

Burning Mouth Syndrome

Jae Won Chang and Chul-Ho Kim

Department of Otolaryngology, School of Medicine, Ajou University, Suwon, Korea

구강 작열감 증후군의 진단 및 치료

장 재 원 · 김 철 호

아주대학교 의과대학 이비인후과학교실

Received March 7, 2013
Accepted April 30, 2013
Address for correspondence
 Chul-Ho Kim, MD, PhD
 Department of Otolaryngology,
 School of Medicine,
 Ajou University,
 164 World cup-ro, Yeongtong-gu,
 Suwon 443-380, Korea
Tel +82-31-219-5269
Fax +82-31-219-5264
E-mail ostium@ajou.ac.kr

Burning mouth syndrome (BMS) is defined as a chronic pain condition, characterized symptomatically by a generalized or localized burning sensation in the oral cavity without any specific mucosal lesion. Although this is not a rare disease, the etiology and effective treatment are not well established yet. Various drugs have been used in attempting to manage BMS, but there is insufficient evidence to show the effect of them. The goal of this article is to review about diagnosis, treatment, and updates current knowledge of BMS along with our experiences. Although randomized controlled studies are required to establish the treatment for patients suffering from this chronic and painful syndrome, the authors hope that this document will encourage otolaryngologist to approach to this challenging disease without fear and contribute to a better therapeutic management.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2013;56:550-6

Key Words Burning mouth syndrome (BMS) · Neuropathic pain · Pain management · Stomatodynia.

서 론

구강 작열감 증후군(burning mouth syndrome, BMS)은 특별한 이유 없이 만성적으로 구강점막에 '타는듯한' 또는 '따끔따끔 찌르는 듯한' 통증을 호소하는 상태이다.¹⁾ 일반적으로 뚜렷한 점막병변이 없으며, 주로 혀(특히 혀의 끝부분과 옆부분), 입술, 경구개 또는 연구개를 침범하는 경우에 진단할 수 있다. 구강의 작열감 이외에 건조감, 맛의 변화, 비특이적인 치아 통증 등 다양한 구강 내 불편감을 호소할 수 있다.²⁾

이는 이비인후과 의사로서 임상에서 드물지 않게 만나는 질환이고 최근 우리사회가 노령화되면서 유병률이 증가하고 있으나 명확한 기전이나 치료가 정립되어 있지 않아 대부분의 이비인후과 의사들에게 본 질환으로 분류할 수 있는 환자를 진료함에 있어서 정신적 부담을 안겨주는 질환이다.³⁾

그렇지만 최근 연구들에서 본 질환 군을 일관되게 정의하고 병인기전 및 치료를 정립하고자 하는 노력이 활발하게 이루어지고 있으며, 몇몇 약제에 대하여서는 임상시험도 진행 중에 있

다.¹⁻³⁾ 이에 저자는 그 동안의 문헌 고찰과 임상 경험을 바탕으로 구강 작열감 증후군의 진단과 치료에 대해서 소개하여 추후 임상적으로 구강 작열감 증후군의 치료계획을 수립하는 데 도움이 되고자 한다.

본 론

정 의

구강 작열감 증후군은 임상적 구강이상 소견이나 전신적 질환을 동반하지 않는 상황에서 구강점막의 타는듯한 작열감을 호소하는 질환이다. 다양한 그룹에서 구강 작열감 증후군을 일관적으로 정의하고자 하였다. American Academy of Orofacial Pain에서는 Sardella⁴⁾가 제시한 바와 같이 구강점막에 임상적인 병변이 없고 혈액검사 상 이상이 없는 구강 작열감으로 정의하였으며, International Headache Society(ICHD-II)에서는 다음과 같은 3가지의 진단기준을 제시하였다. 1) 매일, 하루종일 지속되는 구강의 작열감, 2) 구강점막은 정

상소견, 3) 국소 또는 전신 질환을 배제할 것.¹⁾ 또한 구강 작열감 증후군은 stomatopyrosis, glossopyrosis, stomatodynia, glossodynia, sore mouth, sore tongue, oral dysesthesia와 같이 여러가지로 표현되기도 한다.

