

תסמונת הפה השורף - בערה קשה לכיבוי

תקציר:

תסמונת הפה השורף (Burning mouth syndrome) היא תופעה שכיחה הפוגעת בעיקר בנשים מבוגרות. כאב ותחושת צריבה בחלל הפה ובעיקר על גבי הלשון יכולים לנבוע מבעיה ראשונית ללא מקור ידוע או מגורם שניוני שהוא משני לבעיה הבסיסית. הקושי בקביעת אבחנה ובעיקר הקושי הרב בקביעת טיפול מתאים, מלווים לעיתים בתחושת חוסר שביעות רצון ניכרת של המטופלים. בעבודה זו, נסקור את הסיבות לתסמונת בצורתה הראשונית והמשנית, מאפייניה, תוך סקירת דרכי האבחון והטיפול הידועים.

מוטי פינדלר¹ אלי מיכאלי² ירון חביב^{2,1}

¹המחלקה לרפואת הפה סדציה ודימות, בית הספר לרפואת שיניים, הדסה עין כרם, ירושלים
²מירפאת השיניים לחולים בסיכון רפואי, המחלקה לכירורגיה פנים ולסתות, מרכז רפואי ברזילי, אשקלון

תסמונת הפה השורף; תחושת צריבה בחלל הפה; כאב עצבי.
Burning mouth syndrome; Neuropathic pain

מילות מפתח:
KEY WORDS

לרוב אינו מעיר מהשינה, מופיע בעיקר באזור הלשון משני צדדיה, כאשר שינויי טעם ותחושת יובש פה הן תלונות שכיחות [8].

הקדמה

שינויי תחושה הם המאפיינים העיקריים של תסמונת הפה השורף (תפ"ש¹, Burning Mouth Syndrome – BMS) וכוללים תחושת צריבה, דקירות, נימול או כאב בחלל הפה, בעיקר בשליש הקדמי של הלשון, בחך ובריריות הפה. תסמינים אלו מופיעים ללא סימנים קליניים מלווים, ומופיעים בשכיחות גבוהה יותר בגיל המבוגר, ובנשים בשיעור הגבוה פי שבעה בהשוואה לגברים. תסמינים אלה פוגעים קשות באיכות החיים ויכולים להפוך את חיי היומיום של החולה לבלתי נסבלים [1]. על פי מערכת הסיווג הבינלאומית לכאבי ראש שפורסמה בשנת 2013 (International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, beta version – ICHD-3 beta), תפ"ש שייכת לכאבים ממקור עצבי (Painful cranial neuropathies) [2]. החברה הבינלאומית לכאבי ראש (International Headache Society, IHS) מגדירה תפ"ש כ"תחושה שורפת" בחלל הפה, שאינה מלווה בבעיה דנטאלית או רפואית אחרת, התחושה יכולה להיות ממוקדת ללשון בלבד ועלולה להיות מלווה בתחושת יובש, פגיעה בתחושה ואובדן או שינוי בחוש הטעם" [1]. ניתן להבחין בין תפ"ש בצורתה הראשונית (Primary BMS) לבין תפ"ש בצורתה השניונית (Secondary BMS). זו תוגדר כראשונית כאשר אין מימצאים קליניים היכולים להסביר את הרגשת השריפה או הצריבה בחלל הפה והמשנית, כאשר התסמינים מופיעים כחלק מהסתמנות מחלה או ממצב רפואי [3]. הסיבות השכיחות ביותר להופעת תפ"ש שניונית כוללות: מחלות מטבוליות דוגמת סוכרת, מחלות מערכת החיסון, מחלות חסר בוויטמינים ומינרלים דוגמת B12 וברזל, מחלות רירית הפה, פציעות וכיבים, זיהומים מקומיים חידקיים נגיפיים ובעיקר פטרת וכן מחלות נפש ביניהן: דיכאון, חרדה [4], הפרעה טורדנית כפייתית (Obsessive Compulsive Disorder – OCD) ופחד (phobia) מלחלות בסרטן [5].

