

MODULO 1

I dolori facciali cronici: sindrome della bocca che brucia (BMS) e dolore facciale idiopatico persistente (PIFP)

fad
D. Adamo, M.D. Mignogna, A. Sardella, M. Tarce
Conoscenze di base

1. Fisiopatologia del dolore
2. Farmacologia clinica
3. Medicina orale

Obiettivi

1. Descrivere le due principali forme cliniche di dolore cronico idiopatico del cavo orale
2. Fornire un aggiornamento sulle teorie eziopatogenetiche dei dolori cronici idiopatici facciali più accreditate nella letteratura medica
3. Suggestire al clinico la più efficace gestione clinica del soggetto affetto da dolori cronici idiopatici facciali

Punti chiave

1. I dolori cronici idiopatici facciali sono relativamente comuni e rappresentano gran parte dei disturbi osservati negli ambulatori specialistici di Medicina Orale.
2. È importante considerare con attenzione la sintomatologia dolorosa descritta dai pazienti, con particolare riguardo all'insorgenza, alla durata e alla localizzazione del dolore.

3. Il clinico non deve sottovalutare la possibilità che i dolori facciali siano correlati a patologie gravi (neuralgie essenziali, neoplasie...), così come deve essere in grado di condurre un'attenta diagnosi differenziale verso i comuni dolori odontogeni.
4. Fra i quadri più comuni, quelli che rappresentano entità nosologiche distinte sono la sindrome della bocca che brucia (BMS) e il dolore facciale idiopatico persistente (PIFP).
5. BMS e PIFP sono patologie molto più complesse di quanto non si ritenesse in passato e tanto lavoro occorrerà per chiarirne esattamente l'eziopatogenesi, le cause scatenanti e il protocollo terapeutico più adeguato.
6. L'odontoiatra che intenda occuparsi di dolori cronici idiopatici facciali deve mantenere un costante aggiornamento relativo alla farmacologia del dolore, con particolare riguardo ai farmaci neurologici.
7. È importante riconoscere le implicazioni psicologiche che il dolore cronico induce nei soggetti e ricercare, accanto alla riduzione del dolore, un controllo di sintomi quali ansia e depressione.
8. Qualsiasi approccio venga individuato dal clinico, è indispensabile prevedere un atteggiamento empatico e teso all'alleanza terapeutica da stabilire con il soggetto affetto da dolori cronici idiopatici facciali.

Modalità di partecipazione al corso

L'iscrizione dovrà avvenire tramite compilazione della scheda di adesione disponibile sul nostro portale www.OdontoConsult.it, che permetterà al provider di fornire via e-mail all'utente uno username e una password.

Per maggiori informazioni www.OdontoConsult.it

MEDICINA ORALE

I dolori facciali cronici: sindrome della bocca che brucia (BMS) e dolore facciale idiopatico persistente (PIFP)

Chronic oral pain: burning mouth syndrome (BMS) and persistent idiopathic facial pain (PIFP)

Ricevuto il
22 febbraio 2013
Accettato il
22 marzo 2013

*Autore di riferimento
Mihai Tarce
mihaitarce@gmail.com

D. Adamo^a, M.D. Mignogna^a, A. Sardella^b, M. Tarce^{b,*}

^a Unità di Medicina Orale, Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche, Università degli Studi di Napoli "Federico II"

^b Unità di Medicina Orale, Patologia Orale e Odontoiatria Geriatrica, Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche e Odontoiatriche, Università degli Studi di Milano

Riassunto

Obiettivi. Scopo del lavoro è fornire i dati più recenti sulle conoscenze eziopatogenetiche e cliniche di due quadri clinici di pertinenza odontoiatrica caratterizzati da dolore cronico: la sindrome della bocca che brucia (BMS) e il dolore facciale idiopatico persistente (PIFP). **Materiali e metodi.** Sulla base dell'analisi della letteratura più recente si propone un aggiornamento di tali quadri nosologici con particolare riguardo alla loro eziopatogenesi, alle procedure diagnostiche indicate e agli approcci terapeutici più efficaci per la loro gestione clinica. **Risultati e conclusioni.** Il dolore facciale cronico rappresenta un problema di comune riscontro per l'odontoiatra generico. Si stima, infatti, che la sua prevalenza nella popolazione generale possa essere pari anche al 25%. Fra i quadri più frequenti vi sono la BMS e il PIFP. In entrambi i casi viene sottolineata l'importanza di un avvicinamento empatico al paziente. Inoltre si evidenzia che attraverso un approccio multidisciplinare è possibile un migliore inquadramento del paziente che consente ai clinici di scegliere il protocollo terapeutico più giusto per il singolo caso.

Parole chiave:

- Dolore orale
- Neuropatia
- Ansia
- Depressione
- Sindrome della bocca che brucia (BMS)

Abstract

Objectives. In this review, some recent data on aetiology, pathogenesis and clinical management of burning mouth syndrome (BMS) and persistent idiopathic facial pain (PIFP) are offered. **Materials and methods.** A literature review was performed to give an up-to-date on these frequent chronic oral pain conditions; particular attention was paid to the most accredited etiology hypothesis, and to the clinical and therapeutic approaches. **Results and conclusions.** The dentist frequently observes cases of facial pain. Up to 25% of the general population seems to suffer these pain conditions, i.e. BMS and PIFP. All patients may benefit from additional psychological support and a multidisciplinary approach could facilitate an adequate pain management.

Key words:

- Oral pain
- Neuropathy
- Anxiety
- Depression
- Burning mouth syndrome (BMS)

1. Introduzione

Il dolore facciale cronico rappresenta un problema di comune riscontro per l'odontoiatra generico. Si stima, infatti, che la

sua prevalenza nella popolazione generale possa essere pari anche al 25%. Fra i quadri più frequenti, quelli che rappresentano entità nosologiche distinte sono la sindrome della bocca che brucia (Burning Mouth Syndrome, BMS) e il dolore facciale

idiopatico persistente (Persistent Idiopathic Facial Pain, PIFP). Lo scopo di questa revisione è fornire i dati più recenti sulle conoscenze eziopatogenetiche dei due quadri sottolineando soprattutto le ipotesi di tipo neuropatico. In entrambi i casi si enfatizza l'importanza di un avvicinamento empatico ai pazienti affetti da queste malattie.

2. Sindrome della bocca che brucia

2.1 Definizione

La BMS è una patologia cronica, a eziologia sconosciuta, fortemente invalidante e in notevole espansione nella società moderna. Si calcola che negli Stati Uniti ne siano affette più di un milione di persone, con una prevalenza stimata variabile dallo 0,7% al 4,6% e un'insorgenza nella quinta-settima decade di vita nella maggior parte dei casi. È più comune nella donne, con un rapporto di 3:1 [1].

L'International Association for the Study of Pain (IASP) e l'International Headache Society (IHS) definiscono la BMS come una "entità nosologica distinta" caratterizzata da una sensazione di bruciore intraorale che persiste da almeno 4-6 mesi, con una mucosa orale clinicamente sana, in assenza di alterazioni patologiche locali o sistemiche [2,3-5].

In letteratura sono stati utilizzati diversi sinonimi per la BMS: stomatodinia, orodinia, glossodinia, glossopirosi, stomatopirosi, disestesie orale [4].

