rozwoju infekcji grzybiczych jamy ustnej [16]. W przypadku pieczenia jamy ustnej u pacjentów z niedoczynnością gruczołu tarczowego postuluje się możliwą rolę hormonów tarczycowych w procesie dojrzewania brodawek języka [51]. W diagnostyce różnicowej BMS może być również wskazane ujęcie chorób neurologicznych (neuralgia nerwu trójdzielnego, neuropatia postherpetyczna, stwardnienie rozsiane, choroba Parkinsona) [5, 8].

Odrębną kwestią jest często wysuwane u pacjentów z BMS podejrzenie refluksu żołądkowo-przełykowego. Choć obydwie jednostki chorobowe stosunkowo często mogą ze sobą współwystępować [52], u osób cierpiących na BMS typowo nie występuje uczucie pieczenia za mostkiem, nie stwierdza się odchyień w obrazie gastroskopowym, a leczenie inhibitorami pompy protonowej jest generalnie

nieskuteczne [53]. W badaniach autorów niemieckich [54] nie obserwuje się także związku pomiędzy pieczeniem w obrębie jamy ustnej a epizodami refluksu krtaniowo-gardłowego rejestrowanymi przy pomocy pH-metrii. Palenie w obrębie jamy ustnej i gardła nie jest zatem elementem symptomatologii choroby refluksowej przełyku [53].

LECZENIE

Wysoka częstość występowania, przewlekły charakter objawów oraz istotne upośledzenie jakości życia czynią BMS ważnym problemem terapeutycznym. O ile w przypadku tak zwanego „wtórnego BMS” identyfikacja źródła dolegliwości i leczenie przyczynowe pozwala uzyskać istotną poprawę u większości chorych, w idiopatycznym BMS jedynie około 30% chorych odczuwa zmniejszenie lub ustąpienie dolegliwości po podjęciu leczenia [55]. Uważa się, że zróżnicowany stopień odpowiedzi na leczenie może wynikać z wieloczynnikowej etiologii zespołu i jego złożonej patofizjologii. Dane o skuteczności rozmaitych przedstawianych w literaturze leków, preparatów i interwencji nefarmakologicznych są bardzo ograniczone, większość prób klinicznych przeprowadzono bowiem na małych populacjach, bez pełnego zróżnicowania pierwotnego i wtórnego BMS, bez randomizacji grup i porównania skuteczności interwencji z placebo [56]. W związku z tym aktualne metaanalizy nie wykazały w żadnym z dotychczas przeprowadzanych badań wysokiej jakości dowodów pozwalających jednoznacznie odrzucić lub zalecić określony sposób terapii [9, 57]. W praktyce klinicznej próby leczenia BMS najczęściej opierają się na stosowaniu leków działających objawowo oraz leków przeciwdziałających bólom neuropatycznym (analgetyki, leki przeciwpadaczkowe, przeciwdepresyjne, anksjolityczne). W terapii BMS należy uwzględnić również komponent zaburzeń psychiatrycznych, który może być zredukowany za pomocą psycho- i farmakoterapii [2]. Najczęściej stosowane sposoby terapii BMS przedstawiono w tabeli 3.

Podejmowane są próby leczenia miejscowego za pomocą preparatów w formie kremów, żelów i płukanek aplikowanych bezpośrednio na błony śluzowe. Stosuje się substancje, takie jak: lidokaina, benzydamina (działająca przeciwpalnie i przeciwbólowo), laktope-roksydaza (działająca przeciwbakteryjnie) czy

Tabela 3. Wybrane sposoby postępowania leczniczego stosowane w terapii zespołu pieczenia jamy ustnej. Sposoby terapii posiadające dowody na krótko- lub długoterminową redukcję objawów w metaanalizie randomizowanych badań klinicznych Cochrane'a wyróżniono pogrubioną czcionką [9]