임상양상

구강 작열감 증후군은 구강점막의 임상소견 및 혈액검사 소견은 정상이나, 구강의 작열감 또는 이상감각을 호소하는 질환이다. 혀의 불편감을 가장 흔하게 호소하지만 입안의 여러 곳이 영향 받을 수 있다. 통증은 대부분 양측성이며, 말초신경의 분포범위와는 상관관계가 없다. 대부분 중등고도의 통증이 하루종일 지속되지만, 약간 호전되거나 악화되기도 하며, 아침에는 심하지 않다가 저녁이 되면 심해지는 경우가 많다. 그렇지만 이 통증으로 인하여 수면에 장애를 받는 경우는 흔하지 않다.²⁾ 다른 관련 증상으로 맛감각 변화(dysgeusia, hypogeusia), 냄새감각의 이상, 구강건조(xerostomia), 타액성분의 변화 등이 있다. 자극이 덜한 음식이나 비탄산음료를 마시

면 증상이 호전되며, 맛이 강한 음식이나 뜨거운 음식을 먹으면 심해지는 경향이 있다(Table 1).⁵⁾

원발성 구강 작열감 증후군의 진단에 있어서 환자가 호소하는 증상이 가장 중요하며, 속발성 구강 작열감 증후군을 유발할 수 있는 국소/전신 질환의 가능성(갑상선 기능저하증, 당뇨, 구강 칸디다, 타액분비의 감소, 약물 부작용, 영양결핍 등)을 배제한 뒤에 진단이 가능하다.¹⁾

역학

구강 작열감 증후군의 유병률은 약 0.7~7.9%로 보고되며, 30대 미만은 거의 드문 것으로 알려져 있다.⁶⁾ 증상은 고령일수록, 여성일수록 심한 경향이 있으며, 폐경과 관련이 있을 것으로 생각된다.⁷⁾

분류

구강 작열감 증후군에 대한 널리 인정되고 유용한 분류는 원발성(primary) 또는 속발성(secondary) 구강 작열감 증후

Table 1. Main symptom in patients with burning mouth syndrome

Symptom	Type(s) of complaint(s)
Oral mucosal pain (main complaint)	Burning Scalding Tingling Numb feeling
Dysgeusia	Persistent taste Altered taste perception
Xerostomia	Dry mouth
Others	Thirst Headache TMJ pain Tenderness/pain in masticatory, neck, shoulder, and suprahyoid muscles

TMJ: temporomandibular joint

Table 2. Risk indicators for secondary BMS

Risk indicator	Indications for testing-history of	Test for
Fungal infection	Antibiotic use, tongue coating/erythema	Culture/swab
Nutritional deficiencies	Anemia, excessive bleeding, bulimia, vomiting, celiac disease, Crohn disease	Iron, vitamin B ₁₂ , vitamin B-complex
Endocrine disorders	Polydipsia, polyphagia, polyuria, poor wound healing, infections, cold sensitivity, fatigue	Diabetes, hypothyroidism, hormone deficiency
Hyposalivation	Dry mouth	Sjogren syndrome, rheumatoid arthritis: review medications for xerostomic side effects
Medication	Medication use	Review medication list for angiotensin-converting enzyme inhibitor or antihyperglycemic side effects
Esophageal reflux	Heartburn, regurgitation	Refer to primary medical doctor
Taste disturbances	Dysgeusia, metallic taste	Taste acuity, detection of bitterness, reaction to acid/spicy tastes
Neuropathy or neuralgias	Sensory changes: hyperalgesia, hypo-/hyperesthesia	Refer to neurologist: brain imaging
Psychological factors	Depression, anxiety	Screen for depression, anxiety, somatization (axis II evaluation). Refer to biobehavioral medicine

BMS: burning mouth syndrome

군으로 나누는 것이다. Table 2에서 제시한 것처럼 속발성 구강 작열감 증후군은 다양한 구강점막상태(점막손상, 궤양, 구강 칸디다증 등)와 전신상태를 가진 환자에서 생기는 구강 작열 통증을 지칭하며, 관련된 다양한 선행요인을 확인할 수 있고, 이를 적절히 치료하면 증상 또한 호전될 수 있다(Fig. 1).

