

&lt; pagina 17

Lauria e collaboratori hanno recentemente dimostrato che i pazienti con BMS presentavano una neuropatia sensoriale delle piccole fibre del trigemino, localizzata ai due terzi anteriori della lingua, con perdita significativa di fibre nervose epiteliali e subpapillari. La diminuzione delle fibre nervose di piccolo calibro era associata, a sua volta, a una sovraespressione dei recettori TRPV1, per la capsaicina e del suo regolatore NGF (Nerve Growth Factor), la cui stimolazione è alla base della sensazioni dolorifiche; l'aumento dei recettori spiegherebbe l'iperalgia tipica di questi pazienti<sup>16</sup>. Altri autori, invece ritengono che un ruolo eziologico nella BMS sia determinato da un'ipofunzione della corda del timpano e del glossofaringeo, che determinerebbero un aumento della sensibilità dolorifica associato ad alterazione del gusto<sup>17</sup>. Jääskeläinen, attraverso studi neurofisiologici e test quantitativi sensoriali basati su stimolazioni elettrofisiologiche, ha 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<sup>18</sup>. Hagelberg et al., in uno studio sulla componente centrale della sindrome, hanno evidenziato come il sistema dopaminergico nigrostriatale sia coinvolto nella modulazione del dolore.

Tale studio, dimostra una disfunzione presinaptica di tale sistema nella BMS evidenziando 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. Tale ipoattività potrebbe quindi spiegare l'alterata modulazione del dolore in questi pazienti<sup>19</sup>. Albuquerque et al., in uno studio effettuato con risonanza magnetica funzionale dopo stimolazione termica del trigemino nei pazienti con BMS, hanno rilevato un pattern di attivazione cerebrale

differente sia qualitativamente sia quantitativamente rispetto al 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 serotoninergico, 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<sup>20</sup>. In un recentissimo studio, eseguito con metodiche di neuroimaging con la morfometria basata sui voxel (sigla VBM, dall'inglese voxel based morphometry), Sinding e collaboratori hanno analizzato la concentrazione di materia grigia dei pazienti con BMS e disgeusia, evidenziando una ridotta concentrazione di materia grigia nel giro cingolato anteriore, nel cervelletto, nel lobo temporale inferiore, nella corteccia dorsolaterale e prefrontale mediale, aree deputate al controllo del dolore nei pazienti con BMS. Pertanto, la riduzione della materia grigia in alcune aree cerebrali porta alla mancanza di controllo inibitorio del dolore<sup>21</sup>.

Tali studi confermano quelli effettuati precedentemente da Khan et al.<sup>22</sup> e sono la base per lo studio di Umezaki, nel quale la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) su corteccia prefrontale sinistra induce effetto analgesico sul dolore<sup>23</sup>.

L'iter diagnostico della BMS si esegue escludendo in primis i quadri di bruciore orale secondario a:

- fattori locali (BMSfl): lichen planus, alcune forme acute e croniche di candidosi, allergie da contatto, traumatismi cronici, parafunzioni, e traumatismi cronici;
- quadri patologici sistemici (BMSfg): Sindrome di Sjogren, stati carenziali, in particolare del complesso vitaminico B, diabete, squilibri ormonali, distiroidismo, anemia sideropenica, xerostomia da farmaci<sup>24</sup>.

Successivamente, si eseguono un esame clinico ed esami di laboratorio fondamentali per ricercare eventuali patologie organiche.



Figg. 1, 2 - Sindrome della bocca urente.



Gli esami da richiedere sistematicamente sono:

- un esame microbiologico colturale per la ricerca di infezioni micotiche e batteriche;
- 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 e folati sierici;
- ricerca di immunoglobuline sieriche, ANA, ENA, frazioni del complemento C3 e C4;
- ecografia delle ghiandole salivari, qualora si sospettino disturbi della salivazione per patologie ghiandolari primitive;
- test allergologici cutanei (Patch Test), per eventuali intolleranze a materiali odontoiatrici;
- in presenza di sintomatologia specifica RMN o la TAC con il contrasto dell'encefalo e del tronco encefalico per escludere tumori intracranici;
- ricerca degli anticorpi anti-Helicobacter Pylori ed eventuale consulenza gastroenterologica, per escludere patologie del tratto gastroenterico;
- test per la valutazione dell'ansia, della depressione, dei disturbi del sonno e della personalità (HAM-A, HAM-D, STAY, PSQI, ESS) per una valutazione dello status psicologico del paziente.

