



**UNIVERSIDAD DE TALCA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA**

**SÍNDROME DE BOCA URENTE,  
¿CUÁLES SON SUS FUNDAMENTOS BIOLÓGICOS?  
REVISIÓN NARRATIVA.**

*Burning Mouth Syndrome, what are its biological basis? Narrative Review.*

Memoria presentada a la Escuela de Odontología de la Universidad de Talca como parte de los requisitos científicos exigidos para la obtención del título de Cirujano Dentista.

**ESTUDIANTE: ESTEBAN VILLEGAS CHÁVEZ.**

**PROFESOR GUÍA: DR. BERNARDO VENEGAS ROJAS.**

**DRA. BERNADITA FUENTES PALMA.**

**PROFESOR INFORMANTE: DR. MARCELO SANCHEZ ASTORGA.**

**TALCA - CHILE**

**2020**

## CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2021

## INFORMACIONES CIENTÍFICAS DEL PROFESOR GUÍA

<b>Nombre</b>
BERNARDO VENEGAS ROJAS
<b>ORCID</b>
<a href="https://orcid.org/0000-0001-9367-3850">https://orcid.org/0000-0001-9367-3850</a>
<b>Google Scholar</b>
<a href="https://scholar.google.com/citations?user=MbMfkjwAAAAJ&amp;hl=es">https://scholar.google.com/citations?user=MbMfkjwAAAAJ&amp;hl=es</a>
<b>Correo electrónico</b>
bvenegas@utalca.cl
<b>Nombre</b>
BERNARDITA FUENTES PALMA
<b>ORCID</b>
<a href="https://orcid.org/0000-0001-7956-2249">https://orcid.org/0000-0001-7956-2249</a>
<b>Google Scholar</b>
<a href="https://scholar.google.com/citations?user=iZHhhYwAAAAJ&amp;hl=es">https://scholar.google.com/citations?user=iZHhhYwAAAAJ&amp;hl=es</a>
<b>Correo electrónico</b>
bfuentes@utalca.cl

## **DEDICATORIA**

*“Toda buena dádiva y todo don perfecto desciende de lo alto, del Padre de las luces,  
en el cual no hay mudanza, ni sombra de variación.”*

Dedicado a todas esas personas que fueron parte de este largo proceso, mi madre, hermana y hermano, así también a toda mi familia por su contención emocional y apoyo constante, mis amigos por su compañía en esas largas jornadas de clínica, estudio y momentos de distracción, a todas esas personas que en el anonimato estuvieron presente en sus oraciones o con buenos deseos y también dedicado especialmente a todos esos seres queridos que fueron parte de mi vida, ya no están de manera física pero su recuerdo permanece inalterable.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecimiento a mis docentes de la Universidad de Talca, por la formación en pregrado que en parte se ve reflejada en este manuscrito, a la unidad de Patología Oral, en especial al Dr. Bernardo Venegas por su tiempo, dedicación y paciencia en poder llevar a cabo esta revisión narrativa de manera telemática. Son tiempos complejos, inciertos por todo el contexto de pandemia, sin embargo, se pudo construir esta investigación, esperando ser una contribución en el saber, la ciencia y ser el inicio para mayores avances del Síndrome de Boca Urente.

## ÍNDICE

1. RESUMEN.....	1
1.1. Palabras clave.....	1
2. ABSTRACT .....	2
2.1. Keywords.....	2
3. INTRODUCCIÓN.....	3
4. SISTEMAS PARTICIPANTES EN LA FISIOPATOLOGÍA DEL SBU.....	5
5. MECANISMOS MOLECULARES INVOLUCRADOS EN LA PATOGENIA DEL SBU.....	8
5.1. Mediadores inflamatorios.....	8
5.2. Factores Hormonales: Neuroesteroides.....	9
5.3. Vía de Señalización de Neutrofinas.....	10
6. POLIMORFISMOS INVOLUCRADOS EN EL ORIGEN DEL SBU.....	12
7. MANIFESTACIONES CELULARES Y TISULARES ASOCIADAS AL SBU.....	13
8. DISCUSIÓN.....	14
9. REFERENCIAS.....	18

## **1. RESUMEN.**

El Síndrome de Boca Urente (SBU) es una entidad patológica definida como una condición crónica caracterizada por una sensación de ardor desagradable mantenida por más de dos horas, localizada en la mucosa oral, no asociada a lesiones evidentes al examen clínico. Actualmente, dos terminologías son utilizadas para referirse al SBU primario, en base a su comportamiento en el sistema nervioso: SBU central y SBU periférico. Existe controversia en relación a su etiología, la cual es desconocida, por lo que la determinación y definición del plan de tratamiento es incierto, lo que lleva a frustración de los pacientes y del personal de salud, al no visualizar, en algunas oportunidades, resultados favorables con la aplicación de los diferentes protocolos utilizados. En esta revisión de tipo narrativa se han identificado los fundamentos biológicos del SBU, con la finalidad de entender su etiopatogenia, y orientarla, así, a una mejor posibilidad de tratamiento. La Menopausia, ansiedad crónica o estrés postraumático facilitan una disfunción en el sistema endocrino, nervioso e inmunológico, en cuyos procesos observamos mecanismos moleculares asociado a una inflamación subclínica mediada por citoquinas, una disminución de esteroides neuroprotectores (Dehidroepiandrosterona) y un aumento en la expresión de la vía de señalización de neutrofinas (Artemina, y receptor p75NTR). También hay evidencia de un posible polimorfismo asociado a SBU (receptor de dopamina D2 C957T) y existencia de un potencial daño tisular a nivel histológico asociado a la activación de receptores específicos (P2X3, TRPV1), que da origen a una neuropatía de fibras pequeñas.

### **1.1. Palabras clave.**

Síndrome de boca urente, Fisiopatología, Mecanismos moleculares, Neuroesteroides, Neuropatía de fibras pequeñas.