발병기전

원발성 구강 작열감 증후군의 발병기전은 아직 완전히 규명되지 않았으나 최근 연구들에 의하면 신경병적 상태(neuropathic condition)로 인한 것으로 추정되고 있다. Table 3은 현재까지 이루어진 연구들에서 구강 작열감 증후군과 관련된 감각신경의 병적인 변화를 정리한 것이다. 속발성 구강 작열감 증후군은 Table 2에서 언급한 것처럼 국소/전신 질환과 관련되어 있다.¹⁾ 특히 진균과 구강 작열감 사이의 관련성, 미각이상의 발병률 및 치료와 관련성, 아연 및 비타민 B₁₂의 결핍이 구강 작열감을 유발할 수 있다는 연구도 발표되어 있다.⁶⁾ 그렇지만 가능한 모든 원인을 하나하나 배제하는 방식으로 원발성 구강 작

열감 증후군을 진단하는 것은 효율적이지 않은 것이며, 진단을 위한 객관적인 protocol을 정립하는 것은 쉽지 않다. 한 연구에서는 구강의 작열감을 호소하는 모든 환자에서 전혈구검사(complete blood counts)를 시행하였으나 실제로 혈액검사에서 어떠한 이상을 보인다고 하여 이것이 구강 작열감과 관련되어 있을 가능성을 알려주는 것은 확립되어 있지 않다.¹⁾

심리적 요인

구강 작열 증후군 환자는 우울증, 불안증, 신체화 등의 병적인 심리적 상태를 지닌다는 연구결과가 있다.⁸⁾ 또한 구강 작열 증후군 환자에서는 일상생활의 스트레스와 직접적으로 관련되지 않아도 정신적으로 스트레스에 취약하다는 보고가 있다.⁹⁾ 그러나 구강 작열감의 강도와 정신적 스트레스와의 상관관계는 명확하지 않으며, 심리적 요인이 구강 작열 증후군에만 연관되어 있는 것인지 아니면 만성통증 증후군에서도 관련되어 있는지는 정확하게 알려져 있지 않다. 그렇지만 치료의 결과에 심리적 요인이 중요한 영향을 미치지 때문에 구강 작열 증