Il bruciore, localizzato a un distretto o diffuso a tutto il cavo orale, è il sintomo prevalente, ma spesso i pazienti riferiscono altri disturbi sensoriali superficiali (sensazione di corpo estraneo, sabbia sulle superfici dentarie, xerostomia, prurito e dolore puntorio). Le sedi principalmente coinvolte sono la lingua e le labbra, seguite in ordine di frequenza da palato duro, creste, guance e pavimento della bocca. Frequentemente i pazienti riferiscono alterazioni del gusto (disgeusia) o perdita del gusto (ageusia), alterazioni dell'olfatto (disosmia) o, più raramente, perdita dell'olfatto (anosmia). Tali sensazioni non devono essere riconducibili ad alcuna patologia organica, per cui si giunge alla diagnosi di BMS solo dopo aver escluso tutte le altre possibili cause locali o sistemiche che possono essere potenziali ragioni di bruciore orale [4-6].

Il disagio riferito dal paziente può essere variabile, da lieve a moderato-severo, e può influenzare significativamente la qualità di

vita. Il dolore tende a essere spontaneo, costante e bilaterale, localizzato o diffuso e talvolta può scomparire durante l'assunzione del cibo [2].

In associazione al bruciore orale i pazienti frequentemente riferiscono bruciore in sede genitale (vulvodinia), anale (anodinia), disfagia, faringodinia, odinofagia, disturbi gastrointestinali oltre a sintomi corporei diffusi ma difficilmente inquadrabili [7].

Le alterazioni sensoriali tipiche della BMS compaiono di solito dopo un evento particolarmente stressante, per cui la storia psicosociale, insieme ai dati clinici, è cruciale ai fini della diagnosi. Spesso l'evento stressante riferito dal paziente è un intervento odontoiatrico traumatico o non gradito, ciò probabilmente spiegherebbe la sede di localizzazione del fastidio [2-4].

2.2 Eziopatogenesi

La patogenesi della BMS è poco conosciuta, e diverse sono le ipotesi.

Si ipotizza che possano essere coinvolti fattori fisiologici e psicologici: secondo alcuni ricercatori, infatti, la BMS è da considerare un disturbo di somatizzazione [8-10]. L'analisi psicologica del soggetto non va mai sottovalutata; diversi studi hanno dimostrato un'associazione con cancerofobia, ansia, depressione e disturbi del sonno, tuttavia è difficile determinare se le manifestazioni psichiatriche siano primarie o secondarie al disturbo, o se invece siano parte integrante della sindrome [11,12].

Alcuni autori sostengono che i disturbi del tono dell'umore sono secondari perché la cronicità del dolore determina nel paziente un profondo mutamento dal punto di vista sia psicologico sia sociale. Inoltre più a lungo il paziente soffre, maggiore diventa l'influenza dei fattori psicologici sulla propria esperienza di dolore. L'intensificazione psicologica generalmente procede finché la sofferenza è visibilmente sproporzionata rispetto all'input nocicettivo periferico [11].

Secondo altri autori i disturbi del tono dell'umore potrebbero precedere o insorgere simultaneamente alla BMS.

Riguardo alla prevalenza di alterazioni depressive e ansiose, nella letteratura si riscontrano dati contrastanti. Alcuni autori considerano la depressione come il più comune disordine emotivo nei pazienti con BMS, ma anche l'ansia sembra svolgere un ruolo importante. In uno studio condotto su 53 pazienti affetti da BMS e 51 volontari sani Schiavone et al. [13] hanno evidenziato che i soggetti con BMS mostravano significative differenze statistiche rispetto ai volontari sani in molte dimensioni delle scale atte a

valutare ansia, depressione e qualità di vita quali la Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90 R), la Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) e lo State-Trait Anxiety Inventory Form Y 1-2 (STAI Y1-Y2). L'analisi di regressione permette di ipotizzare che l'ansia di tratto e di stato possa determinare una demoralizzazione secondaria in soggetti affetti da BMS e che i sintomi depressivi possano contribuire alla sintomatologia dolorosa (dolore funzione della depressione). Il dolore potrebbe dunque rappresentare una manifestazione somatica della depressione in soggetti con un tratto ansioso e sintomi d'ansia di stato. La qualità di vita, espressione del funzionamento globale dell'individuo, sembrerebbe essere funzione dell'ansia (che confermerebbe la sua natura di determinante principale), ma essa risulta ovviamente influenzata anche dal dolore percepito e dalla gravità del disturbo depressivo. Infatti, le caratteristiche ansiose, unitamente alla tendenza alla somatizzazione, potrebbero essere associate a una sintomatologia depressiva più o meno marcata (dalla demoralizzazione secondaria al disturbo depressivo maggiore); tale ipotesi è in accordo con la psicopatologia classica che descrive la stabilità del sintomo ansioso su quello depressivo (tendenza del soggetto ansioso a mantenere le caratteristiche del disturbo invariate nel tempo, con la possibilità di associazione in comorbilità di un disturbo depressivo, piuttosto che sviluppo di un disturbo d'ansia in un soggetto depresso non ansioso) [13] (fig. 1). Anche studi di genetica molecolare sembrano confermare la correlazione tra i disturbi del tono dell'umore e la BMS. Guimarães et al. [14] hanno evidenziato che i pazienti affetti da BMS presentano polimorfismi genetici nella regione promotore del gene che codifica per il trasportatore della serotonina (5-HT) (SERT, SLC6A4) associato a un aumento della produzione di interleuchina 1-beta, una citochina proinfiammatoria associata alla modulazione del dolore [14]. Ciò potrebbe spiegare la risposta farmacologica dei pazienti affetti da BMS agli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI).

Altri autori hanno evidenziato un'alterata eccitabilità del pathway nocicettivo trigeminale a livello del sistema nervoso centrale e periferico [15-17] nei pazienti affetti da BMS. Lauria et al. [18] hanno recentemente dimostrato che i pazienti con BMS presentavano una neuropatia sensoriale delle piccole fibre del trigemino, localizzata ai due terzi anteriori della lingua, caratterizzata da una perdita significativa di fibre nervose epiteliali e subpapillari. In questo studio diversi campioni biotici di tessuto linguale sono stati analizzati con tecniche immunocitochimiche, al fine di evidenziare alterazioni patologiche a carico dei marker della mielina,

delle cellule di Schwann, del citoscheletro, del citoplasma ed è stata quantificata anche la densità delle fibre nervose dell'epitelio. Nei pazienti affetti da BMS le fibre nervose della mucosa presentavano una densità inferiore e alterazioni morfologiche diffuse con degenerazione assonale delle stesse. Le stesse fibre nervose di piccolo calibro, inoltre, esprimevano una concentrazione maggiore del recettore per la capsaicina TRPV1 e del suo regolatore NGF (Nerve Growth Factor) deputati alla ricezione di stimoli irritanti di origine vegetale quali mentolo, aglio, cannella, peperoncino. La diminuzione delle fibre nervose, pertanto, determinerebbe una sovrpressione dei recettori TRPV1, la cui stimolazione è alla base della sensazione di bruciore [18]. Successivamente Jääskeläinen [19], attraverso studi neurofisiologici e test quantitativi sensoriali basati su stimolazioni elettrofisiologiche, ha suggerito un coinvolgimento patologico del sistema nervoso e in particolare del sistema trigemino-facciale. Tali studi hanno infatti evidenziato nei pazienti affetti da BMS risultati anormali nel riflesso d'ammiccamento (*blink reflex*), alterazioni del sistema sensoriale tattile e alterazioni della conduzione del dolore per un'aumentata eccitazione del sistema trigeminale dovuta alla disfunzione delle fibre mieliniche sensoriali del nervo stesso (A delta e C) o delle sue connessioni centrali all'interno del tronco encefalico [19].