## **2. ABSTRACT**

Burning Mouth Syndrome (BMS) is a pathological entity defined as a chronic condition characterized by an unpleasant burning sensation maintained for more than two hours, located in the oral mucosa, not associated with obvious lesions on clinical examination. Currently, two terminologies are used to refer to the primary SBU, based on its behavior in the nervous system: central SBU and peripheral SBU. There is controversy in relation to its etiology, which is unknown, so the determination and definition of the treatment plan is uncertain, which leads to frustration of patients and health personnel, by not visualizing, on some occasions, results favorable with the application of the different protocols used. In this narrative-type review, the biological basis of BMS have been identified, in order to understand its etiopathogenesis, and thus guide it to a better treatment possibility. Menopause, chronic anxiety or post-traumatic stress facilitates a dysfunction in the endocrine, nervous and immune systems, in whose processes we observe molecular mechanisms associated with a subclinical inflammation mediated by cytokines, a decrease in neuroprotective steroids (Dehydroepiandrosterone) and an increase in the expression of the neutrophin signaling pathway (Artemin, and p75NTR receptor). There is also evidence of a possible polymorphism associated with SBU (dopamine D2 C957T receptor) and the existence of potential tissue damage at the histological level associated with the activation of specific receptors (P2X3, TRPV1), which gives rise to a small fiber neuropathy.

### **2.1. Keywords.**

Burning Mouth Syndrome, Pathophysiology, Molecular Mechanisms, Neurosteroids, Small Fiber Neuropathy



### 3. INTRODUCCIÓN

El Síndrome de boca urente (SBU) es definido por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor, como una *condición crónica que se caracteriza por una sensación de ardor en la mucosa oral* (1), siendo descrito por la Sociedad Internacional de Cefaleas como una *sensación de ardor o disestesia (sensación desagradable) que se mantiene por más de 2 horas, superando en tiempo los tres meses, no observándose lesiones evidentes al examen clínico* (2).

La literatura plantea dos terminologías para referirse al SBU (3): El SBU Primario, cuya explicación radica en una condición idiopática, en el que no se puede determinar una causa local o sistémica y el SBU Secundario, que tiene una causa orgánica, local dentro de la cavidad oral (4), o sistémica (5). Otra terminología se refiere al presunto origen neuropático del síndrome, dividiéndose en SBU central, asociado a un tono bajo de dopamina central y a un componente psiquiátrico evidenciado por una menor cantidad de dopamina estriatal (6), y SBU periférico; relacionado con neuropatías subclínicas y daño orgánico de fibras sensitivas, acompañado de un umbral de dolor más bajo en neuropatías de fibras pequeñas de la mucosa oral (7) .

El ardor se describe principalmente en la lengua y en la mayoría de los casos, se presenta de forma bilateral y simétrica (6). Se localiza, comúnmente, en los dos tercios anteriores (8), paladar anterior, encías, labio inferior y faringe (7); asimismo se ha descrito que puede involucrar toda la mucosa oral. Otros signos característicos son: xerostomía (sensación subjetiva de sequedad en la boca) ya que el flujo salival resulta normal a la evaluación clínica, disgeusia (cambio en la percepción somatosensorial), sabor amargo y percepción de aspereza o arenosidad (9). El ardor intraoral se asocia a disminución en la calidad de vida y de sueño, existiendo una relación importante con este último aspecto, ya que los trastornos del sueño aumentan la posibilidad de riesgo para desarrollar la enfermedad. El estrés, la fatiga o actividades diarias, como el hablar, pueden incrementar la sensación de ardor (8).

La prevalencia del SBU es desconocida (1), debido a que los estudios realizados han proporcionado datos contradictorios (10), probablemente asociado a la falta de criterios estrictos de diagnóstico (11). Según estimaciones, éste afecta entre un 1% a un 3,7% de la población total (6), con una prevalencia mayor en mujeres, asociado a un estado postmenopáusico, con una relación de 7:1 (9).

Los fundamentos biológicos del Síndrome de Boca Urente se refieren a posibles eventos o mecanismos moleculares y celulares identificables que pueden ocurrir en presencia de esta enfermedad y que en conjunto podrían ser de utilidad para explicar la etiología, aún desconocida. Algunos autores lo atribuyen a una causa psicógena; sin embargo, otros la reconocen con una etiología multifactorial (4), en la que se suman factores locales y sistémicos (12), surgiendo la interrogante si en realidad existen o no, fundamentos biológicos que pudiesen explicar la sintomatología clínica de este síndrome.

Existe un manejo incierto del SBU por parte del personal de salud, sea éste de estirpe médico u odontológico, dado que se carece de resultados estandarizados tanto en definiciones como en criterios de selección de casos (11), términos diagnósticos y terapéuticos (13), lo que conlleva a una frustración tanto de pacientes como al equipo de salud.

Este estudio, es una revisión narrativa, su objetivo es describir los fundamentos biológicos que expliquen la sintomatología clínica del Síndrome de Boca Urente, con el propósito de aportar antecedentes utilidad para que en un futuro cercano se realice un mejor enfoque al momento de realizar el proceso diagnóstico y plantear un tratamiento del SBU.

Se confirma la existencia de fundamentos biológicos en el SBU. Existe una disfunción en el sistema endocrino, nervioso e inmunológico, en cuyos procesos observamos mecanismos moleculares asociados a una inflamación subclínica mediada por citoquinas, una disminución de esteroides neuroprotectores y un aumento en la expresión de la vía de señalización de neutrofinas, existiendo evidencia de un posible polimorfismo asociado a un potencial daño tisular a nivel histológico relacionado con la activación de receptores específicos que darían origen a una neuropatía de fibras pequeñas por un daño orgánico en fibras A $\delta$  y C generándose una desinhibición de estas últimas. Todos estos procesos se relacionarían con la sintomatología clínica característica del síndrome.

#### 4. SISTEMAS PARTICIPANTES EN LA FISIOPATOLOGÍA DEL SBU.

Los sistemas participantes en la fisiopatología del SBU descritos en la literatura, corresponden al sistema endocrino, nervioso e inmune. Se dice que al sumar estados menopaúsicos en conjunto con una alta prevalencia de ansiedad y trastornos depresivos se induce una alteración de la producción de esteroides suprarrenales, lo que se traduce en un aumento de la cantidad de cortisol basal en el SBU (7, 14). Dado que el inicio de los síntomas es de origen espontáneo y experimenta un aumento gradual de intensidad al avanzar desde la mañana al anochecer (8), algunos autores sugieren que existe una asociación entre el SBU, la alteración del cortisol y una disfunción del ritmo circadiano (15). Otros estudios han reportado un nivel significativamente más bajo de adrenalina plasmática en pacientes con la patología, en relación a los controles (16). Además, se reporta una disminución de los niveles salivales (17) y séricos de la Dehidroepiandrosterona (DHEA) (18), la cual por ser precursor de testosterona y estradiol, disminuye significativamente los niveles de estas hormonas en pacientes con SBU, lo que se asocia a una disfunción del eje Hipotálamo-Pituitario-Adrenal (HPA) (15). Se describen oscilaciones que no son normales en el eje HPA, el cual es el encargado de controlar la secreción de hormonas suprarrenales, en las que destaca el cortisol, neuroesteroides como DHEA (15) y Alopregnanolona (ALLO). Varios esteroides gonadales y suprarrenales, que actúan como hormonas circulantes, es posible que sean sintetizados localmente por el cerebro o en tejidos periféricos como piel y mucosa. Algunas neuronas y células gliales en el sistema nervioso central, y células de Schwann en el sistema nervioso periférico, participarían en la síntesis local de estas hormonas, las cuales en conjunto se encargan de la producción de ALLO y DHEA (7).