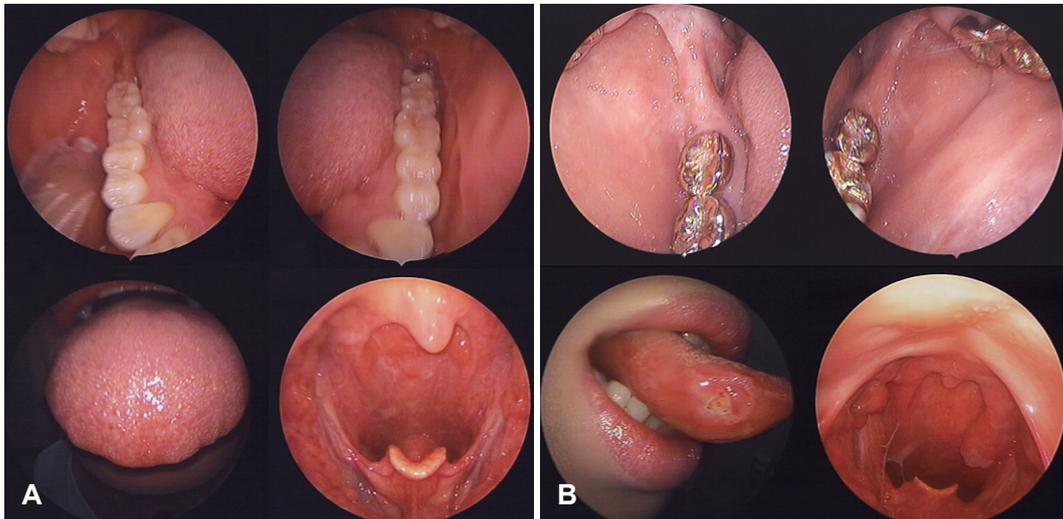


Fig. 1. Clinical characteristics according to the subtype of burning mouth syndrome (BMS). Primary BMS. A 51-year-old women presented to our office with bilateral oral burning sensation especially on the anterior dorsum of the tongue for several years. However there is no definite mucosal abnormality from oral cavity to larynx (A). Secondary BMS. A 41-year-old women presented to our office with severe burning sensation accompanying odynophagia for several years. There are superficial ulceration on left posterior pillar and right side lateral tongue, but no definite abnormality on buccal mucosa (B).

Table 3. Theoretical models of causality for primary burning mouth syndrome (BMS)

Theoretical model	Description
Dysfunction of the chorda tympani	Abnormal interplay between lingual and chorda tympani nerve
Small afferent fiber atrophy	Small fiber neurologic damage in the oral cavity
Upregulated TRPV1 receptor (Transient Receptor Potential Vanilloid type 1)	Increased number of heat and capsaicin receptors in nerve fibers, leading to release of sensory neuropeptides, promoting neurogenic inflammation
Central nervous system pain pathway and dopamine receptor	Altered central modulation. Decreased dopaminergic function. Decreased endogenous dopamine levels
Autoimmune disorders	BMS associated with lichen planus due to elevated expression of CD14 mRNA and decreased levels of TLR-2 mRNA in saliva

TLR: toll like receptor

Table 4. Randomized controlled trials of various oral or systemic therapies for burning mouth syndrome

Treatment	Side effects	Rate of success	Reference
α -Lipoic acid	Hypoglycemic reaction, gastric upset	>50% pain reduction: 10/34 patients (no difference from placebo) Mean reduction of 2 points on 0–10 VAS (no difference from placebo) Mean reduction of 20 points on 0–100 VAS (no difference from placebo) "Decided improvement or resolution" 26/30 patients (significant difference from placebo)	Carbone et al., 2009 ²⁰⁾ López-Jornet et al., 2009 ⁹⁾ Cavalcanti and da Silveira, 2009 ²¹⁾ Femiano et al., 2004 ¹¹⁾
Capsaicin (topical)	Increased burning	Statistically significant mean reduction of 2 points on a 0–10 VAS with active treatment (no statistical difference seen with placebo) Mean reduction of 3 points on 0–10 VAS (significant difference from placebo)	Silvestre et al., 2012 ¹³⁾ Marino et al., 2010 ²²⁾
Capsaicin (systemic)	Gastric pain (32% in treatment arm)	VAS reported as significantly lower in the treated group	Petruzzi et al., 2004 ²³⁾
Clonazepam (systemic 0.5 mg/day)	Dizziness, drowsiness, emotional liability	VAS reported as significantly lower than baseline in active group (mean reduction 3 points on a 0–10 VAS), but placebo group also had significant reduction (1.5 points on VAS)	Heckmann et al., 2012 ²⁴⁾
Clonazepam (topical, 1 mg TID dissolve and expectorate)		Significant difference from placebo with mean reduction of 2 points on 0–10 scale VAS over 2 weeks with active treatment. Mean reduction in VAS with placebo 0.6	Gremeau-Richard et al., 2004 ²⁵⁾
Gabapentin (systemic)	Dizziness, drowsiness	Odds ratio for possibility of improvement or resolution: 7 times higher for α -lipoic acid 5.7 times higher for gabapentin 13.2 times higher for combination α -lipoic acid and gabapentin	López-D'alexandro and Escovich, 2011 ¹²⁾

VAS: visual analogue scale, TID: 3 times a day

후군을 치료할 때는 심리적 요인을 고려하는 것이 효과적인 치료의 결과에 도움이 된다고 할 수 있다. 그러므로 구강 작열 증후군의 치료계획을 수립함에 있어서 심리상담을 고려하는 것이 좋겠다.⁸⁾