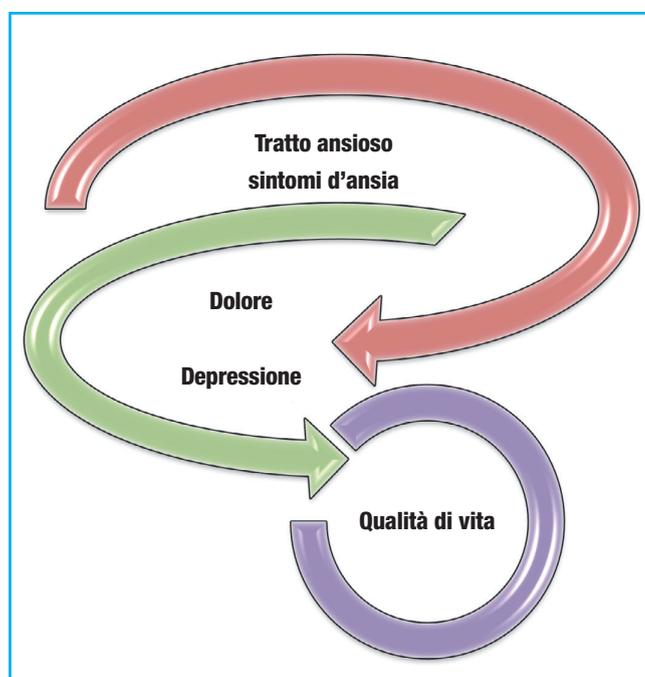


Fig. 1 Modello psicopatologico della BMS

Hagelberg et al. [16], in uno studio sulla componente centrale della sindrome, hanno evidenziato come il sistema dopaminergico nigrostriatale sia coinvolto nella modulazione del dolore. Tale studio, condotto mediante tomografia a emissione di positroni (PET), dimostra una disfunzione presinaptica del sistema dopaminergico nigrostriatale nella BMS. I risultati evidenziano un aumento della captazione del raclopride-C e una diminuzione del rapporto tra i recettori dopaminergici D1 e D2 nel putamen nei pazienti con BMS se paragonati al gruppo di controllo. L'aumentata capacità di legame del recettore D2 potrebbe indicare una diminuzione della dopamina endogena nel putamen, con risultati che sostengono dunque l'ipotesi di un'ipofunzione dopaminergica nigrostriatale nella patofisiologia della BMS. Inoltre, patologie che coinvolgono il sistema dopaminergico nigrostriatale come la malattia di Parkinson possono presentare un dolore di origine centrale molto simile a quello che affligge i pazienti con BMS. Tale ipoattività del sistema dopaminergico nigrostriatale sembra essere presente anche nei soggetti affetti da BMS e potrebbe spiegare l'alterata modulazione del dolore in questi pazienti [16]. Albuquerque et al. [17], in uno studio effettuato con risonanza magnetica funzionale dopo stimolazione termica del trigemino

nei pazienti con BMS, hanno inoltre rilevato un pattern di attivazione cerebrale differente sia qualitativamente sia quantitativamente rispetto al gruppo di controllo, evidenziando che una netta ipoattività cerebrale può avere un ruolo nella fisiopatologia della malattia. I risultati ottenuti indicano che i pazienti con BMS hanno subito un danneggiamento nella dinamica del network cerebrale, dando luogo a una diminuzione del controllo inibitorio sulle afferenze sensoriali, di conseguenza la propriocezione orale è avvertita come bruciore. È stata infatti riscontrata una diminuita funzionalità del pathway inibitorio discendente adrenergico e serotonergico, che può essere causa, o contribuire alla genesi, del dolore cronico. È probabile che un talamo ipofunzionante svolga un ruolo cruciale nella diminuzione del controllo inibitorio, come si verifica in altre condizioni di dolore neuropatico [17].

2.3 Procedure clinico-diagnostiche

Il primo passo diagnostico è costituito da una scrupolosa anamnesi medica associata a un'anamnesi patologica prossima e remota, con particolare riferimento alle patologie ca-