El papel somatosensorial en la fisiopatología del SBU y el dolor neuropático consiste en que existe un daño en las fibras aferentes  $A\delta$  gustativas que viajan a través de una rama del nervio facial, el nervio cuerda del tímpano, el cual provee información sensorial a los dos tercios anteriores de la lengua ocasionándose de esta manera una sensación urente (7). Con respecto a la participación del sistema nervioso, la literatura afirma que existen dos subgrupos principales de SBU, periférico y central. Estas condiciones son subclínicas debido a que no presentan signos clínicos que sean evidentes de neuropatía, es por esto que sólo pueden clasificarse e identificarse mediante investigaciones neuropatológicas, neurofisiológicas y

psicofísicas (6). La Neuropatía de fibras pequeñas es parte de un subtipo de neuropatía periférica que implica un daño en las fibras mielínicas A $\delta$ , las cuales transmiten estímulos fríos y dolor rápido. Las fibras C que son amielínicas, se caracterizan por sensaciones a estímulos calientes, dolor lento y sensaciones de ardor (19). Los terminales nociceptivos de fibras C inervan las papilas fungiformes de la lengua (20), lo cual puede explicar la sensación de ardor preferencialmente lingual presente en estos pacientes. Los aferentes térmicos A $\delta$ , parecen ser más afectados que las fibras C lo que indica que existe un desequilibrio dentro de la fibra pequeña en la entrada al sistema nervioso central. Las fibras A $\delta$  ejercen una inhibición tónica en la señalización de los nociceptores polimodales C en condiciones de normalidad; sin embargo, al producirse un daño más severo en el sistema de fibras A $\delta$  con una relativa preservación de la función de la fibra C, podrían conducir a un ardor continuo por desinhibición del sistema de fibras en SBU similar al dolor central (6).

A partir de una evaluación psicofísica de los umbrales gustativos y eléctricos, se pueden determinar a través de estímulos, las deficiencias de sabor o alguna alteración en diferentes zonas afectadas (7). La electrogustometría ha revelado que existe una elevación en los umbrales de sabor y hormigueo en la mucosa lingual en pacientes con SBU, lo que indica que existe una hipofunción de las fibras A $\delta$  del nervio cuerda del tímpano, mediadoras de la sensación del gusto (21). Este aumento, además se encuentra correlacionado con la duración de la enfermedad, por lo que se sugiere que corresponde a una neuropatía progresiva (22). Además, al realizar un bloqueo del nervio lingual, se logra el alivio transitorio en algunos de los pacientes con SBU, evidenciándose en la otra parte de los pacientes, la permanencia del mismo grado de dolor o un empeoramiento de éste, lo que podría indicar un componente Central (23). Al evaluar SBU Periférico y Central, no hay diagnósticos de exclusión entre sí, ya que, al existir una superposición entre ambos, a veces es complejo determinar un origen certero (6).

La función de la fibra pequeña puede ser evaluada con pruebas sensoriales cuantitativas psicofísicas (QST) (20). Esta última cuenta con modalidades térmicas y nociceptivas para la evaluación de umbrales de dolor (7). Al realizar la evaluación en los pacientes con SBU se muestra una hipoestesia en QST térmico, es decir una disminución patológica de la sensibilidad, especialmente para enfriamiento y calentamiento inofensivos (6), es decir,

umbrales de dolor disminuidos (15). Hay controversia sobre este punto, otros autores dicen que existen áreas anormales en el cerebro, que están asociadas con la modulación del dolor, por lo que existiría una reducción de la tolerancia al dolor y no una reducción del umbral del dolor (12).

Para estudiar el comportamiento del Síndrome de Boca Urente Central, se realizaron estudios en Tomografía Computarizada por Emisión de Positrones (PET/TC) con el propósito de poder identificar la disfunción potencial del sistema de dopamina estriatal (24). Estudios en PEC/TC mostraron una disminución de la dopamina endógena en el Putámen (25), el cual está localizado subcorticalmente en el cerebro formando parte de los ganglios basales (26), por lo tanto, se deduce que existe poca eficacia en el control inhibitorio del dolor en el cerebro a través del sistema dopaminérgico, lo cual podría predisponer a los pacientes a un dolor neuropático crónico (7). Además, se ha demostrado en estudios experimentales que, tanto las lesiones en la vía nigroestriatal como la disminución de la dopamina inducen alodinia trigeminal (27).

La respuesta celular del sistema inmune es suprimida de manera específica y significativa en pacientes con SBU. Algunos estudios realizan una comparación entre pacientes con diagnóstico de SBU y controles sanos, en términos de evaluar la relación CD4/CD8 mediante estudio de niveles plasmáticos de células T Helper CD4 y células T Citotóxicas CD8, observándose un bajo recuento de CD8 en comparación a CD4. Por esta razón, esta relación, considerada un índice de regulación inmune, fue significativa en pacientes con diagnóstico de la patología en cuestión (16).

## **5. MECANISMOS MOLECULARES INVOLUCRADOS EN LA PATOGENIA DEL SBU.**

Se han reportado mecanismos moleculares presentes en la modulación de receptores de membrana que dan origen al ardor oral del SBU como la presencia de citoquinas, disminución de neuroesteroide y aumento de la expresión de componentes de la señalización de la vía de las neutrofinas.

