

Praca kazuistyczna
Case report

EWA FERENSZTAJN, DOROTA ŁOJKO, JANUSZ RYBAKOWSKI

**Zespół pieczenia w jamie ustnej (*burning mouth syndrome*):
korzystny wynik leczenia olanzapiną**

Burning mouth syndrome: favourable effect of treatment with olanzapine

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Zespół pieczenia w jamie ustnej (BMS – *burning mouth syndrome*) charakteryzuje się przewlekłym uczuciem pieczenia, palenia, bólu, parestezjami i suchością w obrębie błony śluzowej jamy ustnej. BMS może stanowić odmianę bólu neuropatycznego i wiązać się z zaburzeniem funkcji dopaminergicznego układu nigrostriatalnego. Przedstawiamy przypadek pacjentki z rozpoznaniem zespołu pieczenia w jamie ustnej, u której leczenie olanzapiną przyniosło szybkie, znaczne zmniejszenie nasilenia objawów. Prawdopodobny mechanizm terapeutycznego działania olanzapiny opiera się na jej wpływie na receptory dopaminergiczne i histaminowe oraz dodatkowo na receptory noradrenergiczne i serotoninericzne.

SUMMARY

Burning mouth syndrome (BMS) is characterized by chronic burning sensations, pain, paresthesia and dryness within an oral mucosa. BMS can be a variant of neuropathic pain and may be connected with dopaminergic dysfunction of nigrostriatal system. We describe a case of patient with diagnosis of burning mouth syndrome in which a treatment with olanzapine resulted in a rapid, significant improvement of symptoms. The probable mechanism of therapeutic action of olanzapine may be due to the effect of the drug on dopaminergic and histaminergic receptors and, additionally, on noradrenergic and serotonergic receptors.

Słowa kluczowe: zespół pieczenia w jamie ustnej, leczenie, olanzapina, dopamina

Key words: burning mouth syndrome, treatment, olanzapine, dopamine

ZESPÓŁ PIECZENIA W JAMIE USTNEJ
– BURNING MOUTH SYNDROME

Zespół pieczenia w jamie ustnej (BMS – *burning mouth syndrome*), zwany inaczej stomatodynią lub glossodynią, jest przewlekłym zespołem bólowym, który charakteryzuje się uczuciem pieczenia, palenia lub drętwienia w jamie ustnej, z towarzyszącym uczuciem suchości, parestezjami, zaburzeniami smaku czy nadwrażliwością na niektóre pokarmy (Huang 1996). Najczęściej lokalizuje się w 2/3 przednich języka, a także na błonie śluzowej podniebienia twardego, policzków, warg i dna jamy ustnej. Dolegliwości są zwykle obustronne, o umiarkowanym nasileniu,

utrzymują się przez okres minimum 4–6 miesięcy i dotyczą klinicznie niezmienionej błony śluzowej (Scala i wsp. 2003).

W ostatnich latach zgromadzono wiele dowodów na to, że BMS może stanowić odmianę bólu neuropatycznego (Forssell i wsp. 2002; Lauria i wsp. 2005). Istnieją również dane wskazujące, że BMS można traktować jako zaburzenie funkcji dopaminergicznego układu nigrostriatalnego, powodujące przede wszystkim nieprawidłowości w regulacji odbioru i przetwarzania bodźców bólowych przez układ nerwu trójdzielnego, w mechanizmie utraty kontroli nadhamowaniem bodźców czuciowych (Hagelberg i wsp. 2003).

Dane na temat leczenia BMS są niezwykle różnorodne i nie pozwalają na sformułowanie rekomendacji dotyczących postępowania terapeutycznego w tym schorzeniu. W bazie PubMed znajdują się doniesienia o skuteczności leczenia BMS za pomocą leków przeciwdepresyjnych, benzodiazepin, kwasu alfa-liponowego (Femiano i wsp. 2000) i kapsaicyny (Petruzzi i wsp. 2004).