כאב עצבי (Neuropathic pain)

החברה הבינלאומית לכאב ראש מתייחסת לתפ"ש כאל כאב כרוני ומכאן גוזרת את דרכי האבחון והטיפול. הגישה הטוענת שתסמונת הפה השורף היא הסתמנות קלינית של כאב כרוני, מציעה שהפרעות בתחושה נובעות כנראה מפגיעה או מפעילות לקויה לאורך מערכת העצבים המרכזית וההיקפית [9]. תמיכה לכך ניתן לקבל מהעדויות שתסמונת הפה השורף היא כאב המוגדר עצבי כוללות שינויים בסף התחושה לחום, שנמצא גבוה יותר בקרב הלוקים בתפ"ש ושינויים בסף התחושה לטעם [10].

חולים המאובחנים כלוקים בתפ"ש שהוגדרה כראשונית מדגימים שינויים בתבחין מצמוץ – Blink reflex – הדומים לאלו המופיעים בחולי פרקינסון, עובדה המרמזת על מעורבות של המערכת הדופמינרגית [11]. נמצאה צפיפות תאי עצב נמוכה בשכבת תאי האפיתל בנוסף לשינויים מבניים בעצבים, הדומים לאלו הנמצאים גם במחלות ובמצבים אחרים ממקור עצבי [12]. שינויים מבניים מוחשיים נמצאו גם בהיפוקמפוס ובקורטקס הקדמי [13].

מעורבות ותפקוד בלוטות הרוק

תחושת יובש פה ללא עדות ליובש פה אמיתי היא סימן בולט בחולים עם תסמונת הפה השורף. ייתכן שהרגשה זו טמונה בשינויים בהרכב הרוק, בעיקר בעלייה בריכוז החלבון הכללי ובשינוי במבנה של חלק מהחלבונים המרכיבים את הרוק. נמצא, כי בקרב אנשים עם תפ"ש ראשונית חלה ירידה בכמות הרוק המופרשת ללא גירוי [14]. יחד עם זאת נמצא, כי גירוי להפרשת רוק למרות רמות תקינות של רוק, עשוי להוביל לירידה בתחושת הצריבה ולשיפור בתחושת הטעם. שינויים בריכוזי החלבונים ברוק ובעיקר עליה ב-TNF- α נמדדו אף הם בזמן גירוי הפרשת רוק [15]. למרות מימצאים אלה, סוגיית השפעת הרוק עדיין מוטלת בספק.

אבחון (טבלה 1)

ראשית, יש לבצע בדיקה קלינית קפדנית לאיתור גורם מקומי מקדים. לעיתים כב, פציעה או טראומה מקומית – כולל זו הנגרמת

מאפייני התסמונת

שכיחות התופעה באוכלוסייה הכללית נעה בין 0.7%–18% [7,6]. אולם במחקרי מטה-אנליזה שכיחות התופעה נעה בין 3%–7%. היחס המגדרי בין גברים לנשים הוא 7:1 בהתאמה. נשים לאחר הפסקת המחזור נמצאות בקבוצת הסיכון הגבוהה ביותר – עד 26% [7,4]. הכאב לרוב הוא בעל אופי שורף, בעוצמה בינונית עד קשה

¹תפ"ש - תסמונת הפה השורף

טבלה 1: גורמים המזכירים בספרות כסיבות לתפ"ש	
גורם	פירוט
כיב או חבלה מקומית	פציעה, נשיכה, תותבות לא מתאימות, שן חדה, "אפתה"
מחלות ריריות הפה	מצבים בלתי מזיקים - לשון גיאוגרפית, לשון מחורצת. מחלות רירית הפה ובעיקר ליכן פלנוס (Lichen Planus)
זיהום מקומי	פטרייתי: בעיקר קנדידה נגיפי: בעיקר זיהומי שלבכת חיידקית
אלרגיה ורגישות יתר	חומרים דנטאליים, שחזורים פלסטיים בחלל הפה, מזון
חסר בוויטמינים ובמינרלים	ויטמינים: B1, B12, B6 מינרלים: ברזל, אבץ וחומצה פולית
מחלות מטבוליות	תת פעילות בלוטת התריס, סוכרת, הפרעות הורמונאליות
יובש פה	מחלות חיסון עצמי: כדוגמת, זאבת אדמונית ותסמונת סיוגרן (Sjogren syndrome) תרופות: ACE inhibitors, Tricyclic antidepressants, אנטיביוטיקה ותרופות כנגד זיהום בנגיפים כימותרפיה והקרנות לאזור הראש והצוואר
הפרעות נפשיות	דיכאון, חרדה, הפרעה טורדנית כפייתית ופחד מחלות בסרטן