### **5.1. Mediadores inflamatorios**

Las citoquinas son proteínas secretadas por las células inmune, las cuales son responsables de la regulación del huésped ante respuestas a infección, inflamación, trauma y modulación inmune (28). La literatura reporta asociación de varias citoquinas que participan en SBU, como por ejemplo, la IL-18, citoquina proinflamatoria que actúa como mediador en fluidos corporales y es considerada como un factor que acelera la respuesta inmune a través del reclutamiento de neutrófilos y macrófagos, actuando sobre otras citoquinas como la IL-8 y TNF- $\alpha$  (29). La IL-8 tiene un rol clave en la activación y reclutamiento de células inmune durante la respuesta inflamatoria, tales como monocitos, células natural killer, neutrófilos y linfocitos T (30). Por su parte la IL-6 es una citoquina que juega un papel clave en la modulación del dolor crónico asociado a estrés y trastornos depresivos, induciendo también hiperalgesia en presencia de niveles locales elevados (31). La IL-2 estimula la secreción de citoquinas proinflamatorias tales como TNF- $\alpha$ , la cual induce a una infiltración y activación de células inmunes como macrófagos, mastocitos y linfocitos T, lo que se asocia a una inflamación constante y crónica (28). Específicamente en la patogenia del SBU existe una elevación en los niveles de citoquinas proinflamatorias en saliva, como la IL-18 (29), IL2, IL-6 y TNF- $\alpha$  (18) y una disminución de IL-10, la cual pertenece al grupo de citoquinas antiinflamatorias (12). Al realizar la comparación con pacientes control, los niveles plasmáticos de la interleuquina proinflamatoria IL-8 se encuentran elevados en pacientes con SBU; sin embargo, al evaluar el metabolito a nivel salival no se encuentra significativamente alterado, lo que sugiere que podría existir una inflamación sistémica además de una

inflamación oral localizada. También se describe una correlación de esta interleuquina con la sintomatología dolorosa y depresión en pacientes con SBU (30). En una reciente revisión sistemática que evaluó el papel de los niveles de citoquinas en el SBU, se observó que la inflamación subclínica juega un papel fundamental en la patogénesis de esta enfermedad; sin embargo, con la evidencia científica disponible aun no es posible tener la certeza de la regulación positiva o negativa de citoquinas específicas (28).

## **5.2. Factores Hormonales: Neuroesteroides.**

Se describe que en la menopausia hay una disminución súbita de esteroides gonadales y suprarrenales, lo que induciría cambios atróficos en las fibras pequeñas de la capa epitelial de la mucosa oral (7). Los neuroesteroides, tales como DHEA y ALLO están involucrados en la modulación de la neurodegeneración y neuroinflamación, actuando en favor de la supervivencia neuronal o deteniendo la respuesta inflamatoria de microglías y astrocitos, conduciendo a dolor neuropático (32). Los receptores de hormonas esteroidales se expresan en estructuras neurales, permitiendo controlar, el desarrollo, crecimiento, maduración, diferenciación y plasticidad del SNC y SNP (33). Los neuroesteroides están encargados de la modulación paracrina o autocrina de diversos receptores de membrana, entre los que se incluyen los y receptores de ácido gamma-aminobutírico A (GABA A) y Purigénicos P2X3 (34)

Según algunos estudios, la desregulación de esteroides neuroprotectores en pacientes con SBU está asociada a trastornos psicológicos de angustia y en la disminución de serotonina, dado que los estrógenos y progesterona se encargan de la regulación de los efectos ansiolíticos endógenos tanto de Alopregnanolona (ALLO) como de serotonina. En este contexto, metabolitos de progesterona se encargan de la modulación de receptores GABA A y ALLO tiene un efecto en la configuración de estos receptores (12). La interacción de neuroesteroides con el receptor de membrana de GABA A modifican la conductancia del cloruro a nivel SNC, a través de los sitios de unión a neuroesteroides localizados en los dominios transmembrana del receptor (34). En el trastorno de estrés postraumático existen una disminución de neuroesteroides y cambios en la configuración del receptor GABA A, en

donde las expresiones de las subunidades  $\alpha 4$ ,  $\alpha 5$  y  $\delta$  aumentan significativamente mientras que se produce una disminución llamativa de las subunidad  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$ . Existe, además, una alta sensibilidad a los neuroprotectores en las subunidades  $\alpha 4$ ,  $\alpha 5$  y  $\delta$  pero una baja sensibilidad a benzodiazepinas por parte de la subunidades  $\alpha 4$  y  $\alpha 5$  (35), lo que podría explicar la menor eficacia de estos fármacos en algunas oportunidades.

Los receptores Purigénicos P2X3 son parte de la familia de canales iónicos activados por ligando conocidos como receptores P2X, cuya activación es posible mediante ATP. Según estudios en biopsias de pacientes con SBU utilizando técnicas inmunoreactivas, es posible encontrar un aumento de P2X3 en fibras nerviosas (36), principalmente, del nervio cuerda del tímpano que conducen información del gusto. Por lo que la denervación de fibras nerviosas de la cuerda del tímpano, las cuales inervan papilas fungiformes, podría conducir a una inervación del trigémino alternativa, que ocasionaría una disgeusia y dolor al ingerir alimentos calientes (12).

### **5.3. Vía de Señalización de Neutrofinas.**

La modulación de los efectos de los neuroesteroides (12), así también, la supervivencia, desarrollo y función neuronal, tanto en sistema nervioso central como periférico es controlada en parte por la vía de señalización de neutrofinas, específica para la sensación de dolor y apoptosis neuronal por lo que podría tener un papel relevante en el SBU. Otros estudios han revelado la relación entre receptores de la familia de las neutrofinas y el SBU, específicamente el receptor p75 de neutrofina (p75NTR) y el Factor Neurotrófico derivado de la Glía (GDNF) en el receptor alfa-3 de la familia GDNF, también conocido como receptor de artemina. Los axones somatosensoriales linguales terminan en las papilas filiformes y presuntamente expresan el receptor p75NTR (37). En un estudio de proteómica, se sugiere que un aumento significativo en la actividad del receptor p75NTR participa en la mediación de la apoptosis neuronal y se le atribuye responsabilidad en la reducción de la densidad de fibra nerviosa subpapilar en la mucosa oral, lo cual puede estar involucrado en el SBU (38).

Otros estudios han observado que los niveles ARNm de Artemina (Artn) están elevados significativamente en muestras epiteliales de lengua de pacientes con SBU (39).