Maina i wsp. (2002) stosowali sertralinę w dawce 50 mg/dobę, paroksetynę w dawce 20 mg/dobę i amisulprid w dawce 50 mg/dobę w grupie 76 pacjentów z BMS, wykazując poprawę u 70% z nich po 8 tygodniach leczenia. Poprawa wystąpiła przy stosowaniu każdego z leków, przy czym działanie amisulpridu było najszybsze. Znaczącą redukcję objawów zaobserwował Miller i wsp. (2004) w grupie 66 pacjentów z BMS z lub bez współistniejących zaburzeń depresyjnych lub lękowych, leczonej przez 6 tygodni citalopramem w dawce 20 mg/dobę.

W innych badaniach wykazano skuteczność klonazepamu, stosowanego zarówno miejscowo (Gremeau-Richard i wsp. 2004), jak i ogólnoustrojowo (Grushka i wsp. 1998). Przyczyną skuteczności klonazepamu może być ułatwienie przekaźnictwa GABA-ergicznego, powodujące hamowanie przewodzenia bodźców bólowych, a także ośrodkowe działanie na układ limbiczny i podwzgórze, mające m.in. działanie przeciwlękowe.

W literaturze znajdują się doniesienia o skuteczności pramipeksolu (Stuginski-Barbosa i wsp. 2008), moklobemidu (Pekiner i wsp. 2008), milnacipramu (Kato i wsp. 2011), duloksetyny (Mignogna i wsp. 2011), amisulpridu (Rodriguez-Cerdeira i Sanchez-Blanco 2012), terapii poznawczo-behawioralnej (Humphris i wsp. 1996), a nawet elektrowstrząsów (Suda i wsp. 2008). Co do topiramatu, istnieją prace wskazujące na jego działanie terapeutyczne w BMS (Siniscalchi i wsp. 2007), jak również opis przypadku wywołania BMS po zastosowaniu topiramatu (Friedman 2010). Nie wykazano natomiast skuteczności leczenia BMS za pomocą trazodonu (Tammiala-Salonen i Forsell 1999) lub gabapentyny (Heckmann i wsp. 2006). Stwierdzono natomiast, że bupropion, inhibitor wychwytu zwrotnego dopaminy i noradrenaliny, przynosi poprawę w leczeniu bólu neuropatycznego (Semenchuk i wsp. 2001).

W dotychczasowym piśmiennictwie istnieją dwie prace przedstawiające skuteczne leczenie BMS za pomocą olanzapiny.

Pierwsze doniesienie o przeciwbólowym zastosowaniu olanzapiny pojawiło się w 2004 roku i dotyczy 73-letniego mężczyzny nie spełniającego kryteriów epizodu depresji lub zaburzeń lękowych, u którego

występowały objawy glossodynii od ok. 6 miesięcy. Bardzo duże nasilenie objawów spowodowało brak apetytu i utratę masy ciała o ok. 20 kg. Z powodu dysforii oraz niepokoju wtórnego do nasilonych objawów bólowych pacjent leczony był olanzapiną w dawce 5 mg/dobę, która spowodowała ustąpienie wszelkich objawów w ciągu zaledwie 3 dni (Gick i wsp. 2004).

W 2008 roku badacze japońscy opisali przypadek dwóch pacjentów ze zdiagnozowanym zespołem pieczenia w jamie ustnej leczonych za pomocą olanzapiny (Ueda i wsp. 2008). 54-letnia kobieta z 6-miesięcznym wywiadem BMS oraz kancerofobią oraz 51-letni mężczyzna bez towarzyszących zaburzeń psychicznych, u których początkowe leczenie odpowiednio milnacipramem i paroksetyną nie przyniosło efektu, otrzymali olanzapinę w dawce 2,5 mg/dobę, zwiększoną w kolejnym tygodniu do 5 mg/dobę. W obu przypadkach zaobserwowano niemal całkowite ustąpienie dolegliwości oraz poprawę jakości życia. Ponadto u pacjentki po odstawieniu olanzapiny nastąpił nagły nawrót dolegliwości, a po ponownym włączeniu leku – ich całkowite ustąpienie.