Leczenie miejscowe	
Klonazepam	Ssanie 1 mg tabl. 3 × dziennie przez 3 minuty
Kapsaicyna	0,02% płukanka stosowana 3 × dziennie 5–6 kropli Tabasco w łyżce stołowej wody, płukanie jamy ustnej przez 1 min 4 × dziennie 0,01–0,025% żel stosowany 3 × dziennie
Inne płukanki i żele: benzydamina, laktoperoksydaza, sukralfat, lidokaina, doksepina	
Leki doustne	
Klonazepam	0,5 mg tabl. dziennie
Leki przeciwdepresyjne Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne: Klomipramina Amitryptylina Doksepina Selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny: Sertalina Paroksetyna Duloksetyna Trazodon	Wzrastająca dawka od 25 mg do 50–75 mg dziennie 75–100 mg dziennie 75–100 mg dziennie 50 mg dziennie 20 mg dziennie 60 mg dziennie 200 mg dziennie
Neuroleptyki: Amisulpiryd Olanzapina	50 mg dziennie Wzrastająca dawka od 2,5 do 5 mg dziennie
Leki przeciwdrgawkowe Gabapentyna Pregabalina	300 mg dziennie 50–150 mg dziennie
Kwas liponowy	600–800 mg dziennie
Kapsaicyna	0,025% kaps. 3 × dziennie
Inne sposoby postępowania	
Psychoterapia	Terapia kognitywno-behawioralna Terapia grupowa
Ochroniacz na język	
Laseroterapia niskiej energii	
Unikanie ostrych i kwaśnych pokarmów, alkoholu, palenia tytoniu	

sukralfat (działający osłonowo wobec błon śluzowych), aczkolwiek brakuje dowodów na skuteczności tego rodzaju interwencji [6, 9]. W terapii miejscowej bywa używana również kapsaicyna, występująca w papryczkach chili substancja znajdująca zastosowanie w terapii bólów neuropatycznych [58]. Analgetyczne działanie kapsaicyny wynika z faktu, że substancja ta jako ligand nocyreceptywnego kanału jonowego *TRPV1*, po wywołaniu przejściowej stymulacji bólowej doprowadza do długotrwałej desensytyzacji neuronów wobec nowych bodźców bólowych [58]. Na podstawie kilku

badań wykazano, że miejscowe stosowanie kapsaicyny w formie 0,025% żelu lub 0,02% płukanki może przynosić istotną redukcję w zakresie zgłaszanych dolegliwości bólowych u ponad połowy chorych z BMS [59–61]. Skuteczne jest również systemowe stosowanie 0,025% kapsaicyny, która może zredukować nasilenie objawów u > 90% chorych z najbardziej nasilonymi dolegliwościami bólowymi [62]. Zła tolerancja leczenia związana z dolegliwościami gastroenterologicznymi ogranicza jednakże możliwości długotrwałej terapii kapsaicyną przyjmowaną *per os* [62].

Istnieją dowody na skuteczność terapii BMS za pomocą klonazepamu potwierdzone w kilku randomizowanych badaniach klinicznych [9, 63, 64]. Efekt leczenia benzodiazepinami ma wynikać z ich działania agonistycznego wobec hamujących przewodnictwo nerwowe receptorów GABA w obwodowym i centralnym układzie nerwowym [65]. Miejscowe stosowanie klonazepamu poprzez kilkuminutowe ssanie 3 razy dziennie 1 mg tabletki z następowym odpluwanieniem zawartości jamy ustnej umożliwiło redukcję objawów BMS u 66% pacjentów po 2 tygodniach i u 29% pacjentów po 6 miesiącach stosowania [64]. Korzyść w postaci redukcji bólu była również raportowana początkowo w przypadku stosowania klonazepamu doustnie w dawce 0,5 mg [65], aczkolwiek reanaliza wyników badania nie wykazała istotnych zmian w zakresie nasilenia objawów [9]. W terapii BMS w kilku badaniach wykorzystywano inne benzodiazepiny: diazepam i chlordiazepoksyd, brakuje jednakże jednoznacznych dowodów na skuteczność leczenia przy ich użyciu [2, 16].