Artn cumple la función de ser ligando para el GDNF, el cual regula el desarrollo del sistema nervioso a través de nociceptores de neuronas sensoriales primarias (39). También Artn se encarga de la expresión del Receptor de Potencia Transitorio subfamilia Vanilloide miembro 1 (TRPV1) (40). En biopsias de mucosa lingual, mediante tinciones inmunohistoquímicas se ha observado un aumento de la expresión de Factor de Crecimiento Nervioso (FCN) y TRPV1 (41). Los canales TRPV1 están localizados principalmente en terminales nociceptivos de fibras A $\delta$  y C en el SNP (1), en este caso, específicamente, en el nervio lingual en su capa subepitelial (12) y, centralmente se encuentran en la raíz dorsal y ganglio del trigémino (1). El FCN se encarga de la regulación de TRPV1, el cual es un receptor de calor sobre los 43°C, además se activa mediante la acidificación del medio extracelular, lípidos y también con irritantes químicos como capsaicina (39). Se ha observado que existe una correlación entre el dolor basal en los pacientes con SBU y el aumento de los niveles de FCN y TRPV1 que podría contribuir la hiperalgesia (42).

## **6. POLIMORFISMOS INVOLUCRADOS EN EL ORIGEN DEL SBU.**

La investigación biomédica en genómica se orienta a la comprensión de la importancia funcional de las variaciones del genoma y su asociación con diversas enfermedades humanas, es por eso que el estudio en polimorfismos, permiten observar cambio en nucleótidos (43).

El polimorfismo en el gen para el receptor de dopamina D2 C957T, se encuentra sobreexpresado en pacientes con dolor neuropático, lo cual tiene efectos sobre los receptores D2 estriatales que ocasionan una disminución en la concentración de la dopamina endógena en pacientes con SBU (44). Otro estudio revela que el genotipo D2 C957T influye en la percepción y experiencia del dolor clínico en pacientes con SBU (45). Según una reciente revisión sistemática, aún no hay evidencia que sugiera que el polimorfismo +3954 IL1 $\beta$  pueda ser considerado como factor de riesgo para el SBU (46). También en otros estudios se evaluó el gen transportador de serotonina (5-HTTLPR) (47), posibles polimorfismos en IL-6 (18) y el gen para mucina (MUC7), sin embargo, no se halló asociación significativa con la patogenia del SBU (48).

## **7. MANIFESTACIONES CELULARES Y TISULARES ASOCIADAS AL SBU.**

Según estudios en biopsias de lengua en pacientes con SBU se evidenció que no existe una disminución significativa en la densidad de las papilas fungiformes (49). A partir de un estudio histológico a través de inmunofluorescencia de biomarcadores de adhesión intercelular de queratinocitos, se observó que existe una preservación de la arquitectura tridimensional; sin embargo, en los queratinocitos de pacientes con SBU el marcador para queratina 16 (K16), el cual indica activación de queratinocitos posterior a lesión epitelial, se marca de manera homogénea e intensa en el estrato espinoso inferior y medio, experimentando una disminución en los estratos más superficiales al compararlos con pacientes controles (50).

Se ha observado en estudios inmunohistoquímicos una disminución significativa de los neurofilamentos dentro de las fibras nerviosas intraepiteliales y subepiteliales en pacientes con SBU con respecto a controles (41). En otros estudios se observa que hay una disminución de fibras nerviosas no mielinizadas dentro del epitelio por medio de marcadores como PMP22, que marca la membrana de la célula de Schwann, y mediante un marcador llamado TuJ1 el cual visualiza citoesqueleto, se determinó que existe un trastorno axonal difuso en el citoplasma. Por lo tanto, se sugiere que el SBU es ocasionado por una axonopatía primaria en vez de una neuropatía, pero al existir una degeneración selectiva de fibras pequeñas sensoriales no es posible excluir este último término en su totalidad (51).

## 8. DISCUSIÓN.

Hemos identificado la existencia de fundamentos biológicos en el SBU. Hay evidencia de que la menopausia, en conjunto con la ansiedad crónica o estrés postraumático facilita una disfunción en el sistema endocrino, nervioso e inmunológico, en cuyos procesos observamos mecanismos moleculares asociados a una inflamación subclínica mediada por citoquinas, una disminución de esteroides neuroprotectores y un aumento en la expresión de componentes de la vía de señalización de neurofinas. También hay evidencia de un posible polimorfismo asociado a SBU y pruebas de la existencia de un potencial daño tisular a nivel histológico asociado a la activación de receptores específicos que dan origen a una neuropatía de fibras pequeñas (7).

En el sistema endocrino se observan cambios hormonales como el aumento de cortisol basal y la disminución de la adrenalina plasmática y neuroesteroides como el DHEA, evidenciándose una disfunción en el eje HPA, el cual tiene un papel central en la regulación de la respuesta al estrés neuroendocrino, así como también en el mantenimiento de la homeostasis del cuerpo. La relevancia del eje HPA implica una estrecha integración entre los sistemas inmunológico, nervioso y endocrino. La disfunción de este eje ha sido asociada con el dolor neuropático en SBU (52). La disminución de esteroides neuroprotectores ocasiona un aumento en la neurodegeneración, produciéndose un daño en fibras A $\delta$  las cuales son dependientes de neuroesteroides para su preservación, presentándose como consecuencia los episodios repetidos de ardor, característicos de este síndrome (6). Los procesos antes descritos, pueden asociarse con fenómenos clínicos tales como, la mayor frecuencia de SBU en pacientes mujeres postmenopáusicas con antecedentes de tipo depresivo o ansioso. A pesar de lo anterior los estudios en base a exámenes complementarios no reflejan alteraciones, lo cual podría explicarse a través del hecho de que los mecanismos implicados ocurren a niveles más sutiles.

Por otro lado, se ha reportado una neuropatía de fibras pequeñas en el Sistema Nervioso, evidenciándose a través de un daño en las fibras A $\delta$ , las cuales son más afectadas que las fibras C amielínicas. Ello podría explicar el ardor continuo asociado a la desinhibición de estas últimas, relacionándose a la sensación urente inespecífica que frecuentemente

refieren los pacientes. También existe un aumento de umbrales sensoriales y una probable disminución de los umbrales de dolor, lo que evidencia una hipofunción en las fibras pequeñas. Esto último puede asociarse a otro síntoma frecuentemente descrito por los pacientes, relativo a una disgeusia moderada a intensa y a una sensación de sabor metálico. El bajo umbral del dolor puede asociarse a la frecuente identificación por parte de los pacientes de estructuras normales de la cavidad oral que en presencia de este cuadro son percibidas como anormales, relacionándose probablemente con una hiperestesia. Además, en el SBU central destaca un bajo tono de dopamina estriatal y su baja actividad endógena está asociado a trastornos psiquiátricos (53), siendo vulnerables a episodios de dolor crónico y depresión, según lo ya mencionado anteriormente.