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 sin-

tomatologia dopo il trattamento o la correzione delle condizioni locali e/o sistemiche predisponenti, depongono per la diagnosi di BMS su base neurologica. Tutte queste difficoltà diagnostiche gravano sull'inquadramento nosologico della patologia e influiscono negativamente anche sulla gestione della terapia, ancora non definita da protocolli standard. È intuibile che, per quanto riguarda le forme secondarie a fattori locali o sistemici, la terapia debba essere mirata contro la causa strutturale del bruciore.

Nelle forme neurologiche, ovvero idiopatiche, invece, le difficoltà nel decidere la corretta terapia sono maggiori e non sempre consentono di ottenere risultati soddisfacenti, perché richiedono il corretto inquadramento dello stato emotivo del paziente. È molto importante, prima di intraprendere la terapia, ottenere la collaborazione del paziente, informandolo e tranquillizzandolo sulla natura benigna della patologia, per ridurre l'apprensione e il livello d'ansia per motivarlo a intraprendere il lungo percorso terapeutico. Un passo fondamentale, infatti, è proprio quello di far comprendere chiaramente che, trattandosi di un disturbo a eziologia multifattoriale caratterizzato da una neuropatia periferica e centrale, il protocollo terapeutico, agendo su entrambe le disfunzioni, non potrà avere riscontri positivi immediati. Il trattamento farmacologico combinato mira a trattare la componente neuropatica centrale e quella periferica.

Il trattamento della neuropatia periferica viene effettuato inizialmente con collutori che aumentano l'umidificazione del cavo orale, oppure sostituiti salivari; successivamente, in caso di mancata risposta terapeutica, si può

prescrivere una terapia con benzodiazepine per uso topico, il farmaco maggiormente prescritto è il clonazepam<sup>25</sup>. Risultati molto soddisfacenti sono stati ottenuti anche con la Low Level Laser Therapy (LLLT) che, sfruttando le capacità biomodulanti dell'energia laser sul tessuto neuronale, si è dimostrata efficace nella gestione della sintomatologia, soprattutto in tutti i casi in cui non fosse presente una grave compromissione centrale<sup>24</sup>. La terapia della componente neuropatica centrale cerca di ristabilire un equilibrio di base negli stati di ansia spesso manifestati da questi pazienti, nonché ristabilire un corretto equilibrio nel ritmo sonno/veglia, che è uno degli indici di stress psicologico che più spesso si accompagna alla sintomatologia di base. Pertanto i farmaci maggiormente utilizzati sono farmaci selettivi per il sonno come la mirtazapina e il trazodone da soli o associati con inibitori del reuptake della serotonina (SSRI) o della serotonina e della noradrenalina (SNRI). Molti pazienti ottengono miglioramenti significativi associando un percorso psicoterapeutico prevalentemente di tipo cognitivo-comportamentale<sup>7</sup>.

Nella gestione della BMS, è comunque importante sottolineare come un approccio multidisciplinare che preveda la collaborazione di più specialisti (odontostomatologo, psichiatra, psicologo, neurologo e gastroenterologo) sia fondamentale per poter gestire e curare in maniera ottimale i vari aspetti di questa complessa patologia, sia per poter giungere quanto prima alla stesura di protocolli terapeutici standardizzati e facilmente attuabili, finalizzati a offrire una risposta davvero efficace alle sofferenze di questi pazienti.