Innym lekiem wykorzystywanym w terapii neuropatii jest gabapentyna, lek przeciwdrgawkowy oddziałujący na przewodnictwo GABA-ergiczne. Skuteczność gabapentyny w redukcji objawów BMS, choć początkowo kwestionowana w małym badaniu o niskiej jakości [66], została potwierdzona w randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu, w ramach którego pacjenci otrzymywali przez okres 2 miesięcy gabapentynę (300 mg dziennie) bądź gabapentynę w skojarzeniu z kwasem alfa liponowym. Zmniejszenie objawów zespołu w tym badaniu obserwowane było odpowiednio u 50% i 70% pacjentów, wobec redukcji dolegliwości u 15% pacjentów w grupie kontrolnej [67]. Wskazywana jest także potencjalna skuteczność leczenia zespołu innymi lekami przeciwpadaczkowymi, w szczególnością pregabalina, pochodną neuroprzekaznika GABA [68, 69]. Rola innego leku antyepileptycznego, topiramatu, jest kontrowersyjna: sugerowano jego użyteczność w terapii BMS [70], wskazuje się jednak, że lek ten sam może wywoływać dolegliwości o charakterze pieczenia w jamie ustnej [50, 71].

W terapii zespołu wykorzystywane są również leki przeciwdepresyjne, takie jak trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (klomipramina, amitryptylina, doksepina), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (sertalina,

paroksetyna), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (duloksetyna, milnacipran) oraz inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny i antagonist receptoru serotoninowego 2A, trazodon [6, 72]. Częste stosowanie tych leków u pacjentów cierpiących na BMS wynika z jednej strony z współwystępowania u pacjentów zaburzeń afektywnych i lękowych, a z drugiej z dowodów na koanalgetycznego działania tychże leków w bólach neuropatycznych [73]. Maina i wsp. [74] wykazali, że terapia za pomocą paroksetyny (w dawce 20 mg na dobę) lub sertaliny (50 mg na dobę) zmniejsza nasilenie objawów BMS u 70% chorych po 8 tygodniach stosowania. Skuteczność terapii BMS paroksetyną może potwierdzać badanie Yamazaki i wsp., którego wynik wykazał istotną poprawę w zakresie nasilenia bólu u około 80% pacjentów w ciągu 12 tygodni leczenia [75]. Zasadność terapii trazodonem jest niepewna z uwagi na małe, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby badanie, które nie dało dowodów na efektywność tego leku [76]. Kilka prac kazuistycznych i małych prac retrospektywnych wskazuje z kolei na efektywność leczenia BMS duloksetyną (w dawce 60 mg na dobę) [77, 78], amitryptyliną (10 mg na dobę) [79] oraz klomipraminą (od 25 do 75 mg na dobę), która może pozwolić na szybką remisję objawów [53].

Potencjalna rola zaburzeń przewodnictwa nigrostriatalnego w patogenezie BMS może uzasadniać stosowanie w terapii atypowych neuroleptyków oddziałujących na przewodnictwo dopaminergiczne, takich jak amisulpiryd i olanzapina. Amisulpiryd, specyficzny antagonist receptorów dopaminergicznych D2 i D3, stosowany w dwóch badaniach w dawce 50 mg na dobę umożliwił uzyskanie szybkiej i długotrwałej poprawy w zakresie objawów BMS [74, 80]. Kilka prac kazuistycznych wskazuje również, że olanzapina, lek o silnym powinowactwie do receptorów D2 oraz serotoninergicznego receptora 5HT_{2A}, stosowana w wzrastających dawkach od 2,5 do 5 mg na dobę może pozwalać na znaczną redukcję objawów nawet w ciągu kilku dni od włączenia leczenia [81–83]. Dodatkowym potwierdzeniem roli receptora dopaminergicznego D2 w patogenezie BMS jest opisywana skuteczność leczenia agonistą tegoż receptora, pramipeksolem [84].