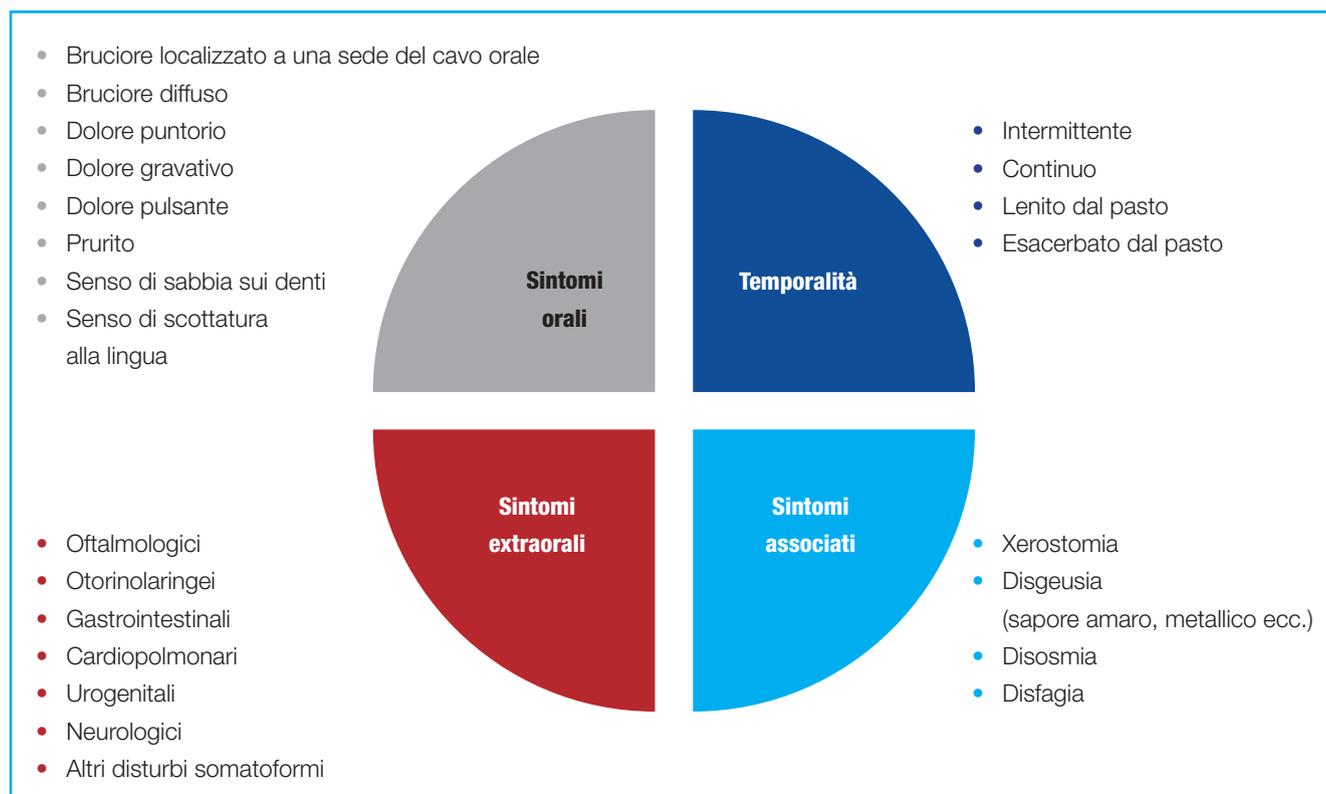


Fig. 2 Caratteristiche sintomatologiche della BMS

renziali dismetaboliche, neurologiche e alle possibili cause di polineuropatia. Occorre conoscere la storia clinica del paziente e soffermarsi sulle caratteristiche del bruciore con particolare attenzione riguardo all'epoca di comparsa, durata, sede, andamento nel corso della giornata, intensità, fattori esacerbanti e attenuanti la sintomatologia, associazione temporale con possibili fattori causali quali l'assunzione di determinati cibi, associazione con altri sintomi orali come disgeusia, disosmia, disfagia (fig. 2). È necessario accertare se il paziente assume farmaci in grado di indurre xerostomia quali antidepressivi, antistaminici, antipertensivi e beta-bloccanti [2].

Inoltre l'anamnesi permette, in base alle caratteristiche del dolore riferite dal paziente, di distinguere la BMS dalle altre algie (neuralgie postperpetiche, neuralgie post-traumatiche, neuralgie trigeminali e del glossofaringeo, algie facciali atipiche) (tab. I). È importante, inoltre, chiedere al paziente se vi sono sintomi in altri distretti perché studi recenti hanno evidenziato che il 96,1% dei pazienti con BMS presenta uno o più sintomi medici inspiegabili in territori lontani dall'orofaringe [7].

All'anamnesi segue l'esame obiettivo intra ed extraorale, che deve essere estremamente accurato per escludere la presenza di alterazioni o lesioni patologiche delle mucose, correlabili o non correlabili a patologie sistemiche o locali.

Le patologie sistemiche da investigare ed escludere sono essenzialmente: diabete, anemia, patologie cerebro-vascolari (in-

farti ed emorragie), sclerosi multipla, deficit nutrizionali, alterazioni ormonali associate alla menopausa, esofagite da reflusso, cancro del polmone non metastatico, metastasi. Riguardo alle patologie locali bisogna escludere le malattie di origine dentaria e parodontale, i disordini temporomandibolari, le patologie funzionali delle ghiandole salivari, le rinosinusi, la candidosi, le patologie della mucosa orale (il lichen planus orale, la stomatite aftosa), le reazioni di ipersensibilità verso materiali presenti nel cavo orale [10].

L'esame obiettivo del cavo orale verrà pertanto eventualmente completato dalle seguenti indagini:

- esame microbiologico colturale per la ricerca di infezioni micotiche e batteriche;
- test allergologici per individuare intolleranze a componenti della protesi, cibi o altre sostanze;
- test per valutare la funzionalità delle ghiandole salivari, come la sialometria;
- esami di laboratorio;
- esami strumentali (RMN o TAC dell'encefalo e del tronco encefalico con e senza mezzo di contrasto, scintigrafia delle ghiandole salivari);
- biopsia delle ghiandole salivari (se si sospetta una sindrome di Sjögren);
- consulenza gastroenterologica e gastroscopia (se si sospetta un reflusso gastroesofageo).

Tabella I Diagnosi differenziale tra la neuralgia, l'algia facciale atipica e la BMS

Caratteristiche del dolore	Neuralgia	Algia facciale atipica	BMS
Frequenza	Intermittente	Costante	Costante
Intervalli in assenza di dolore	Sempre presenti	Inesistenti	Possono essere presenti
Descrizione	Scosse elettriche Lancinante Trigger point	Dolore profondo Sordo Assenza di trigger point	Brucciore associato ad altri sintomi Assenza di trigger point
Localizzazione	Unilaterale Solitamente trigeminale Raramente colpisce l'intermedio, il glossofaringeo o il vago	Unilaterale Può interessare gli stessi territori del trigemino, l'intermedio, il glossofaringeo, il vago	Bilaterale intraorale Diffuso o localizzato alla lingua
Variazioni sensoriali	Raramente iperestesia	Spesso iperestesia	Iperestesia quasi sempre presente
Fattori precipitanti	Qualsiasi stimolazione, anche non nociva	Assenti	Stress Manovre odontoiatriche
Durata	Pochi secondi	Spesso costante	Spesso costante
Età media interessata	5 ^a -6 ^a decade	3 ^a -5 ^a decade	5 ^a -6 ^a decade
Sesso	Maschi/Femmine 1:2	Maschi/Femmine 1:3	Maschi/Femmine 1:3

Gli esami di laboratorio comprendono: emocromo con formula leucocitaria, glicemia, emoglobina glicosilata, azotemia, VES, sideremia, ferritina, indice di saturazione della transferrina, transaminasi, ricerca sierologica per anticorpi dell'epatite B e C, screening tiroideo, dosaggio della vitamina B12, folati sierici, immunoglobuline sieriche, ANA, ENA, frazioni del complemento C3 e C4. Gli esami di laboratorio rappresentano un dato fondamentale per ricercare eventuali patologie organiche (diabete, anemie, epatopatie, deficit vitaminici ecc.) in grado di causare una sintomatologia urente del cavo orale.

Talvolta, in presenza di sintomi specifici come disgeusia e disosmia, è necessario richiedere la RMN o la TAC per escludere tumori intracranici [20].

L'assenza di dati anamnestici significativi, di lesioni morfologiche e strutturali delle mucose, di alterazioni ematochimiche e di positività nei valori degli esami di laboratorio e strumentali, nonché la persistenza della sintomatologia dopo il trattamento o la correzione delle condizioni locali e/o sistemiche predisponenti, depongono per la diagnosi di BMS.

2.4 Gestione terapeutica

La terapia della BMS risulta essere estremamente complessa perché complesso è l'approccio verso questi pazienti. Una revisione critica della letteratura sulla BMS indica che non esiste a tutt'oggi una terapia che possa essere definita risolutiva per tutti i pazienti; essa è empirica, molto prolungata nel tempo e i risultati non sono sempre soddisfacenti [6]. La remissione spontanea si verifica in meno del 5% dei pazienti.

Diversi farmaci sono stati studiati e somministrati per la BMS (tab. II):

- benzodiazepine;
- antidepressivi triciclici;
- gabapentin e pregabalin;
- SSRI;
- inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina (SNRI);
- amilsulpride;
- capsaicina topica;
- acido alfa-lipoico.

Alcuni studi hanno poi valutato l'efficacia della terapia cognitivo-comportamentale [6,21,22] e altre psicoterapie di supporto eventualmente associate a pratiche complementari come l'agopuntura e il training autogeno [23].