## bibliografia

1. Grushka M, Sessle BJ. Burning mouth syndrome. Dent Clin North Am 1991;35(1):171-84.
2. Spanemberg JC, Rodríguez de Rivera Campillo E, Salas EJ, López López J. Burning Mouth Syndrome: update. Oral Health Dent Manag. 2014 Jun;13(2):418-24. PubMed.
3. Scala A, Checchi L, Montecchelli M, Marini I, Giamberardino MA. Update on burning mouth syndrome: overview and patient management. Crit Rev Oral Biol Med 2005;14(4):275-91.
4. Zakrzewska JM, Forssell H, Glenn AM. Interventions for the treatment of burning mouth syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2005;(1):CD002779.
5. Adamo D, Celetano A, Ruoppo E, Cucciniello C, Pecoraro G, Aria M, Mignogna MD. The Relationship Between Sociodemographic Characteristics and Clinical Features in Burning Mouth Syndrome. Pain Med. 2015 Nov.
6. Mignogna MD, Pollio A, Fortuna G, Leuci S, Ruoppo E, Adamo D, Zarrelli C. Unexplained somatic comorbidities in patients with burning mouth syndrome: a controlled clinical study. J Orofac Pain. 2011 Spring;25(2):131-40.
7. Grushka M, Epstein JB, Gorsky M. Burning mouth syndrome. Am Fam Physician 2002;65(4):615-20.
8. Maina G, Albert U, Gandolfo S, Vitalucci A, Bogetto F. Personality disorders in patients with burning mouth syndrome. J Pers Disord 2005;19(1):84-95.
9. Grushka M, Sessle BJ, Miller R. Pain and personality profiles in burning mouth syndrome. Pain 1987;28(2):155-67.
10. Maina G, Albert U, Gandolfo S, Vitalucci A, Bogetto F. Personality disorders in patients with burning mouth syndrome. J Pers Disord 2005;19(1):84-95.
11. Schiavone V, Adamo D, Ventrella G, Morlino M, De Notaris EB, Ravel MG, Kusmann F, Piantadosi M, Pollio A, Fortuna G, Mignogna MD. Anxiety, depression, and pain in burning mouth syndrome: first chicken or egg? Headache. 2012 Jun;52(6):1019-25.
12. 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):168-75.
13. Davies SJ, Underhill HC, Abdel-Karim A, Christmas DM, Bolea-Alamanac BM, Potokar J, Herrod J, Prime SS. Individual oral symptoms in burning mouth syndrome may be associated differentially with depression and anxiety. Acta Odontol Scand. 2016 Mar;74(2):155-60.
14. Liu BL, Yao H, Zheng XJ, Du GH, Shen XM, Zhou YM, Tang GY. Low regional cerebral blood flow in burning mouth syndrome patients with depression. Oral Dis. 2015 Jul;21(5):602-607.
15. 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 Sep.
16. 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):352-7.
17. Kolkka-Palmaa M, Jääskeläinen SK, Laine MA, Teerijoki-Oksa T, Sandell M, Forssell H. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome with special focus on taste dysfunction: a review. Oral Dis. 2015 Nov;21(8):937-48.
18. Jääskeläinen SK, Forssell H, Tenovuo O. Abnormalities of the blink reflex in burning mouth syndrome. Pain 1997;73(5):455-60.
19. 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 2005;101(1-2):149-54.
20. 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):225-34.
21. Sinding C, Gransjøen AM, Schlumberger G, Grushka M, Frasnelli J, Singh PB. Grey matter changes of the pain matrix in patients with Burning Mouth Syndrome. Eur J Neurosci. 2016 Jan.
22. Khan SA, Keaser ML, Meiller TF, Seminowicz DA. Altered structure and function in the hippocampus and medial prefrontal cortex in patients with burning mouth syndrome. Pain. 2014 Aug;155(8):1472-80.
23. Umezaki Y, Badran BW, DeVries WH, Moss J, Gonzales T, George MS. The Efficacy of Daily Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for Burning Mouth Syndrome (BMS): A Randomized Controlled Single-blind Study. Brain Stimul. 2016 Mar-Apr;9(2):254-42.
24. Romeo U, Del Vecchio A, Capocci M, Maggiore C, Ripari M. The low level laser therapy in the management of neurological burning mouth syndrome. A pilot study. Annali di Stomatologia. 2010;1(1):14-18.
25. Cui Y, Xu H, Chen F, Liu J, Jiang L, Zhou Y, Chen Q. Efficacy evaluation of clonazepam for symptom remission in burning mouth syndrome: a meta-analysis. Oral Dis. 2015 Dec 17.