W terapii BMS bywa stosowany kwas alfa liponowy (ALA), substancja mająca wykazywać działanie neuroprotektoryjne poprzez zdolność do eliminacji wolnych rodników tle-

nowych. Skuteczność terapii BMS ALA jest jednak niepewna: w kilku randomizowanych badaniach wykazano redukcję objawów zespołu u ok. 70% pacjentów w okresie stosowania ALA w dawce 600 mg na dobę [85, 86], inne prace z kolei nie wykazały wyższości ALA nad placebo [87–89]. Innymi metodami wykorzystywanymi w redukcji objawów BMS jest stosowanie ochraniacza na język [90] oraz laserotapia niskiej energii aplikowana przez okres kilku tygodni na błony śluzowe jamy ustnej [91–93]. Z uwagi na psychiatryczne tło dolegliwości ważnym elementem terapii BMS winna być również psychoterapia i udzielenia wsparcia psychologicznego. Wskazywana jest w tym kontekście efektywność psychoterapii grupowej oraz terapii poznawczo-behavioralnej, która pozwalać może na długotrwałą redukcję zgłaszanych dolegliwości przez okres powyżej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia [94–96].

PODSUMOWANIE

Zespół pieczenia jamy ustnej jest enigmatyczną jednostką chorobową odpowiedzialną za wiele przypadków przewlekłego bólu jamy ustnej. Rozpoznanie BMS, z uwagi na niespecyficzny charakter dolegliwości, brak odchyleń w badaniu przedmiotowym oraz prawidłowe wyniki typowych badań dodatkowych sprawia bardzo wiele trudności. Przed postawieniem diagnozy kluczowe jest zatem przeprowadzenie szczegółowej diagnostyki różnicowej, pomocne bywa także zwrócenie uwagi na symptomatologię BMS, między innymi na typowe zmniejszanie dolegliwości bólowych przy spożywaniu pokarmów, współwystępowanie kserostomii i dysgeuzji oraz specyficzny profil psychologiczny pacjentów. Sposób leczenia BMS pozostaje kwestią dyskusyjną, bowiem wśród wielu opisywanych metod terapii trudno wskazać tę jednoznacznie skuteczną. Rzadkie występowanie spontanicznych remisji objawów (jedynie w ok. 3% przypadków [58]) powinno jednak skłaniać do wytrwałego poszukiwania optymalnego dla danego pacjenta sposobu leczenia. Wobec braku wysokiej jakości badań klinicznych wybór sposobu terapii opiera się najczęściej na osobistych preferencjach lekarza i pacjenta oraz empirycznych próbach terapii różnymi preparatami.

Piśmiennictwo

1. Gilpin S. Glossodynia. *Journal of the American Medical Association*. 1936; 106(20): 1722–1724.
2. Gurvits GE, Tan A. Burning mouth syndrome. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(5): 665–672.
3. IASP. Burning Mouth Syndrome. Fact Sheet 2016. http://iasp.files.cms-plus.com/Content/ContentFolders/GlobalYearAgainstPain2/20132014OrofacialPain/FactSheets/Burning_Mouth_Syndrome_2016.pdf.
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013; 33(9): 629–808.
5. Balasubramaniam R, Klasser GD, Delcanho R. Separating oral burning from burning mouth syndrome: unravelling a diagnostic enigma. *Aust Dent J*. 2009; 54(4): 293–299.
6. Ferensztajn E, Łojko D, Rybakowski J. Burning mouth syndrome: pathogenic and therapeutic concepts. *Psychiatr Pol*. 2013; 47(6): 973–988.
7. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, et al. The diagnosis of burning mouth syndrome represents a challenge for clinicians. *J Orofac Pain*. 2005; 19(2): 168–173.
8. Cheung D, Trudgill N. Managing a patient with burning mouth syndrome. *Frontline Gastroenterol*. 2015; 6(3): 218–222.
9. McMillan R, Forssell H, Buchanan JAg, et al. Interventions for treating burning mouth syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 11: CD002779.
10. Bergdahl M, Bergdahl J, Bergdahl M, et al. Burning mouth syndrome: prevalence and associated factors. *J Oral Pathol Med*. 1999; 28(8): 350–354.
11. Netto FO, Diniz IM, Grossmann SM, et al. Risk factors in burning mouth syndrome: a case-control study based on patient records. *Clin Oral Investig*. 2011; 15(4): 571–575.
12. Suzuki N, Mashu S, Toyoda M, et al. Oral burning sensation: prevalence and gender differences in a Japanese population. *Pain Pract*. 2010; 10(4): 306–311.
13. Brailo V, Vučičević-Boras V, Alajbeg IZ, et al. Oral burning symptoms and burning mouth syndrome—significance of different variables in 150 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006; 11(3): E252–E255.
14. Tammiala-Salonen T, Hiidenkari T, Parvinen T. Burning mouth in a Finnish adult population. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1993; 21(2): 67–71.
15. Kohorst JJ, Bruce AJ, Torgerson RR, et al. The prevalence of burning mouth syndrome: a population-based study. *Br J Dermatol*. 2015; 172: 1654–1656.
16. Scala A, Checchi L, Montevicchi M, et al. Update on burning mouth syndrome: overview and patient management. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003; 14(4): 275–291.
17. Tarkkila L, Linna M, Tiittinen A, et al. Oral symptoms at menopause — the role of hormone replacement therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001; 92(3): 276–280.
18. Ślebioda Z, Szponar E. Burning mouth syndrome — a common dental problem in perimenopausal women. *Prz Menopauzalny*. 2014; 13(3): 198–202.