치 료

원발성 구강 작열 증후군의 치료에 대한 광범위한 무작위 연구는 아직 없으며, placebo와 비교했을 때 효과가 명확하지는 않으나 현재까지 보고된 문헌고찰에 따르면, randomized controlled trial이 시행되고, 임상에서 응용되고 있는 치료를 정리해보면 Table 4와 같다. 또한 병인기전이 명확히 밝혀져 있지 않고 치료원칙이 아직 정립되어 있지 않은 질환이기 때문에 본 질환의 치료는 증상에 대한 완화요법이 주된 목표일 것이다. 그러므로 치료 protocol은 가장 부작용이 적은 치료에서 시작하여 단계적으로 올라가면서 병합요법을 고려하는 것이 타당할 것이다(Figs. 2 and 3).

Alpha-lipoic acid(ALA)

Alpha lipoic acid(ALA)는 세포내의 글루타티온(glutathione)을 증가시켜 활성산소를 제거함으로써 항산화작용을 나타내는 물질로, 신경손상을 회복하는 데 도움을 주는 것으로

알려져 있다.¹⁰⁾ 또한 비타민 C/E와 같은 다른 항산화물질을 활성화시켜 신경성장인자(neural growth factor)의 생성을 증가시킨다.¹⁰⁾ 이러한 신경보호작용으로 인하여 수년 동안 당뇨병성 신경병에 사용되었으며, 약 1250명 이상의 구강 작열감 증후군 환자에서 시행된 meta-analysis에서 증상의 완화에 효과가 있음이 제시되었으며, 하루 3번 alpha-lipoic acid 200 mg을 투여한 이중맹검 임상 시험에서도 50~97% 증상의 호전을 보였다.¹⁾ 또한 심리치료와 ALA를 병합한 경우 단일요법을 시행한 경우에 비하여 의미있는 부가효과가 있음이 보고되었으며,¹¹⁾ 또 다른 연구에서 ALA와 gamma-aminobutyric acid를 병합하였을 경우 좋은 결과가 보고된 바 있다.¹²⁾

Capsaicin

Capsaicin은 고추의 매운 성분으로 인체에서 calcium channel specific receptor인 TRPV1에 작용하여 자극에 대한 신경 반응을 억제하고 TRPV1 수용체를 감소시켜, nociceptor에 대한 반응을 감소시킴으로써 구강 작열감 증후군의 증상을 호전시키는 것으로 알려져 있다.¹⁰⁾

Capsaicin을 전신적으로 투여할 경우에 일부 증상완화에 효과가 보고되긴 하였으나 심한 gastric pain을 유발하였으며, 구강에 국소적으로 투여할 경우 이러한 부작용은 거의 보고되지

않았다.^{13,14)}

Clonazepam

Clonazepam은 gamma-aminobutyric acid agonist로써 inhibitory neurotransmitter의 농도를 증가시켜 중추신경계의 억제효과를 유발하는 약제로 주로 seizure, panic disorder에 사용되는 약물이지만 구강 작열감 증후군에서는 혀의 증

가된 감수성을 억제하여 효과를 일으킨다고 추정되며¹⁵⁾ topical clonazepam을 6개월 동안 투여한 연구에서는 70%의 호전이 관찰되었다.¹⁵⁾ 부작용으로 특히 고령의 환자에서 dizziness와 drowsiness가 발생할 수 있다.