Conoscere la patologia, i sintomi e l'esordio della BMS spesso non aiuta nella diagnosi di questa malattia, considerata, con giusta causa, una delle più difficili da trattare. La principale difficoltà probabilmente risiede nel ritardo diagnostico; infatti, la maggior parte dei pazienti vaga per più di un anno tra vari specialisti alla ricerca della causa di questo bruciore/dolore. Tale ritardo, e la ricerca affannosa di una qualsiasi patologia organica che preveda una possibile cura da parte del paziente, rendono estremamente difficile l'approccio iniziale da parte del clinico. Inoltre la formulazione della diagnosi di BMS e l'acquisita consapevolezza da parte del paziente si accompagnano spesso a sconforto, smarrimento, sorpresa in un individuo che è invitato a ricercare in se stesso la causa del proprio malessere.

La sicurezza nel formulare la diagnosi, l'accoglienza e la comprensione nei confronti del paziente, le opportune delucidazioni fornite al paziente stesso sulla malattia – in altre parole, l'approccio empatico dello specialista – sono fondamentali nella risoluzione della patologia. Soprattutto, rassicurare i pazienti cancerofobici sulla natura benigna della malattia talvolta è risolutivo.

In sede internazionale e nazionale sono attivi centri di riferimento di Medicina Orale in cui cooperano più figure professionali:

- il medico orale, attivo nella diagnosi iniziale, funge da filtro con gli altri professionisti e da punto di riferimento per il paziente;
- lo psicologo, attraverso una terapia cognitivo-comportamentale, consente sia di evidenziare la causa del disagio esistenziale sia di indirizzare il paziente verso modelli comportamentali più idonei alle relazioni con gli altri e all'introspezione personale;
- lo psichiatra supporta la valutazione della presenza di eventuali alterazioni più complesse e l'impostazione di una corretta terapia farmacologica.

La creazione di un centro multidisciplinare per la terapia del dolore cronico oro-facciale è legata alla consapevolezza che il dolore è un'esperienza fisiopatologica, psicologica e sociale che per essere trattata adeguatamente richiede la cooperazione di più specialisti. Attraverso un approccio multidisciplinare è possibile un migliore inquadramento del paziente e ciò consente ai clinici di scegliere il protocollo terapeutico più indicato nel singolo caso. Alla prima visita tutti i pazienti – dopo una corretta anamnesi, l'esame obiettivo intra ed extraorale da parte del medico orale, la richiesta degli esami di laboratorio – vengono sottoposti a una valutazione psicologica da parte dello psicologo clinico e dello psichiatra con l'utilizzo di numerosi test. Di seguito elenchiamo quelli da noi utilizzati nella nostra pratica ambulatoriale:

Tabella II Farmaci utilizzati nella BMS

Farmaco	Classe di appartenenza	Dose giornaliera	Effetti farmacologici	Effetti collaterali
Clonazepam	Benzodiazepine	1 compressa da 0,5 mg 5 gocce per uso topico	Effetto positivo sul bruciore	Nessuno
Paroxetina	SSRI	20-40 mg	Effetto positivo sul bruciore Migliora i sintomi depressivi e l'ansia	Disfunzioni sessuali +++ Aumento del peso corporeo +++ Disturbi gastrointestinali +++
Sertralina	SSRI	50-100 mg	Effetto positivo sul bruciore Migliora i sintomi depressivi e l'ansia Utile nei pazienti con problemi cardiocircolatori	Disfunzioni sessuali +++ Disturbi gastrointestinali ++
Citalopram	SSRI	20-60 mg	Effetto positivo sul bruciore Migliora i sintomi depressivi e l'ansia	Disfunzioni sessuali ++
Escitalopram	SSRI	10-30 mg	Effetto positivo sul bruciore Migliora i sintomi depressivi e l'ansia	Disfunzioni sessuali ++
Venlafaxina	SNRI	75-250 mg	Effetto più marcato degli SSRI sul dolore Migliora i sintomi depressivi e l'ansia	Disfunzioni sessuali ++ Diminuzione dell'appetito Da evitare nei pazienti con disturbi cardiocircolatori e con ipertrofia prostatica
Duloxetina	SNRI	60-100 mg	Effetto più marcato degli SSRI sul dolore Migliora i sintomi depressivi e l'ansia	Allucinazioni Cefalea Sonnolenza Da evitare in pazienti con disturbi epatici e renali
Mirtazapina	NaSSA	15-45 mg	Ansiolitico Migliora il sonno Utile in associazione con gli SSRI	Sedazione marcata Aumento dell'appetito Xerostomia
Trazodone	SARI	25-150 mg	Migliora il sonno Utile in associazione con gli SSRI	Sedazione marcata Cefalea Xerostomia
Pregabalin	Inibitori del GABA	75-300 mg	Effetto positivo sul dolore Ansiolitico	Edema Cefalea Vertigini

Legenda: SSRI = inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina; SNRI = inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina; NaSSA = antidepressivi noradrenergici e specifici serotoninergici; SARI = antagonisti 2A/inibitori della ricaptazione della serotonina; GABA = acido gamma-aminobutirrico.

- scala analogica visiva (VAS) e McGill Pain Questionnaire per la valutazione del dolore;
- SCL-90 (questionario di autovalutazione costituito da 90 item, costruito allo scopo di fornire una misura standardizzata dello stato psicologico e/o psicopatologico dell'individuo indagando sulle nove dimensioni più comuni dei disturbi psichiatrici: somatizzazione, ossessività/compulsività, sensibilità interpersonale, depressione, ansia, collera/ostilità, ansia fobica, ideazione paranoide, psicoticismo);
- HAM-A, HAM-D (scale di Hamilton per l'ansia e per la depressione);
- SF36 (Short Form 36 Health Survey, questionario di valutazione della qualità di vita);
- OHIP-14 (Oral Health Impact Profile Short Form, che valuta l'impatto dei problemi orali sulla qualità di vita).

Solo dopo la duplice valutazione delle problematiche psicologiche o psichiatriche del paziente e dopo aver escluso tutte le altre cause organiche, sistemiche o locoregionali di bruciore orale è possibile indirizzare il paziente verso un adeguato trattamento farmacologico ed eventualmente psicoterapeutico.

Nella scelta dei farmaci è molto importante la valutazione dei sintomi extraorali: studi sui disturbi somatoformi hanno infatti evidenziato che maggiore è il numero dei sintomi medici inspiegabili, più difficile è la risposta al trattamento [7].

Oltre alla presenza di un disturbo del tono dell'umore come l'ansia e/o la depressione, occorre altresì indagare la presenza un disturbo del sonno. Numerosi studi in corso, oltre a focalizzare il problema dell'associazione ansia/depressione e BMS, affrontano i rapporti con i disturbi del sonno. È esperienza comune, infatti, che la maggioranza dei pazienti con BMS presenti insonnia associata ad ansia e depressione. I disturbi del sonno in passato erano considerati come un sintomo di depressione ed erano ritenuti secondari ai disturbi del tono dell'umore. Attualmente sono inquadrati come patologia a sé; secondo alcuni autori precedono i disturbi del tono dell'umore e influenzano la ripresa dei sintomi depressivi nel paziente in remissione. Infatti, se persiste insonnia il paziente potrà più facilmente incorrere in un nuovo episodio depressivo negli anni successivi [24-26]. Da tutto ciò si evince che in questi pazienti è estremamente importante individuare e trattare i disturbi del sonno, oltre all'ansia e/o alla depressione.