19. Jääskeläinen SK. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome. *Clin Neurophysiol.* 2012; 123(1): 71–77.
20. Mo X, Zhang J, Fan Y, et al. Thermal and mechanical quantitative sensory testing in Chinese patients with burning mouth syndrome — a probable neuropathic pain condition? *J Headache Pain.* 2015; 16: 84.
21. Hartmann A, Seeberger R, Bittner M, et al. Profiling intraoral neuropathic disturbances following lingual nerve injury and in burning mouth syndrome. *BMC Oral Health.* 2017; 17(1): 68.
22. Granot M, Nagler RM. Association between regional idiopathic neuropathy and salivary involvement as the possible mechanism for oral sensory complaints. *J Pain.* 2005; 6(9): 581–587.
23. Forssell H, Jääskeläinen S, Tenovuori O, et al. Sensory dysfunction in burning mouth syndrome. *Pain.* 2002; 99(1–2): 41–47.
24. Ito M, Kurita K, Ito T, et al. Pain threshold and pain recovery after experimental stimulation in patients with burning mouth syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2002; 56(2): 161–168.
25. Grushka M, Sessle BJ, Howley TP. Psychophysical assessment of tactile, pain and thermal sensory functions in burning mouth syndrome. *Pain.* 1987; 28(2): 169–184.
26. Lauria G, Majorana A, Borgna M, et al. Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. *Pain.* 2005; 115(3): 332–337.
27. Puhakka A, Forssell H, Soinila S, et al. Peripheral nervous system involvement in primary burning mouth syndrome — results of a pilot study. *Oral Dis.* 2016; 22(4): 338–344.
28. Beneng K, Yilmaz Z, Yiangou Y, et al. Sensory purinergic receptor P2X3 is elevated in burning mouth syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 39(8): 815–819.
29. Yilmaz Z, Renton T, Yiangou Y, et al. Burning mouth syndrome as a trigeminal small fibre neuropathy: Increased heat and capsaicin receptor TRPV1 in nerve fibres correlates with pain score. *J Clin Neurosci.* 2007; 14(9): 864–871.
30. Jääskeläinen SK, Forssell H, Tenovuori O. Abnormalities of the blink reflex in burning mouth syndrome. *Pain.* 1997; 73(3): 455–460.
31. Mendak M, Konopka T, Koszewicz M, et al. Badanie potencjalów wywołanych i odruchu mrugania u pacjentów z zespołem pieczenia jamy ustnej lub chorobą Parkinsona. *Dent Med Probl.* 2010; 169–76.
32. Grémeau-Richard C, Dubray C, Aublet-Cuvelier B, et al. Effect of lingual nerve block on burning mouth syndrome (stomatodynia): a randomized crossover trial. *Pain.* 2010; 149(1): 27–32.
33. Wood PB. Role of central dopamine in pain and analgesia. *Expert Rev Neurother.* 2008; 8(5): 781–797.
34. Clifford TJ, Warsi MJ, Burnett CA, et al. Burning mouth in Parkinson's disease sufferers. *Gerodontology.* 1998; 15(2): 73–78.
35. Jääskeläinen SK, Rinne JO, Forssell H, et al. Role of the dopaminergic system in chronic pain — a fluorodopa-PET study. *Pain.* 2001; 90(3): 257–260.
36. Hagelberg N, Forssell H, Rinne JO, et al. Striatal dopamine D1 and D2 receptors in burning mouth syndrome. *Pain.* 2003; 101(1–2): 149–154.
37. Coon EA, Laughlin RS, Coon EA, et al. Burning mouth syndrome in Parkinson's disease: dopamine as cure or cause? *J Headache Pain.* 2012; 13(3): 255–257.