W niniejszym doniesieniu przedstawiamy przypadek pacjentki z rozpoznaniem zespołem pieczenia w jamie ustnej, u której leczenie olanzapiną przyniosło szybkie, znaczne zmniejszenie nasilenia objawów.

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka lat 63, przyjęta do szpitala psychiatrycznego po raz pierwszy, w trybie planowym, z powodu nasilenia objawów depresyjnych, trwających od ok. 3 miesięcy. Badanie stanu psychicznego ujawniło obniżony nastrój, brak energii, anhedonię, uczucie niepokoju wewnętrznego, niewydolności fizycznej i psychicznej, liczne skargi na dolegliwości somatyczne i obawy o zdrowie swoje i rodziny, trudności z zaśnięciem i utrzymaniem snu oraz brak apetytu. Pytana bezpośrednio o dolegliwości, pacjentka skarżyła się głównie na suchość w jamie ustnej, z powodu której, jak twierdziła, nie może jeść wielu pokarmów, a także wypowiadała liczne skargi hipochondryczne. Badanie somatyczne oraz badania laboratoryjne pozostawały w normie, poza nieznacznie podwyższonym poziomem cholesterolu całkowitego i LDL.

Wywiad rodzinny okazał się nieobciążony psychiatrycznie, natomiast pacjentka podaje okres dzieciństwa jako dość trudny, związany z ciężką pracą fizyczną w gospodarstwie rolnym. W wieku 21 lat wyszła za mąż i urodziła 4 dzieci. Pierwsze objawy pojawiły się ok. 30 lat temu, co pacjentka wiąże z wyjazdem męża za granicę. Polegały na uczuciu duszności,

dyskomfortu w klatce piersiowej, potach nocnych i ucisku w gardle. Od tego czasu pacjentka stale zamartwiała się o zdrowie rodziny, a także skarżyła się, że mąż nie poświęca jej dostatecznie dużo uwagi.

Od 1999 roku pacjentka była leczona w Poradni Przyklinicznej, początkowo z rozpoznaniem zaburzeń lękowych, od 2005 roku z powodu przewlekłych zaburzeń nastroju, natomiast przed samą hospitalizacją – zaburzeń depresyjnych nawracających. Średnio raz, dwa razy w roku występowało umiarkowane pogorszenie samopoczucia, polegające na obniżeniu nastroju, uczuciu lęku, niepokoju wewnętrznego utrudniającego funkcjonowanie, licznych skargach somatycznych, dotyczących głównie układu pokarmowego, zaburzeniach snu, braku apetytu. Od 2004 roku pojawiły się skargi na suchość w jamie ustnej. Niezależnie od stosowanych leków odczuwała przewlekłe dolegliwości pieczenia w jamie ustnej, bez jakiegokolwiek poprawy przy stosowaniu preparatów zwiększających wydzielanie śliny. Przez cały okres leczenia stosowano fluwoksaminę oraz alprazolamem, przez pewien czas także mianserynę.

W 2001 roku pacjentka przeszła operację histerektomii z przydatkami. Od około 8 lat leczona z powodu nadciśnienia tętniczego amlodypiną i bisoprololem. W czerwcu 2009 przeżyła udar mózgu, a w 2010 roku na oddziale neurologii rozpoznano padaczkę poudarową. Neurolog odstawił fluwoksaminę, włączył natomiast kwas walproinowy/walproinian sodu w dawce 600 mg/dobę, który pacjentka przyjmowała przez ok. 1,5 roku. Od 2010 roku z powodu pieczenia w jamie ustnej pacjentka wykonywała prywatnie liczne badania dodatkowe, m.in. videokolonoskopię, videogastroskopię, badanie eeg, angio-KT głowy, wymaz z gardła, których wyniki były prawidłowe. Poziom magnezu i żelaza okazał się obniżony, natomiast po zastosowaniu suplementacji wyniki kontrolne były prawidłowe. W czerwcu 2012 roku pacjentka udała się także do specjalisty laryngologa, który stwierdził znaczną suchość błony śluzowej jamy ustnej i zalecił kontakt z lekarzem psychiatrą.