Le associazioni farmacologiche da noi adottate nella nostra pratica clinica sono le seguenti:

- clonazepam topico;
- SSRI (paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, fluvoxamina);
- SSRI e clonazepam per uso topico;
- SNRI (venlafaxina e duloxetina);
- SNRI e clonazepam per uso topico;
- pregabalin;
- pregabalin e clonazepam per uso topico;
- SSRI e pregabalin;
- SSRI, pregabalin e clonazepam per uso topico.

Per i disturbi del sonno è possibile associare a queste terapie:

- benzodiazepine;
- mirtazapina;
- trazodone.

Il clonazepam per uso topico rappresenta il farmaco più maneggevole per l'odontoiatra ed è sicuramente di prima scelta per il trattamento della BMS. Studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco hanno evidenziato l'efficacia del clonazepam somministrato per via topica. Il clonazepam topico produce effetti locali positivi e la quota che passa in circolo non dà luogo a effetti indesiderati in altre sedi; i pazienti pertanto riferiscono un sollievo dal dolore localizzato alle mucose in assenza di effetti collaterali. Tale farmaco, appartenente alla classe delle benzodiazepine, esplica un'attività centrale interagendo con il recettore dell'acido gamma-amminobutirrico (GABA), ampiamente diffuso nel sistema nervoso centrale, verso il quale presenta un'elevata affinità. L'azione del clonazepam topico a livello periferico, di tipo miorelaxante, è dovuta probabilmente a interazioni della benzodiazepina con recettori localizzati nelle fibre nervose o nelle fibre muscolari, ancora poco conosciuti. Inoltre il clonazepam applicato per via topica, in qualità di farmaco anticonvulsivante, agisce come stabilizzatore di membrana regolando la permeabilità dei canali del sodio. Tuttavia, come molti farmaci antidepressivi, anche il clonazepam presenta numerosi altri effetti, ancora poco noti, che modulano le afferenze del dolore migliorando la sintomatologia di questi pazienti [27-30].

3. Dolore facciale idiopatico persistente

3.1 Definizione

Il PIFP (dolore facciale idiopatico persistente o, nella precedente dizione, dolore facciale atipico) è definito come un dolore facciale continuo, localizzato in un'area della bocca o del viso delimitata

anche se non sempre ben precisabile, presente tutto il giorno o per gran parte di esso, in assenza di alterazioni neurologiche identificabili con l'esame clinico o con test diagnostici [31,32]. Il dolore assume caratteristiche molto variabili, sia per intensità sia per sintomatologia, potendo comprendere bruciori, sensazioni puntorie, alterazioni di sensibilità. In modo abbastanza ricorrente, numerosi soggetti riferiscono l'esordio del quadro come concomitante a trattamenti odontoiatrici. Utile, a scopo diagnostico, può essere la valutazione dei criteri suggeriti dallo Headache Classification Subcommittee della IHS [33] (tab. III).

Relativamente a dati di tipo epidemiologico, mancano valutazioni mirate; considerando che la prevalenza del dolore oro-facciale nella popolazione generale è pari a circa il 15-25% [34] e che il dolore cronico rappresenta il 10% di questa quota [1,35], che il dolore cronico oro-facciale colpisce sino al 50% dei soggetti anziani [36] e che le donne cercano un trattamento per un dolore cronico oro-facciale più frequentemente degli uomini (F:M = 2:1) [37], è ragionevole affermare che anche l'odontoiatra generico possa, con discreta frequenza, dover affrontare soggetti affetti da PIFP. Un recente lavoro sulla prevalenza di PIFP in una popolazione tedesca ha offerto il dato dello 0,03% [38].

3.2 Eziopatogenesi

Nonostante la prima identificazione come disturbo autonomo risalga agli anni Venti [39], a oggi non è stato possibile identificare in modo chiaro la causa e la patogenesi del PIFP. In questa malattia, così come nella BMS, diverse valutazioni strumentali hanno consentito di osservare differenze fra soggetti affetti da PIFP e soggetti sani. Per esempio, il 75% dei pazienti con PIFP ha dimostrato anomalie nel blink reflex (ammicciamento degli occhi dopo stimolazione corneale con risposte anomale, aumentata eccitabilità, deficit nell'adattamento a stimolazioni successive) che possono essere indicative di una disfunzione neurologica periferica [40]. Anche valutazioni con PET [41] hanno evidenziato alterazioni del flusso ematico in caso di PIFP – aumentato nella porzione anteriore del cingolo, diminuito nella

corteccia periferica – e comunque differente rispetto a soggetti sani a seguito di una stimolazione termica sul dorso della mano. Tali alterazioni di natura neurologica consentono di ipotizzare il coinvolgimento di differenti meccanismi neuropatici nella patogenesi del PIFP rappresentati da fenomeni quali la sensibilizzazione periferica dei nocicettori o quella centrale [42], l'anomala attività del sistema simpatico, l'ipo o l'iperfunzione dei controlli discendenti [43], l'alterazione nell'eccitabilità dei nocicettori primari afferenti: tutti fenomeni in grado di svolgere un ruolo importante nella genesi del dolore e nel suo mantenimento cronico [44].

Non va poi dimenticato il ruolo che nei dolori cronici di qualsiasi distretto giocano gli aspetti psicologici: in uno studio [45] il 16% dei pazienti con PIFP presentava disturbi dell'affettività, il 15% disturbi somatoformi, il 6% quadri di evidente psicosi. È quindi importante, anche per eventuali risvolti terapeutici, valutare le influenze biologiche, psicologiche, sociali e culturali che caratterizzano il paziente con PIFP [46]. Diversi fattori possono aumentare la sensibilità al dolore: attenzione, ansia, paura e risentimento. Quest'ultimo è da correlare anche alla frequente considerazione da parte del soggetto che associa la malattia a un preciso trattamento odontoiatrico. Il dolore, la paura e l'irritazione sono processi che coinvolgono le stesse aree cerebrali [47]. Conseguentemente, la sensibilità al dolore può essere ridotta da fattori quali la distrazione, il rilassamento o uno stato mentale positivo [48].

In ultimo, è necessario prestare attenzione e prudenza nel diagnosticare un quadro di PIFP. A fronte, infatti, della mancanza di test o esami di laboratorio in grado di confermarne la presenza è necessario valutare con attenzione i segni e sintomi e giungere alla diagnosi per esclusione, evitando errori; una recentissima indagine della letteratura medica [49] ha consentito di identificare due casi di tumori intracranici in soggetti inizialmente seguiti per un presunto PIFP.

3.3 Gestione terapeutica

Come in altri quadri di dolore facciale idiopatico, e come per la BMS, in ragione della scarsa conoscenza dei suoi meccanismi

Tabella III Criteri diagnostici per il PIFP secondo lo Headache Classification Subcommittee della International Headache Society

A	Dolore localizzato alla bocca o al viso, presente tutti i giorni, avente le caratteristiche riportate in B e C
B	Il dolore, all'esordio, è presente in un'area limitata e monolaterale del viso, è profondo e difficilmente localizzabile
C	Il dolore non è associato a perdite di sensibilità o altri segni
D	L'esame clinico e le immagini radiologiche non rilevano alterazioni importanti nella regione del viso

eziopatogenetici, il trattamento del PIFP può essere difficile e quindi insoddisfacente per il paziente e frustrante per il clinico. Fondamentale è l'aspetto del counseling. I pazienti devono comprendere l'attenzione che il clinico rivolge loro e devono essere certi che anche il loro vissuto psicologico venga considerato e accettato [50]. Con chiarezza, i pazienti devono essere informati sul carattere cronico del dolore, così come sulla sua natura benigna e, allo stesso modo, devono concordare e accettare le possibili strategie terapeutiche.