38. Woda A, Dao T, Gremeau-Richard C. Steroid dysregulation and stomatodynia (burning mouth syndrome). *J Orofac Pain.* 2009; 23(3): 202–210.
39. Koszewicz M, Mendak M, Konopka T, et al. The characteristics of autonomic nervous system disorders in burning mouth syndrome and Parkinson disease. *J Orofac Pain.* 2012; 26(4): 315–320.
40. Nosratzahi T, Salimi S, Parvae A. Comparison of Salivary Cortisol and α -amylase Levels and Psychological Profiles in Patients with Burning Mouth Syndrome. *Spec Care Dentist.* 2017; 37(3): 120–125.
41. Kim HI, Kim YY, Chang JY, et al. Salivary cortisol, 17β -estradiol, progesterone, dehydroepiandrosterone, and α -amylase in patients with burning mouth syndrome. *Oral Dis.* 2012; 18(6): 613–620.
42. Borelli V, Marchioli A, Di Taranto R, et al. Neuropeptides in saliva of subjects with burning mouth syndrome: a pilot study. *Oral Dis.* 2010; 16(4): 365–374.
43. Boras VV, Savage NW, Brailo V, et al. Salivary and serum levels of substance P, neurokinin A and calcitonin gene related peptide in burning mouth syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010; 15(3): e427–e431.
44. Amenábar JM, Pawlowski J, Hilgert JB, et al. Anxiety and salivary cortisol levels in patients with burning mouth syndrome: case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008; 105(4): 460–465.
45. Maina G, Albert U, Gandolfo S, et al. Personality disorders in patients with burning mouth syndrome. *J Pers Disord.* 2005; 19(1): 84–93.
46. Galli F, Lodi G, Sardella A, et al. Role of psychological factors in burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia.* 2017; 37(3): 265–277.
47. Adamo D, Schiavone V, Aria M, et al. Sleep disturbance in patients with burning mouth syndrome: a case-control study. *J Orofac Pain.* 2013; 27(4): 304–313.
48. Lopez-Jornet P, Lucero-Berdugo M, Castillo-Felipe C, et al. Assessment of self-reported sleep disturbance and psychological status in patients with burning mouth syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29(7): 1285–1290.
49. Salort-Llorca C, Minguez-Serra MP, Silvestre FJ. Drug-induced burning mouth syndrome: a new etiological diagnosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008; 13(3): E167–E170.
50. Friedman DI. Topiramate-induced burning mouth syndrome. *Headache.* 2010; 50(8): 1383–1385.
51. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, et al. Burning mouth syndrome and burning mouth in hypothyroidism: proposal for a diagnostic and therapeutic protocol. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008; 105(1): e22–e27.
52. Klasser GD, Epstein JB, Villines D, et al. Diagnostic dilemma: the enigma of an oral burning sensation. *J Can Dent Assoc.* 2011; 77(6): b146.
53. Ostrowski J. Palenie w obrębie jamy ustnej i gardła nie jest pozaprzetykowym objawem choroby refluksowej przetyku. *Gastroenterologia Kliniczna.* 2010; 2: 112–116.
54. Becker S, Schmidt C, Berghaus A, et al. Does laryngopharyngeal reflux cause intraoral burning sensations? A preliminary study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011; 268(9): 1375–1381.
55. Sardella A, Lodi G, Demarosi F, et al. Burning mouth syndrome: a retrospective study investigating spontaneous remission and response to treatments. *Oral Dis.* 2006; 12(2): 152–155.