Gabapentin

Gabapentin은 뉴런의 흥분성에 관여하여 중추신경에서의

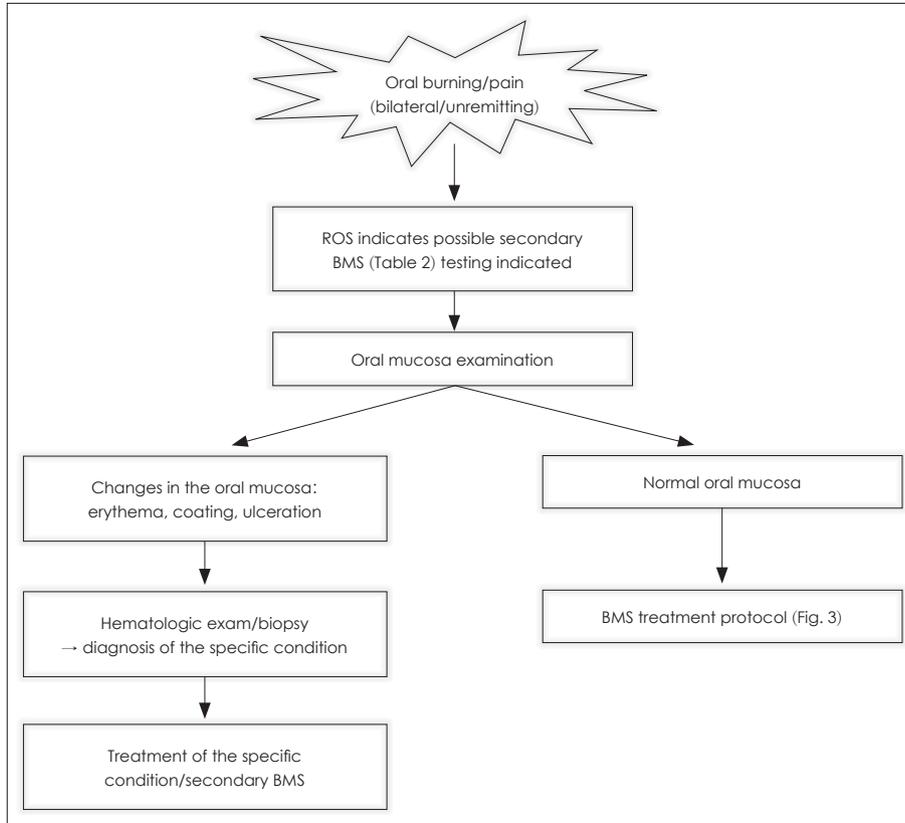


Fig. 2. Algorithm for the treatment of burning mouth syndrome (BMS). ROS: review of systems (adopted from Crow HC, et al.).

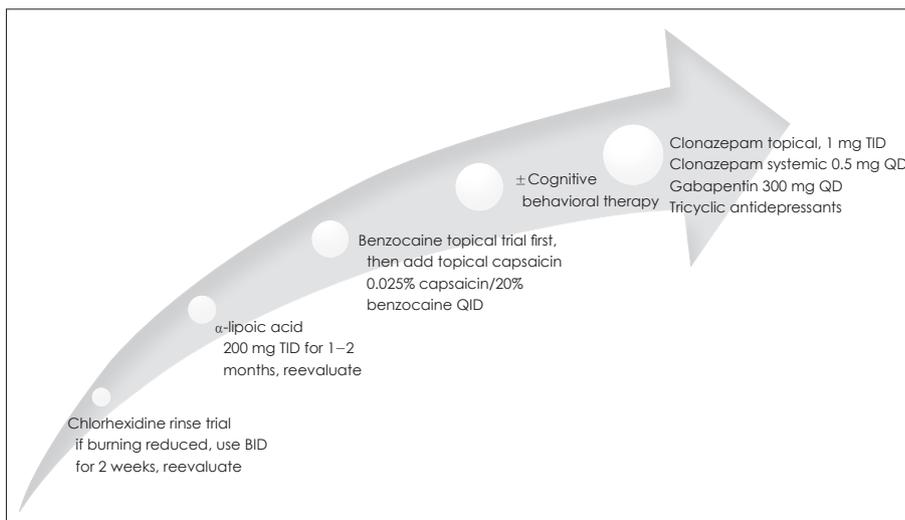


Fig. 3. Treatment protocol for burning mouth syndrome. BID: twice a day, QD: once a day, QID: 4 times a day, TID: 3 times a day (adopted from Crow HC, et al.).