I trattamenti farmacologici, pur in assenza di protocolli validati e che ne attestino almeno potenzialmente l'efficacia nella maggior parte dei soggetti con PIFP, rappresentano l'opzione terapeutica più esplorata [51]. L'amitriptilina, alla dose compresa fra 25 mg e 100 mg al giorno, è indicata come molecola di prima scelta [52]. Tale molecola si è rivelata in grado di ridurre gli impulsi nocicettivi muscolari, giustificando la capacità di controllare gli stimoli dolorosi raccolti alla periferia [53]. Anche la carbamazepina viene suggerita come farmaco di prima linea, talvolta in associazione con un altro antiepilettico come la lamotrigina [54].

Un altro antidepressivo, la fluoxetina, ha ridotto la gravità del dolore in soggetti con PIFP [55], così come di qualche efficacia si è rivelata la venlafaxina, inibitore del reuptake della serotonina e anche blando inibitore del reuptake della noradrenalina. Sovente tali farmaci non vengono ben tollerati a causa degli effetti collaterali e la mancata completa aderenza agli schemi rappresenta un aspetto che complica, quindi, la già difficile gestione del paziente con PIFP. In caso di insuccesso farmacologico è stata anche proposta una terapia di radiofrequenza pulsata, ossia una sorta di "denervazione" raggiunta attraverso l'uso di correnti con frequenza di circa 500.000 Hz al secondo che raggiungono bersagli più o meno profondi con appositi aghi [56]. Sempre a scopo antalgico sono stati proposti trattamenti con laser a diodi a bassa energia [57], con risultati che seppur positivi andranno validati da altri studi controllati.

Recentemente proprio per il PIFP è stata proposta la tecnica di feedback nota come Virtual Reality Mirror Visual Feedback (VRMVF) [58]. In pratica il volto del paziente viene digitalizzato (creando un "avatar") che viene riprodotto sul monitor di un computer (lo "specchio virtuale"); in questo modo si può creare l'illusione visiva del contatto con la parte malata del volto, senza che in realtà ciò avvenga, perché si tocca la parte controlaterale non affetta. Tale tecnica ha mostrato di migliorare le condizioni di pazienti amputati affetti da dolore fantasma [59] e da fibro-

mialgia [60]. Anche lo studio pilota sul PIFP ha prodotto esiti positivi.

4. Conclusioni

Per confermare la validità di protocolli che orientano verso nuove prospettive per la cura di queste malattie sono comunque necessari ulteriori studi. Sicuramente la BMS e il PIFP sono patologie molto più complesse di quanto non si riteneva in passato e tanto lavoro occorrerà per chiarirne esattamente l'eziopatogenesi, le cause scatenanti e il protocollo terapeutico più adeguato.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi.

Finanziamenti allo studio

Gli autori dichiarano di non aver ricevuto finanziamenti istituzionali per il presente studio.

Bibliografia

- Lipton JA, Ship JA, Larach-Robinson D. Estimated prevalence and distribution of reported orofacial pain in the United States. *J Am Dent Assoc* 1993;124(10):115-21.
- Scala A, Checchi L, Montevocchi M, Marini I, Giamberardino MA. Update on burning mouth syndrome: overview and patient management. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14(4):275-91.
- Grushka M, Ching V, Epstein J. Burning mouth syndrome. *Adv Otorhinolaryngol* 2006;63:278-87.
- Grushka M, Sessle BJ. Burning mouth syndrome. *Dent Clin North Am* 1991;35(1):171-84.
- Merskey H, Bugduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. In: Merskey H, Bugduk N (eds). Report by the IASP Task Force on Taxonomy. Seattle, WA: IASP Press, 1994, p. 74.
- Zakrzewska JM, Forssell H, Glennly AM. Interventions for the treatment of burning mouth syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD002779.
- Mignogna MD, Pollio A, Fortuna G, Leuci S, Ruoppo E, Adamo D, et al. Unexplained somatic comorbidities in patients with burning mouth syndrome: a controlled clinical study. *J Orofac Pain* 2011;25(2):131-40.
- Bergdahl M, Bergdahl J. Burning mouth syndrome: prevalence and associated factors. *J Oral Pathol Med* 1999;28(8):350-4.
- Grushka M, Epstein JB, Gorsky M. Burning mouth syndrome. *Am Fam Physician* 2002;65(4):615-20.
- Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, Leuci S, Lo Muzio L. The diagnosis of burning mouth syndrome represents a challenge for clinicians. *J Orofac Pain* 2005;19(2):168-73.
- Maina G, Albert U, Gandolfo S, Vitalucci A, Bogetto F. Personality disorders in patients with burning mouth syndrome. *J Pers Disord* 2005;19(1):84-93.
- Grushka M, Sessle BJ, Miller R. Pain and personality profiles in burning mouth syndrome. *Pain* 1987;28(2):155-67.
- Schiavone V, Adamo D, Ventrella G, Morlino M, De Notaris EB, Ravel MG, et al. Anxiety, depression, and pain in burning mouth syndrome: first chicken or egg? *Headache* 2012;52(6):1019-25.