56. Tait RC, Ferguson M, Herndon CM. Chronic orofacial pain: burning mouth syndrome and other neuropathic disorders. *J Pain Manag Med*. 2017; 3(1).
57. Fischhoff DK, Spivakovsky S. Little evidence to support or refute interventions for the management of burning mouth syndrome. *Evid Based Dent*. 2017; 18(2): 57–58.
58. Derry S, Rice AS, Cole P, et al. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 1: CD007393.
59. Jørgensen MR, Pedersen AM. Analgesic effect of topical oral capsaicin gel in burning mouth syndrome. *Acta Odontol Scand*. 2017; 75(2): 130–136.
60. Silvestre FJ, Silvestre-Rangil J, Tamarit-Santafé C, et al. Application of a capsaicin rinse in the treatment of burning mouth syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012; 17(1): e1–e4.
61. Marino R, Torretta S, Capaccio P, et al. Different therapeutic strategies for burning mouth syndrome: preliminary data. *J Oral Pathol Med*. 2010; 39(8): 611–616.
62. Petrucci M, Lauritano D, De Benedittis M, et al. Systemic capsaicin for burning mouth syndrome: short-term results of a pilot study. *J Oral Pathol Med*. 2004; 33(2): 111–114.
63. Rodríguez de Rivera Campillo E, López-López J, Chimenos-Küstner E. Response to topical clonazepam in patients with burning mouth syndrome: a clinical study. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol*. 2010; 49(1): 19–29.
64. Gremeau-Richard C, Woda A, Navez ML, et al. Topical clonazepam in stomatodynia: a randomised placebo-controlled study. *Pain*. 2004; 108(1–2): 51–57.
65. Heckmann SM, Kirchner E, Grushka M, et al. A double-blind study on clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Laryngoscope*. 2012; 122(4): 813–816.
66. Heckmann SM, Heckmann JG, Ungethüm A, et al. Gabapentin has little or no effect in the treatment of burning mouth syndrome — results of an open-label pilot study. *Eur J Neurol*. 2006; 13(7): e6–e7.
67. López-D'alessandro E, Escovich L. Combination of alpha lipoic acid and gabapentin, its efficacy in the treatment of Burning Mouth Syndrome: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011; 16(5): e635–e640.
68. López V, Alonso V, Martí N, et al. Marked response of burning mouth syndrome to pregabalin treatment. *Clin Exp Dermatol*. 2009; 34(7): e449–e450.
69. Ito M, Tokura T, Yoshida K, et al. Five Patients With Burning Mouth Syndrome in Whom an Antidepressant (Serotonin-Noradrenaline Reuptake Inhibitor) Was Not Effective, but Pregabalin Markedly Relieved Pain. *Clin Neuropharmacol*. 2015; 38(4): 158–161.
70. Siniscalchi A, Gallelli L, Marigliano NM, et al. Use of topiramate for glossodynia. *Pain Med*. 2007; 8(6): 531–534.
71. Molina Seguin J, Domínguez Mayoral AM, Viguera Romero FJ. Burning mouth syndrome related to the intake of topiramate. *Headache*. 2014; 54(4): 755–756.
72. Huang W, Rothe MJ, Grant-Kels JM. The burning mouth syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 34(1): 91–98.
73. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, et al. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005; 96(6): 399–409.
74. Maina G, Vitalucci A, Gandolfo S, et al. Comparative efficacy of SSRIs and amisulpride in burning mouth syndrome: a single-blind study. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63(1): 38–43.
75. Yamazaki Y, Hata H, Kitamori S, et al. An open-label, noncomparative, dose escalation pilot study of the effect of paroxetine in treatment of burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009; 107(1): e6–11.
76. Tammiala-Salonen T, Forssell H. Trazodone in burning mouth pain: a placebo-controlled, double-blind study. *J Orofac Pain*. 1999; 13(2): 83–88.
77. Mignogna MD, Adamo D, Schiavone V, et al. Burning mouth syndrome responsive to duloxetine: a case report. *Pain Med*. 2011; 12(3): 466–469.
78. Kim YD, Lee JH, Shim JH. Duloxetine in the treatment of burning mouth syndrome refractory to conventional treatment: A case report. *J Int Med Res*. 2014; 42(3): 879–883.
79. Fenelon M, Quinque E, Arrive E, et al. Pain-relieving effects of clonazepam and amitriptyline in burning mouth syndrome: a retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2017 [Epub ahead of print].
80. Rodríguez-Cerdeira C, Sanchez-Blanco E. Treatment of burning mouth syndrome with amisulpride. *J Clin Med Res*. 2012; 4(3): 167–171.
81. Gick CL, Mirowski GW, Kennedy JS, et al. Treatment of glossodynia with olanzapine. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51(3): 463–465.
82. Ueda N, Kodama Y, Hori H, et al. Two cases of burning mouth syndrome treated with olanzapine. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2008; 62(3): 359–361.
83. Ferenczajn ET, Łojko D, Rybakowski J. Zespół pieczenia w jamie ustnej (burning mouth syndrome): korzystny wynik leczenia olanzapiną. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*. 2012: 159–163.
84. Stuginski-Barbosa J, Rodrigues GGR, Bigal ME, et al. Burning mouth syndrome responsive to pramipexol. *J Headache Pain*. 2008; 9(1): 43–45.
85. Femiano F, Scully C. Burning mouth syndrome (BMS): double blind controlled study of alpha-lipoic acid (thioctic acid) therapy. *J Oral Pathol Med*. 2002; 31(5): 267–269.
86. Palacios-Sánchez B, Moreno-López LA, Cerero-Lapiedra R, et al. Alpha lipoic acid efficacy in burning mouth syndrome. A controlled clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015; 20(4): e435–e440.
87. Carbone M, Pentenero M, Carrozzo M, et al. Lack of efficacy of alpha-lipoic acid in burning mouth syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Pain*. 2009; 13(5): 492–496.
88. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Leon-Espinosa S. Efficacy of alpha lipoic acid in burning mouth syndrome: a randomized, placebo-treatment study. *J Oral Rehabil*. 2009; 36(1): 52–57.
89. Cavalcanti DR, da Silveira FR. Alpha lipoic acid in burning mouth syndrome — a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Oral Pathol Med*. 2009; 38(3): 254–261.
90. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Molino-Pagan D, et al. A prospective, randomized study on the efficacy of tongue protector in patients with burning mouth syndrome. *Oral Dis*. 2011; 17(3): 277–282.