Ok. 1,5 miesiąca przed przyjęciem do szpitala włączono pacjentce escitalopram, a następnie wenlafaksynę, które jednak odstawiła ze względu na występujące po nich złe samopoczucie. Przyjmowała jedynie alprazolam w dawce 0,5 mg/dobę oraz klonazepam w dawce 0,5 mg/dobę. Ze względu na brak poprawy w leczeniu ambulatoryjnym oraz nasilenie objawów depresyjnych została skierowana do szpitala psychiatrycznego.

Ze względu na całość obrazu klinicznego postanowiono rozpoznać epizodu depresji umiarkowanego w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających oraz zespołu pieczenia w jamie ustnej. Z dotych-

czas przyjmowanych leków pozostawiono alprazolam w dawce 0,5 mg/dobę oraz włączono olanzapinę w początkowej dawce 2,5 mg/dobę, po tygodniu zwiększono dawkę do 5 mg/dobę. Pacjentka była bardzo zadowolona z efektów leczenia, gdyż już po kilku dniach od włączenia olanzapiny występujące od kilku lat dolegliwości pieczenia w jamie ustnej niemal całkowicie ustąpiły. Pacjentka stała się pogodna, spokojniejsza, bardziej aktywna, natomiast nadal martwiła się o rodzinę i bliskich. Po wypisie ze szpitala pacjentka kontynuowała leczenie w warunkach ambulatoryjnych. W trakcie 3-miesięcznej obserwacji objawy BMS utrzymywały się na minimalnym poziomie, przy czym pacjentka nadal podkreślała bardzo duże zadowolenie z efektów leczenia.

OMÓWIENIE

W światowym piśmiennictwie ukazały się dotychczas dwie prace opisujące korzystny wynik leczenia BMS za pomocą olanzapiny, ogółem u trzech pacjentów (Gick i wsp. 2004; Ueda i wsp. 2008). W niniejszej pracy potwierdziliśmy takie działanie u opisywanej pacjentki. Terapeutyczne działanie olanzapiny należy rozpatrywać w kontekście farmakologicznego profilu tego leku, ze szczególnym uwzględnieniem elementów działania przeciwbólowego.

Olanzapina jest atypowym lekiem przeciwpsychoetycznym, o potwierdzonych właściwościach normotymicznych. Na podstawie wartości stałej inhibicji K_i (mol/l) wykazuje największe powinowactwo do receptorów serotonergicznym 5HT_{2A}, dopaminergicznym D₂ oraz histaminergicznym H₁, co odzwierciedla siłę, z jaką blokuje powyższe receptory. Ponadto działa antagonistycznie na receptory serotonergiczne 5HT_{2C}, receptory alfa-1-adrenergiczne, muskarynowe M₁ oraz w dalszej kolejności D₄, D₁ i 5HT₃ (Schoemaker i wsp. 1997).

W kontekście stwierdzonych w BMS zaburzeń dopaminergicznego układu nigrostriatalnego (Hagelberg i wsp. 2003) prawdopodobnie podstawowy mechanizm terapeutyczny olanzapiny polegałby na jej specyficznym działaniu na receptory dopaminergiczne. Oprócz wpływu na przekąźnictwo dopaminergiczne, inny potencjalny mechanizm przeciwbólowego działania olanzapiny może być związany z jej silnym blokowaniem receptora histaminowego H₁ i interakcją między receptorami histaminowymi a opioidowymi (Ghelardini i wsp. 1998; Leza i wsp. 1990).

Gick i wsp. (2004) proponują, że mechanizm przeciwbólowego działania olanzapiny polega na obwodowej blokadzie receptorów serotoninowych lub

receptorów alfa-2-adrenergicznych. Nie można wykluczyć, że są to mechanizmy dodatkowe i współdziałające z dwoma opisanymi powyżej.