Con respecto al sistema inmune, al evaluar la relación CD4/CD8 hay una alteración de la regulación inmune mediada por citoquinas tales como: IL-2, IL-8, IL-18 y TNF- $\alpha$ , las cuales podrían actuar como neuromoduladores en el procesamiento de señales nociceptivas que ocasionan hiperalgesia y dolor neuropático. Además, estos mediadores se encargan de modular la proliferación glial, regeneración axonal y proinflamación (28). Esta relación con el sistema inmune puede relacionarse clínicamente con la frecuente presencia de este cuadro en pacientes con trastornos crónicos autoinmunes como la Artritis Reumatoidea.

Los neuroesteroides están involucrados en la formación de neurotransmisores relacionados con el dolor y con la modulación de la neuroinflamación, neurodegeneración y receptores de neurotransmisores (12). Estos fenómenos contribuyen a interpretar las manifestaciones clínicas mencionadas anteriormente. En el mismo sentido, se ha descrito una disminución de neuroesteroides como DHEA y ALLO involucrados en la modulación de receptores GABA A, inhibidores de SNC. Esto último produce como resultado clínico una disminución del efecto de las benzodiazepinas, lo que podría ser la razón de la ineficacia de este tratamiento en algunos pacientes con predominio del componente SNC en el SBU. Al respecto, un tratamiento reportado en la literatura consiste en la aplicación tópica mediante enjuagatorios de Clonazepam (54, 55), sin embargo, los resultados obtenidos en términos de reducción del dolor son controversiales. El receptor periférico GABA A, ha sido identificado en tejidos de animales experimentales (56), no reportándose en humanos, lo cual podría explicar los escasos efectos clínicos. También, la disminución de neuroesteroides se asocia a

un aumento en la expresión del receptor purigénico P2X3, el cual se encuentra ubicado principalmente en el nervio cuerda, del tímpano y es responsable de conducir información del gusto, lo que puede interpretarse, además, como un mecanismo relacionado con la sensación de sabor metálico descrita por los pacientes. El ardor bucal característico del síndrome puede también atribuirse a la presencia del receptor TRPV1 modulado por Artemina y FCN, el cual se encuentra ubicado principalmente en el nervio lingual, estructura anatómica que es mayoritariamente referida como blanco del dolor. Por otro lado, la vía de señalización de neurofinas se encarga de la modulación de neuroesteroides, así como también de apoptosis neuronal por medio del receptor p75NTR, lo cual podría contribuir a la disestesia característica de este síndrome.

La sintomatología de los pacientes con SBU puede estar modificada por cambios a nivel de receptores y fibras nerviosas periféricas. La literatura reporta la presencia de un polimorfismo en el receptor de dopamina D2 C957T, el cual ha sido asociado a la experiencia central de dolor en SBU. Este polimorfismo podría explicar en parte la percepción urente característica de este síndrome en pacientes con trastornos depresivos. Por otro lado, mediante estudios de inmunohistoquímica se reporta una activación de queratinocitos posterior a lesión epitelial, lo cual se podría relacionar con pérdida de fibras nerviosas a nivel epitelial y subepitelial no mielinizadas, asociadas además a un trastorno axonal difuso y un aumento de los receptores P2X3 y TRPV1, y de FCN. Estos cambios a nivel de receptores nerviosos, ya sea por presencia de polimorfismos o por daño epitelial, pueden asociarse a una percepción alterada a nivel del epitelio bucal.

La Psiconeuroendocrinoinmunología se ocupa del estudio e investigación de los mecanismos de interacción y comunicación entre el cerebro y los sistemas responsables del mantenimiento homeostático del organismo: los sistemas nervioso, inmunológico y neuroendocrino (57). Una de las formas de comunicación entre estas estructuras es la denominada vía Hipotálamo Pituitaria Adrenal, a través de la cual luego de una percepción de estímulos ambientales por parte del hipotálamo, la glándula hipófisis modifica la secreción de hormonas esteroidales, lo cual a su vez tendría como efecto la modulación de funciones celulares a nivel de sistema inmune. Esta interacción permitiría encontrar respuestas al ardor

característico mediante las posibles modulaciones en la expresión de receptores periféricos, incluyendo los receptores nerviosos mencionados anteriormente.

El conocimiento de los sistemas participantes, mecanismos moleculares, polimorfismos y daño tisular en SBU constituye una oportunidad para dar inicio a líneas investigativas que permitan profundizar la comprensión de la fisiopatología de este trastorno, así como también la definición de terapias más efectivas que las existentes actualmente, mejorando la calidad de vida de nuestros pacientes y poder dar una respuesta más temprana a la manifestación de este síndrome.

## 9. REFERENCIAS.

1. Feller L, Fourie J, Bouckaert M, Khammissa RAG. Burning Mouth Syndrome: Aetiopathogenesis and Principles of Management. 2017;2017:1926269. doi: 10.1155/2017/1926269.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202.
3. Scala A, Checchi L, Montevercchi M, Marini I, Giamberardino MA. Update on burning mouth syndrome: overview and patient management. Crit Rev Oral Biol Med. 2003;14(4):275-91. doi: 10.1177/154411130301400405.
4. Moghadam-Kia S, Fazel N. A diagnostic and therapeutic approach to primary burning mouth syndrome. Clin Dermatol. 2017;35(5):453-60. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.06.006.
5. Chiang CP, Wu YH, Wu YC, Chang JY, Wang YP, Sun A. Anemia, hematinic deficiencies, hyperhomocysteinemia, and serum gastric parietal cell antibody positivity in 884 patients with burning mouth syndrome. J Formos Med Assoc. 2020;119(4):813-20. doi: 10.1016/j.jfma.2019.10.013.
6. Jääskeläinen SK. Is burning mouth syndrome a neuropathic pain condition? Pain. 2018;159(3):610-3. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001090.
7. Jääskeläinen SK, Woda A. Burning mouth syndrome. Cephalalgia. 2017;37(7):627-47. doi: 10.1177/0333102417694883.
8. Nasri-Heir C, Zagury JG, Thomas D, Ananthan S. Burning mouth syndrome: Current concepts. J Indian Prosthodont Soc. 2015;15(4):300-7. doi: 10.4103/0972-4052.171823.