억제적 효과를 증가시키는 물질로 seizure와 post-herpetic neuralgia 및 다양한 신경병적 통증에 사용되는 약물로 구강 작열감 증후군에서는 0~82%의 증상호전이 관찰되었으며,¹⁶⁾ 또 다른 연구에서는 gabapentin과 ALA를 병합하였을 때 각각의 단일요법에서 증상의 호전이 50~55% 관찰된 것에 비하여 약 70%의 증상 호전이 관찰되었다.¹⁾

Steroid gargle

Steroid의 강력한 항염증작용은 잘 알려져 있으며, 광범위한 염증질환에 사용되어 왔다. 구강 작열감 증후군이 구강 내 신경말단의 염증성 반응에 의한 과민감각으로 생각되므로, 스테로이드 가글(steroid gargle)의 효과가 연구되었으며, 약 50%에서 증상의 완화가 보고되었다.¹¹⁾ 국내에서도 Choung 등¹⁷⁾이 보고한 연구에 따르면, 스테로이드 단독으로 치료한 경우 50%, 다른 치료와 스테로이드 가글을 병용한 경우 75%의 증상호전이 관찰되었다.

위에서 언급한 약물치료 외에 저자는 점막의 궤양이 동반된 속발성 구강 작열감 증후군일 경우 보조적인 병합요법으로 microtubule의 polymerization을 억제하며, neutrophil의 motility와 activity를 감소시켜 항염작용을 나타내며 베타병의 치료제로 사용되고 있는 Colchicine(0.6 mg, twice a day), 점막 방어인자 증강제인 Rebamipide(100 mg, twice a day), Benzylamine gargle 등을 사용하고 있으며, 이 외에도 약물요법에 반응이 크지 않은 환자에서 작열감을 호소하는 부위에 intra-lesional steroid injection을 시행 뒤에 작열감 증상의 완화를 경험하였다. 또한 구강 작열감을 호소하는 환자 중 절반 이상 환자가 속발성 구강 작열이었고, 최근 Park 등¹⁸⁾이 보고한 연구결과에 따르면, 철분과 진균의 부족이 비교적 흔하기 때문에 충분한 병력 청취, 이학적 및 혈액학적 검사를 통해 이러한 소견이 발견될 경우 적절한 보충요법이 필요할 것으로 생각된다.

추적관찰

대부분 문헌의 구강 작열감 증후군 환자에서 특히 일반적인 약물치료에 반응이 없는 경우 2~3주에 한 번 외래에서 이학적 검사, 통증강도, 심리적 상태에 대한 문진을 포함한 증상의 관찰이 필요하다고 보고하고 있으며,¹⁾ 저자의 경우에도 치료에 반응이 있는 경우 1~2개월에 한 번, 반응이 비교적 적은 경우 2주에 한 번 외래에서 추적관찰을 진행하도록 하였다.

결 론

최근까지 이루어진 연구들에서 원발성 구강 작열감 증후군

을 신경병적 질환으로 추정하고 있으며, 이에 대한 치료 또한 신경물질의 전달에 관여하는 약물치료로 시도되고 있다. 그렇지만 그럼에도 불구하고 신경병적인 질환에 효과가 있는 물질이 모두 구강 작열감 증후군에 효과가 있는 것은 아니다. 대부분의 환자에서 단일치료로 증상이 완전히 호전되는 경우는 없으며, 치료가 매우 어려운 질환이라고 할 수 있다.

현재 구강 작열감 증후군에 대한 가장 적절한 치료는 구강 작열감에 대한 완화 요법이라고 할 수 있다.¹⁹⁾ 적극적인 완화 요법과 함께 병인과 관련되어 있다고 생각되는 일상적인 스트레스 뿐만 아니라, 만성적인 질병의 경과로 인한 심리적 문제에 대해서도 임상에서 관심을 가지고 접근할 때, 구강 작열감 증후군 환자가 증상의 완화 뿐만 아니라 삶의 질의 향상에 다다를 수 있다.¹⁹⁾

여러 기관에서 질병의 병인기전 및 치료에 대하여 많은 시도가 이루어지고 있으나, 원발성 구강 작열감 증후군은 비교적 흔하지 않기 때문에 향후 연구에서는 표준적 진단기준에 맞춘 다기관 협력 연구가 필요하며, 이중맹검 무작위 임상시험을 통해 적절한 임상진로지침을 마련할 수 있을 것으로 기대한다.