Przeciwbólne działanie olanzapiny zaobserwowano również u pacjentów z fibromialgią. Wood i wsp. (2007) wykazali w badaniach PET, że u pacjentów z fibromialgią występuje dysfunkcja presynaptycznych włókien dopaminergicznych w OUN, a więc zaburzenie identyczne jak w patogenezie BMS. Kiser i wsp. (2001) opisali dwa przypadki chorych z fibromialgią, u których włączenie olanzapiny w dawkach 5 mg/dobę i 10 mg/dobę spowodowało nagle, niemal całkowite ustąpienie objawów. Umożliwiło to zredukowanie stosowanych wcześniej dawek baklofenu i tramadolu, a w drugim przypadku odstawienie oxykodonu/acetaminofenu. Ponadto jedna z pacjentek z powodu wzrostu masy ciała, zrezygnowała ze stosowania olanzapiny, którą zamieniono na kwetiapinę. Okazało się, że kwetiapina w dawce 100 mg/dobę nie wywołuje żadnego efektu przeciwbólowego, dlatego pacjentka zdecydowała się ponownie przyjmować olanzapinę i ponownie nastąpiło szybkie, niemal całkowite ustąpienie dolegliwości. Nie jest jednak jasne, w jakim zakresie odmienność profilu farmakologicznego olanzapiny od kwetiapiny leży u podstaw tych różnic w działaniu przeciwbólowym.

Olanzapina wpływa na receptor muskarynowy M1, co jest dość częstą przyczyną wywoływania działań niepożądanych o typie antycholinergicznym, m.in. suchość w jamie ustnej. Pomimo tych działań, które potencjalnie mogłyby nasilać objawy BMS, olanzapina przynosi tu znaczącą i szybką poprawę. Wskazuje to z jednej strony na szczególny patomechanizm leżący u podłoża BMS, a z drugiej – na wyjątkowe właściwości lecznicze olanzapiny w tej chorobie.