9. Cabras T, Manconi B, Castagnola M, Sanna MT, Arba M, Acharya S, et al. Proteomics of the acid-soluble fraction of whole and major gland saliva in burning mouth syndrome patients. *Arch Oral Biol.* 2019;98:148-55. doi: 10.1016/j.archoralbio.2018.11.020.
10. Rivera C, Jones-Herrera C, Vargas P, Venegas B, Droguett D. Oral diseases: a 14-year experience of a Chilean institution with a systematic review from eight countries. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017;22(3):e297-e306. doi: 10.4317/medoral.21665.
11. Ariyawardana A, Chmieliauskaite M, Farag AM. World Workshop on Oral Medicine VII: Burning mouth syndrome: A systematic review of disease definitions and diagnostic criteria utilized in randomized clinical trials. 2019;25 Suppl 1:141-56. doi: 10.1111/odi.13067.
12. Imamura Y, Shinozaki T, Okada-Ogawa A, Noma N, Shinoda M, Iwata K, et al. An updated review on pathophysiology and management of burning mouth syndrome with endocrinological, psychological and neuropathic perspectives. *J Oral Rehabil.* 2019;46(6):574-87. doi: 10.1111/joor.12795.
13. Freilich JE, Kuten-Shorrer M, Treister NS, Woo SB, Villa A. Burning mouth syndrome: a diagnostic challenge. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2020;129(2):120-4. doi: 10.1016/j.oooo.2019.09.015.
14. Nosratzahi T, Salimi S, Parvae A. Comparison of Salivary Cortisol and  $\alpha$ -amylase Levels and Psychological Profiles in Patients with Burning Mouth Syndrome. *Spec Care Dentist.* 2017;37(3):120-5. doi: 10.1111/scd.12214.
15. Ritchie A, Kramer JM. Recent Advances in the Etiology and Treatment of Burning Mouth Syndrome. *J Dent Res.* 2018;97(11):1193-9. doi: 10.1177/0022034518782462.

16. Koike K, Shinozaki T, Hara K, Noma N, Okada-Ogawa A, Asano M, et al. Immune and endocrine function in patients with burning mouth syndrome. *Clin J Pain.* 2014;30(2):168-73. doi: 10.1097/AJP.0b013e31828c4bf1.
17. Dias Fernandes CS, Salum FG, Bandeira D, Pawlowski J, Luz C, Cherubini K. Salivary dehydroepiandrosterone (DHEA) levels in patients with the complaint of burning mouth: a case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;108(4):537-43. doi: 10.1016/j.tripleo.2009.06.022.
18. das Neves de Araújo Lima E, Barbosa NG, Dos Santos AC, AraújoMouraLemos TM, de Souza CM, Trevilatto PC, et al. Comparative Analysis of Psychological, Hormonal, and Genetic Factors Between Burning Mouth Syndrome and Secondary Oral Burning. *Pain Med.* 2016;17(9):1602-11. doi: 10.1093/pm/pnv087.
19. Sène D. Small fiber neuropathy: Diagnosis, causes, and treatment. *Joint Bone Spine.* 2018;85(5):553-9. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.11.002.
20. Yilmaz Z, Egbuniwe O, Renton T. The Detection of Small-Fiber Neuropathies in Burning Mouth Syndrome and Iatrogenic Lingual Nerve Injuries: Use of Quantitative Sensory Testing. *J Oral Facial Pain Headache.* 2016;30(2):87-98. doi: 10.11607/ofph.1531.
21. Eliav E, Kamran B, Schaham R, Czerninski R, Gracely RH, Benoliel R. Evidence of chorda tympani dysfunction in patients with burning mouth syndrome. *J Am Dent Assoc.* 2007;138(5):628-33. doi: 10.14219/jada.archive.2007.0234.
22. Nasri-Heir C, Gomes J, Heir GM, Ananthan S, Benoliel R, Teich S, et al. The role of sensory input of the chorda tympani nerve and the number of fungiform papillae in burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;112(1):65-72. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.02.035.

23. Grémeau-Richard C, Dubray C, Aublet-Cuvelier B, Ughetto S, Woda A. Effect of lingual nerve block on burning mouth syndrome (stomatodynia): a randomized crossover trial. *Pain*. 2010;149(1):27-32. doi: 10.1016/j.pain.2009.11.016.
24. Jääskeläinen SK. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome. *Clin Neurophysiol*. 2012;123(1):71-7. doi: 10.1016/j.clinph.2011.07.054.
25. 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. doi: 10.1016/s0304-3959(02)00323-8.
26. Viñas-Guasch N, Wu YJ. The role of the putamen in language: a meta-analytic connectivity modeling study. *Brain Struct Funct*. 2017;222(9):3991-4004. doi: 10.1007/s00429-017-1450-y.
27. Dieb W, Ouachikh O, Durif F, Hafidi A. Lesion of the dopaminergic nigrostriatal pathway induces trigeminal dynamic mechanical allodynia. *Brain Behav*. 2014;4(3):368-80. doi: 10.1002/brb3.214.
28. Kishore J, Shaikh F, Mirza S, Raffat MA, Ikram S, Akram Z. Cytokine levels and their role in the etiopathogenesis of Burning Mouth Syndrome: A systematic review. 2019;39(12):1586-94. doi: 10.1177/0333102419854052.
29. Ji EH, Diep C, Liu T, Li H, Merrill R, Messadi D, et al. Potential protein biomarkers for burning mouth syndrome discovered by quantitative proteomics. *Mol Pain*. 2017;13:1744806916686796. doi: 10.1177/1744806916686796.
30. Barry A, O'Halloran KD, McKenna JP, McCreary C, Downer EJ. Plasma IL-8 signature correlates with pain and depressive symptomatology in patients with burning mouth syndrome: Results from a pilot study. 2018;47(2):158-65. doi: 10.1111/jop.12666.