91. dos Santos Ld, de Andrade SC, Nogueira GEC, et al. Phototherapy on the Treatment of Burning Mouth Syndrome: A Prospective Analysis of 20 Cases. *Photochem Photobiol.* 2015; 91(5): 1231–1236.
92. Spanemberg JC, López López J, de Figueiredo MA, et al. Efficacy of low-level laser therapy for the treatment of burning mouth syndrome: a randomized, controlled trial. *J Biomed Opt.* 2015; 20(9): 098001.
93. Arduino PG, Cafaro A, Garrone M, et al. A randomized pilot study to assess the safety and the value of low-level laser therapy versus clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Lasers Med Sci.* 2016; 31(4): 811–816.
94. Miziara ID, Filho BC, Oliveira R, et al. Group psychotherapy: an additional approach to burning mouth syndrome. *J Psychosom Res.* 2009; 67(5): 443–448.
95. Humphris GM, Longman LP, Field EA. Cognitive-behavioural therapy for idiopathic burning mouth syndrome: a report of two cases. *Br Dent J.* 1996; 181(6): 204–208.
96. Bergdahl J, Anneroth G, Perris H. Cognitive therapy in the treatment of patients with resistant burning mouth syndrome: a controlled study. *J Oral Pathol Med.* 1995; 24(5): 213–215.