PIŚMIENICTWO

- Femiano F, Gombos F, Scully C, Busciolano M, De Luca P. Burning mouth syndrome (BMS): controlled open trial of the efficacy of alpha-lipoic acid (thioctic acid) on symptomatology. *Oral Dis.* 2000; 6: 274–277.
- Forsell H, Jääskeläinen S, Tenovuo O, Hinkka S. Sensory dysfunction in burning mouth syndrome. *Pain.* 2002; 99: 41–47.
- Friedman DI. Topiramate-induced burning mouth syndrome. *Headache.* 2010; 50: 1383–1385.
- Ghelardini C, Galeotti N, Bartolini A. No development of tolerance to analgesia by repeated administration of H1 antagonists. *Life Sci.* 1998; 63: 317–322.
- Gick CL, Mirowski GW, Kennedy JS, Bymaster FP. Treatment of glossodynia with olanzapine. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51: 463–465.
- Greteau-Richard C, Woda A, Navez ML, Attal N, Bouhassira D, Gagnieu MC, Lalloué JF, Picard P, Pionchon P, Tubert S. Topical clonazepam in stomatodynia: a randomised placebo-controlled study. *Pain.* 2004; 108: 51–57.
- Grushka M, Epstein J, Mott A. An open-label, dose escalation pilot study of the effect of clonazepam in burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998; 86: 557–561.
- Hagelberg N, Forsell H, Rinne JO, Scheinin H, Taiminen T, Aalto S, Luutonen S, Nägren K, Jääskeläinen S. Striatal dopamine D1 and D2 receptors in burning mouth syndrome. *Pain.* 2003; 101: 149–154.
- Heckmann SM, Heckmann JG, Ungethüm A, Hujoel P, Hummel T. 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: 6–7.
- Huang W, Rothe MJ, Grant-Kels JM. The burning mouth syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 34: 91–98.
- Humphris GM, Longman LP, Field EA. Cognitive-behavioural therapy for idiopathic burning mouth syndrome: a report of two cases. *Br Dent J.* 1996; 181: 204–208.
- Kato Y, Sato T, Katagiri A, Umezaki Y, Takenoshita M, Yoshikawa T, Sato Y, Toyofuku A. Milnacipran dose-effect study in patients with burning mouth syndrome. *Clin Neuropharmacol.* 2011; 34: 166–169.
- Kiser RS, Cohen HM, Freedendfeld RN, Jewell C, Fuchs PN. Olanzapine for the treatment of fibromyalgia symptoms. *J Pain Symptom Manage.* 2001; 22: 704–708.
- Lauria G, Majorana A, Borgna M, Lombardi R, Penza P, Padovani A, Sapelli P. Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. *Pain.* 2005; 115: 332–337.
- Leza JC, Lizasoain I, Lorenzo P. H1- and H2-histamine receptor blockers and opiate analgesia in mice. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1990; 12: 671–678.
- Maina G, Vitalucci A, Gandolfo S, Bogetto F. Comparative efficacy of SSRIs and amisulpride in burning mouth syndrome: a single-blind study. *J Clin Psychiatry.* 2002; 63: 38–43.
- Mignogna MD, Adamo D, Schiavone V, Ravel MG, Fortuna G. Burning mouth syndrome responsive to duloxetine: a case report. *Pain Med.* 2011; 12: 466–469.
- Miller I, Kurnatowska A. Stomatodynia w świetle piśmiennictwa. *Cza. Stomat.* 2003; 56: 30–35.
- Pekiner FN, Gumru B, Ozbayrak S. Efficacy of moclobemide in burning mouth syndrome: a nonrandomized, open-label study. *J Orofac Pain.* 2008; 22: 146–152.
- Petruzzi M, Lauritano D, De Benedittis M, Baldoni M, Serpico R. Systemic capsaicin for burning mouth syndrome: short-term results of a pilot study. *J Oral Pathol Med.* 2004; 33: 111–114.
- Rodriguez-Cerdeira C, Sanchez-Blanco E. Treatment of burning mouth syndrome with amisulpride. *J Clin Med Res.* 2012; 4: 167–171.
- Scala A, Checchi L, Montevicchi M, Marini I, Giamberardino MA. Update on burning mouth syndrome: overview and patient management. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003; 14: 275–291.
- Schoemaker H, Claustre Y, Fage D, Rouquier L, Chergui K, Curet O i wsp. Neurochemical characteristics of amisulpride, an atypical dopamine D2/D3 receptor antagonist with both presynaptic and limbic selectivity. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997; 280: 83–97.
- Semenchuk MR, Sherman S, Davis B. Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. *Neurology.* 2001; 57: 1583–1588.
- Siniscalchi A, Gallelli L, Marigliano NM, Orlando P, De Sarro G. Use of topiramate for glossodynia. *Pain Med.* 2007; 8: 531–534.
- Stuginski-Barbosa J, Rodrigues GG, Bigal ME, Speciali JG. Burning mouth syndrome responsive to pramipexol. *J Headache Pain.* 2008; 9: 43–45.
- Suda S, Takagai S, Inoshima-Takahashi K, Sugihara G, Mori N, Takei N. Electroconvulsive therapy for burning mouth syndrome. *Acta Psychiatr Scand.* 2008; 118: 503–504.

28. Tammiala-Salonen T, Forssell H. Trazodone in burning mouth pain: a placebo-controlled, double-blind study. *J Orofac Pain.* 1999; 13: 83–88.
29. Ueda N, Kodama Y, Hori H, Umene W, Sugita A, Nakano H, Yoshimura R, Nakamura J. Two cases of burning mouth syndrome treated with olanzapine. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2008; 62: 359–361.
30. Wood PB, Patterson JC 2nd, Sunderland JJ, Tainter KH, Glabus MF, Lilien DL. Reduced presynaptic dopamine activity in fibromyalgia syndrome demonstrated with positron emission tomography: a pilot study. *J Pain.* 2007; 8: 51–58.

Adres do korespondencji:
Lek. Ewa Ferensztajn
Klinika Psychiatrii Dorosłych
Uniwersytet Medyczny
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań
tel.: +48 61 847 50 87; faks: +48 61 848 03 92
e-mail: ferensztajnewa@gmail.com