REFERENCES

- 1) Crow HC, Gonzalez Y. Burning mouth syndrome. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2013;25(1):67-76, vi.
- 2) Spanemberg JC, Cherubini K, de Figueiredo MA, Yurgel LS, Salum FG. Aetiology and therapeutics of burning mouth syndrome: an update. *Gerodontology* 2012;29(2):84-9.
- 3) Klasser GD, Epstein JB, Villines D. Management of burning mouth syndrome. *J Mich Dent Assoc* 2012;94(6):43-6.
- 4) Sardella A. An up-to-date view on burning mouth syndrome. *Minerva Stomatol* 2007;56(6):327-40.
- 5) Ni Riordain R, McCreary C. Patient-reported outcome measures in burning mouth syndrome - a review of the literature. *Oral Dis* 2012.
- 6) Zur E. Burning mouth syndrome: a discussion of a complex pathology. *Int J Pharm Compd* 2012;16(3):196-205.
- 7) Pigatto PD, Guzzi G. Burning mouth syndrome. *Skinmed* 2012;10(3):134-5.
- 8) Abetz LM, Savage NW. Burning mouth syndrome and psychological disorders. *Aust Dent J* 2009;54(2):84-93; quiz 173.
- 9) López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Leon-Espinosa S. Burning mouth syndrome, oral parafunctions, and psychological profile in a longitudinal case study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(3):363-5.
- 10) de Moraes M, do Amaral Bezerra BA, da Rocha Neto PC, de Oliveira Soares AC, Pinto LP, de Lisboa Lopes Costa A. Randomized trials for the treatment of burning mouth syndrome: an evidence-based review of the literature. *J Oral Pathol Med* 2012;41(4):281-7.
- 11) Femiano F, Gombos F, Scully C. Burning Mouth Syndrome: open trial of psychotherapy alone, medication with alpha-lipoic acid (thioctic acid), and combination therapy. *Med Oral* 2004;9(1):8-13.
- 12) López-D'alessandro E, Escovich L. Combination of alpha lipoic acid and gabapentin, its efficacy in the treatment of Burning Mouth Syndrome: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011;16(5):e635-40.
- 13) Silvestre FJ, Silvestre-Rangil J, Tamarit-Santafé C, Bautista D.

- Application of a capsaicin rinse in the treatment of burning mouth syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012;17(1):e1-4.
- 14) Lauritano D, Petruzzi M, Baldoni M. [Preliminary protocol for systemic administration of capsaicin for the treatment of the burning mouth syndrome]. *Minerva Stomatol* 2003;52(6):273-8.
 - 15) 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(5):557-61.
 - 16) Heckmann SM, Heckmann JG, Ungethüm A, Hujuel 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(7):e6-7.
 - 17) Choung YH, Cho MJ, Kim CH, Lee J, Kang SO. Preliminary results of steroid gargle treatment and clinical characteristics of patients with burning mouth syndrome. *Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg* 2004;47(6):569-74.
 - 18) Park H, Kim Y, Jeong WJ, Ahn SH. Analysis of relationship between burning mouth syndrome and abnormality of serum examination. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2013;56(1):23-7.
 - 19) 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(4):275-91.
 - 20) Carbone M, Pentenero M, Carrozzo M, Ippolito A, Gandolfo S. Lack of efficacy of alpha-lipoic acid in burning mouth syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 2009;13(5):492-6.
 - 21) Cavalcanti DR, da Silveira FR. Alpha lipoic acid in burning mouth syndrome--a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Oral Pathol Med* 2009;38(3):254-61.
 - 22) Marino R, Torretta S, Capaccio P, Pignataro L, Spadari F. Different therapeutic strategies for burning mouth syndrome: preliminary data. *J Oral Pathol Med* 2010;39(8):611-6.
 - 23) 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(2):111-4.
 - 24) 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.
 - 25) 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.