14. Guimarães AL, de Sá AR, Victoria JM, de Fátima Correia-Silva J, Gomez MV, Gomez RS. Interleukin-1beta and serotonin transporter gene polymorphisms in burning mouth syndrome patients. *J Pain* 2006;7(9):654-8.
15. Jääskeläinen SK, Forssell H, Tenovuo O. Abnormalities of the blink reflex in burning mouth syndrome. *Pain* 1997;73(3):455-60.
16. Hagelberg N, Forssell H, Rinne JO, Scheinin H, Taiminen T, Aalto S, et al. Striatal dopamine D1 and D2 receptors in burning mouth syndrome. *Pain* 2003;101(1-2):149-54.
17. Albuquerque RJ, de Leeuw R, Carlson CR, Okeson JP, Miller CS, Andersen AH. Cerebral activation during thermal stimulation of patients who have burning mouth disorder: an fMRI study. *Pain* 2006;122(3):223-34.
18. Lauria G, Majorana A, Borgna M, Lombardi R, Penza P, Padovani A, et al. Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. *Pain* 2005;115(3):332-7.
19. Jääskeläinen SK. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome. *Clin Neurophysiol* 2012;123(1):71-7.
20. Mignogna MD, Adamo D, Falletti J, Fortuna G. Dysgeusia: an atypical and neglected psychiatric symptom induced by fibrillary astrocytoma. *Am J Med* 2011;124(6):e1-2.
21. Zakrzewska JM. Medical management of trigeminal neuropathic pains. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(8):1239-54.
22. Buchanan JA, Zakrzewska JM. Burning mouth syndrome. *Clin Evid (Online)* 2010.
23. Sardella A, Lodi G, Tarozzi M, Varoni E, Franchini R, Carrassi A. Acupuncture and Burning Mouth Syndrome: A Pilot Study. *Pain Pract* 2013 Jan 21. doi: 10.1111/papr.12031. [Epub ahead of print]
24. Pilowsky I, Crettenden I, Townley M. Sleep disturbance in pain clinic patients. *Pain* 1985;23(1):27-33.
25. O'Brien EM, Waxenberg LB, Atchison JW, Gremillion HA, Staud RM, McCrae CS, et al. Negative mood mediates the effect of poor sleep on pain among chronic pain patients. *Clin J Pain* 2010;26(4):310-9.
26. Adamo D, Schiavone V, Aria M, Ruoppo E, Leuci S, Mignogna MD. Sleep disturbance in burning mouth syndrome: a case-control study. *Sleep J (in press)*.
27. Gremeau-Richard C, Woda A, Navez ML, Attal N, Bouhassira D, Gagnieu MC, et al. Topical clonazepam in stomatodynia: a randomised placebo-controlled study. *Pain* 2004;108(1-2):51-7.
28. Woda A, Navez ML, Picard P, Gremeau C, Pichard-Leandri E. A possible therapeutic solution for stomatodynia (burning mouth syndrome). *J Orofac Pain* 1998;12(4):272-8.
29. Wagner J, Wagner ML, Hening WA. Beyond benzodiazepines: alternative pharmacologic agents for the treatment of insomnia. *Ann Pharmacother* 1998;32(6):680-91.
30. Heckmann SM, Kirchner E, Grushka M, Wichmann MG, Hummel T. A double-blind study on clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Laryngoscope* 2012;122(4):813-6.
31. Harrison SD. Atypical facial pain and atypical odontalgia. In: Zakrzewska JM, Harrison SD (eds). *Assessment and Management of Orofacial Pain*. Pain research and clinical management. Amsterdam: Elsevier, 2002;14:251-62.
32. Siccoli MM, Bassetti CL, Sándor PS. Facial pain: clinical differential diagnosis. *Lancet Neurol* 2006;5(3):257-67.
33. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 1):9-160.
34. MacFarlane TV, Blinkhorn AS, Davies RM, Kincey J, Worthington HV. Oro-facial pain in the community: prevalence and associated impact. *Community Dent Oral Epidemiol* 2002;30(1):52-60.
35. Ng KF, Tsui SL, Chan WS. Prevalence of common chronic pain in Hong Kong adults. *Clin J Pain* 2002;18(5):275-81.
36. Madland G, Newton-John T, Feinmann C. Chronic idiopathic orofacial pain. I: What is the evidence base? *Br Dent J* 2001;191(1):22-4.
37. Dao TT, LeResche L. Gender differences in pain. *J Orofac Pain* 2000;14(3):169-84.
38. Mueller D, Obermann M, Yoon MS, Poitz F, Hansen N, Slomke MA, et al. Prevalence of trigeminal neuralgia and persistent idiopathic facial pain: a population-based study. *Cephalalgia* 2011;31(15):1542-8.
39. Frazier CH, Russell EG. Neuralgia of face: analysis of 754 cases with relation to pain and other sensory phenomena before and after operation. *Arch Neurol Psychiatr* 1924;11:557-63.
40. Forssell H, Tenovuo O, Silvonieni P, Jääskeläinen SK. Differences and similarities between atypical facial pain and trigeminal neuropathic pain. *Neurology* 2007;69(14):1451-9.
41. Derbyshire SW, Jones AK, Devani P, Friston KJ, Feinmann C, Harris M, et al. Cerebral responses to pain in patients with atypical facial pain measured by positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57(10):1166-72.
42. Sardella A, Demarosi F, Barbieri C, Lodi G. An up-to-date view on persistent idiopathic facial pain. *Minerva Stomatol* 2009;58(6):289-99.
43. Woda A, Tubert-Jeannin S, Bouhassira D, Attal N, Fleiter B, Goulet JP, et al. Towards a new taxonomy of idiopathic orofacial pain. *Pain* 2005;116(3):396-406.
44. Koltzenburg M, Torebjörk HE, Wahren LK. Nociceptor modulated central sensitization causes mechanical hyperalgesia in acute chemogenic and chronic neuropathic pain. *Brain* 1994;117(Pt 3):579-91.
45. Remick RA, Blasberg B. Psychiatric aspects of atypical facial pain. *J Can Dent Assoc* 1985;51(12):913-6.
46. Dworkin SF. Psychosocial issues. In: Lavigne G, Sessle BJ, Dubner R (eds). *Orofacial Pain: From basics to clinical management*. New Malden: Quintessence Publishing, 2001, pp. 115-28.
47. Carlson C. Psychological factors associated with orofacial pains. In: Türp JC, Sommer C, Hugger A (eds). *The Puzzle of Orofacial Pain. Integrating research into clinical management*. Pain headache. Basel: Karger, 2007, pp. 146-60.
48. Carlson CR, Bertrand PM, Ehrlich AD, Maxwell AW, Burton RG. Physical self-regulation training for the management of temporomandibular disorders. *J Orofac Pain* 2001;15(1):47-55.
49. Moazzam AA, Habibian M. Patients appearing to dental professionals with orofacial pain arising from intracranial tumors: a literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;114(6):749-55.
50. Madland G, Feinmann C. Chronic facial pain: a multidisciplinary problem. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71(6):716-9.
51. Vorenkamp KE. Interventional procedures for facial pain. *Curr Pain Headache Rep* 2013;17(1):308.
52. List T, Axelsson S, Leijon G. Pharmacologic interventions in the treatment of temporomandibular disorders, atypical facial pain, and burning mouth syndrome. A qualitative systematic review. *J Orofac Pain* 2003;17(4):301-10.
53. Frediani F. Pharmacological therapy of atypical facial pain: actuality and perspective. *Neurol Sci* 2005;26(Suppl 2):s92-4.
54. Hickey AH, Scrivani S, Bajwa Z. Cranial neuralgias. In: Fishman SM, Ballantyne JC, Rathmell JP (eds). *Bonica's management of pain*. 4th Ed. London: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 2010, pp. 953-72.
55. Jensen T, Turner J, Weisenfeld-Hallin Z, Harrison S, Glover L, Maslin L, et al. A comparison of antidepressant medication alone and in conjunction with cognitive behavioral therapy for chronic idiopathic facial pain. In: Jensen T, Turner J, Weisenfeld-Hallin Z (eds). *Proceedings of the 8th World Congress on Pain: Progress in Pain Research and Management*. Vol 8. Seattle, WA: IASP Press, 1997.
56. Bayer E, Racz GB, Miles D, Heavner J. Sphenopalatine ganglion pulsed radiofrequency treatment in 30 patients suffering from chronic face and head pain. *Pain Pract* 2005;5(3):223-7.
57. Yang HW, Huang YF. Treatment of persistent idiopathic facial pain (PIFP) with a low-level energy diode laser. *Photomed Laser Surg* 2011;29(10):707-10.
58. Won AS, Collins TA. Non-immersive, virtual reality mirror visual feedback for treatment of persistent idiopathic facial pain. *Pain Med* 2012;13(9):1257-8.
59. Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D. Synaesthesia in phantom limbs induced with mirrors. *Proc Biol Sci* 1996;263(1369):377-86.
60. Ramachandran VS, Seckel EL. Using mirror visual feedback and virtual reality to treat fibromyalgia. *Med Hypotheses* 2010;75(6):495-6.