31. de Souza FT, Kummer A, Silva ML, Amaral TM, Abdo EN, Abreu MH, et al. The association of openness personality trait with stress-related salivary biomarkers in burning mouth syndrome. *Neuroimmunomodulation*. 2015;22(4):250-5. doi: 10.1159/000367714.
32. Yilmaz C, Karali K, Fodelianaki G, Gravanis A, Chavakis T, Charalampopoulos I, et al. Neurosteroids as regulators of neuroinflammation. *Front Neuroendocrinol*. 2019;55:100788. doi: 10.1016/j.yfrne.2019.100788.
33. Balthazart J, Choleris E, Remage-Healey L. Steroids and the brain: 50years of research, conceptual shifts and the ascent of non-classical and membrane-initiated actions. *Horm Behav*. 2018;99:1-8. doi: 10.1016/j.yhbeh.2018.01.002.
34. Meyer L, Taleb O, Patte-Mensah C, Mensah-Nyagan AG. Neurosteroids and neuropathic pain management: Basic evidence and therapeutic perspectives. *Front Neuroendocrinol*. 2019;55:100795. doi: 10.1016/j.yfrne.2019.100795.
35. Locci A, Pinna G. Neurosteroid biosynthesis down-regulation and changes in GABA(A) receptor subunit composition: a biomarker axis in stress-induced cognitive and emotional impairment. *Br J Pharmacol*. 2017;174(19):3226-41. doi: 10.1111/bph.13843.
36. Beneng K, Yilmaz Z, Yiangou Y, McParland H, Anand P, Renton T. Sensory purinergic receptor P2X3 is elevated in burning mouth syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010;39(8):815-9. doi: 10.1016/j.ijom.2010.03.013.
37. Oakley B, Witt M. Building sensory receptors on the tongue. *J Neurocytol*. 2004;33(6):631-46. doi: 10.1007/s11068-005-3332-0.
38. Krief G, Haviv Y, Deutsch O, Keshet N, Almozino G, Zacks B, et al. Proteomic profiling of whole-saliva reveals correlation between Burning Mouth Syndrome and the neurotrophin signaling pathway. *Sci Rep*. 2019;9(1):4794. doi: 10.1038/s41598-019-41297-9.

39. Shinoda M, Takeda M, Honda K, Maruno M, Katagiri A, Satoh-Kuriwada S, et al. Involvement of peripheral artemin signaling in tongue pain: possible mechanism in burning mouth syndrome. *Pain*. 2015;156(12):2528-37. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000322.
40. Ikeda-Miyagawa Y, Kobayashi K, Yamanaka H, Okubo M, Wang S, Dai Y, et al. Peripherally increased artemin is a key regulator of TRPA1/V1 expression in primary afferent neurons. *Mol Pain*. 2015;11:8. doi: 10.1186/s12990-015-0004-7.
41. Yilmaz Z, Renton T, Yiangou Y, Zakrzewska J, Chessell IP, Bountra C, 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):864-71. doi: 10.1016/j.jocn.2006.09.002.
42. Aljanobi H, Sabharwal A, Krishnakumar B, Kramer JM. Is it Sjögren's syndrome or burning mouth syndrome? Distinct pathoses with similar oral symptoms. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2017;123(4):482-95. doi: 10.1016/j.oooo.2017.01.005.
43. Karki R, Pandya D, Elston RC, Ferlini C. Defining "mutation" and "polymorphism" in the era of personal genomics. *BMC Med Genomics*. 2015;8:37. doi: 10.1186/s12920-015-0115-z.
44. Jääskeläinen SK, Lindholm P, Valmunen T, Pesonen U, Taiminen T, Virtanen A, et al. Variation in the dopamine D2 receptor gene plays a key role in human pain and its modulation by transcranial magnetic stimulation. *Pain*. 2014;155(10):2180-7. doi: 10.1016/j.pain.2014.08.029.
45. Kolkka M, Forssell H, Virtanen A, Puhakka A, Pesonen U, Jääskeläinen SK. Neurophysiology and genetics of burning mouth syndrome. *Eur J Pain*. 2019;23(6):1153-61. doi: 10.1002/ejp.1382.

46. Campello CP, Pellizzer EP. Evaluation of IL-6 levels and +3954 polymorphism of IL-1 $\beta$  in burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. 2020. doi: 10.1111/jop.13018.
47. 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. doi: 10.1016/j.jpain.2006.02.011.
48. Kim MJ, Kim J, Chang JY, Kim YY, Kho HS. Polymorphisms of interleukin-1 $\beta$  and MUC7 genes in burning mouth syndrome. *Clin Oral Investig*. 2017;21(3):949-55. doi: 10.1007/s00784-016-1866-4.
49. Naud JM, Benca L, Drangsholt MT, LeResche L, Coldwell SE. A case-control evaluation of fungiform papillae density in burning mouth syndrome. *Laryngoscope*. 2018;128(4):841-6. doi: 10.1002/lary.26828.
50. Sardella A, Gualerzi A, Lodi G, Sforza C, Carrassi A, Donetti E. Morphological evaluation of tongue mucosa in burning mouth syndrome. *Arch Oral Biol*. 2012;57(1):94-101. doi: 10.1016/j.archoralbio.2011.07.007.
51. 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. doi: 10.1016/j.pain.2005.03.028.
52. Lee YH, An JS, Chon S. Sex differences in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with burning mouth syndrome. *Oral Dis*. 2019;25(8):1983-94. doi: 10.1111/odi.13195.
53. Taiminen T, Kuusalo L, Lehtinen L, Forssell H, Hagelberg N, Tenovuo O, et al. Psychiatric (axis I) and personality (axis II) disorders in patients with burning mouth syndrome or atypical facial pain. *Scand J Pain*. 2011;2(4):155-60. doi: 10.1016/j.sjpain.2011.06.004.

54. Kuten-Shorrer M, Treister NS, Stock S, Kelley JM, Ji YD, Woo SB, et al. Topical Clonazepam Solution for the Management of Burning Mouth Syndrome: A Retrospective Study. *J Oral Facial Pain Headache*. 2017;31(3):257-63. doi: 10.11607/ofph.1754.
55. Kim Y, Yoo T, Han P, Liu Y, Inman JC. A pragmatic evidence-based clinical management algorithm for burning mouth syndrome. *J Clin Exp Dent*. 2018;10(4):e321-e6. doi: 10.4317/jced.54247.
56. Tan SN, Song E, Dong XD, Somvanshi RK, Cairns BE. Peripheral GABAA receptor activation modulates rat tongue afferent mechanical sensitivity. *Arch Oral Biol*. 2014;59(3):251-7. doi: 10.1016/j.archoralbio.2013.11.015.
57. Sotelo J. The nervous and the immune systems: conspicuous physiological analogies. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol*. 2015;201(2):185-94. doi: 10.1007/s00359-014-0961-8.