טבלה 2: טיפול ראשוני והמשכי בתפ"ש ראשונית	
טיפול	פירוט
טיפול ראשוני:	
הרגעת המטופל	יידוע המטופל כי אין מדובר במחלה מסוכנת
גירוי הפרשת הרוק	שימוש בסיאלוגוגים כדוגמת מסטיקים או בתוספת רוק מלאכותי
טיפול אנטי פטרייתי	טיפול מקומי מקדים למשך שבועיים לשלילת זיהום פטרייתי בלתי נראה
המשך טיפול:	
קלונזפאם (Clonazepam)	מציצה ויריקה 1-3 מ"ג פעמיים ביום או חצי מיליגרם במתן פומי
קפסיצין (Capsaicin)	שימוש מקומי, חשש להחמרה
חומצה אלפא ליפואית (Alpha-lipoic acid)	מינון פומי 200 מיליגרם, 3 פעמים ביום למשך שבועיים
טיפול פסיכולוגי התנהגותי (Cognitive behavioral therapy)	ייתכן הצורך בהערכה מקצועית לפני טיפול לכל הסובלים מהתסמונת
לידוקאין (Lidocaine)	שימוש מקומי בנוזל, חשש להחמרה

התריס וסוכרת – עלולות לגרום לבעיה זו. זיהוי מאפיינים פסיכולוגיים נלווים, בעיקר דיכאון, חרדה, הפרעה טורדנית כפייתית ופחד מסרטן מופיעים כמעט ב-50% מהחולים, וייתכן שיש מקום גם לאבחון מקצועי על מנת לאתר בעיה שלעיתים קשה לזיהוי [18].

■ תסמונת הפה השורף היא תחושת שריפה, צריבה או כאב, לרוב בלתי מוסברת בחלל הפה.

■ תחושת צריבה בחלל הפה יכולה להיות ראשונית או שניונית למחלה ולגורמים מקומיים.

■ בשנים האחרונות ההתייחסות המוצעת לתסמונת הפה השורף היא כאל כאב ממקור עצבי (נירופתי) והטיפול בה ככזה עשוי להוות פריצת דרך לחולים ולצוות הרפואי המטפל.

טיפול (טבלה 2)

הטיפול בתפ"ש בלתי מספק ובעל סיכויי הצלחה נמוכים, רוב החומר הכתוב מקורו בחוות דעת מומחים והנתונים לעיתים סותרים. בתפ"ש שניונית, אם אותר גורם, יש לטפל בו לפני או במקביל לטיפול בתחושת השריפה הנלווית. אם לא אותר גורם כזה אנו מתייחסים

לבעיה כאל תפ"ש בצורתה הראשונית. ניתן לסווג את הטיפול לטיפול ראשוני ולטיפול המשכי, כאשר הטיפול המשכי כולל לעיתים סידרת ניסיונות עד למציאת הגורם המקל ביותר. הטיפול הראשוני כולל את הרגעת המטופל והבהרה כי אין

מתותבות בלתי מותאמות – עלולות לגרום לכאב שיכול להיות מפורש בטעות כתפ"ש. יש לשלול זיהום מחיידקים, מנגיפים או מפטריות, בעיקר קנדידה אלביקנס שהיא הנפוצה ביותר. השוואה בין עוצמת הכאב בזמן מנוחה ובזמן אכילה עשויה לאפשר אבחנה מבדלת בין זיהום פטרייתי לתפ"ש ראשונית, זאת כשאכילה לרוב מחמירה כאב שמקורו פטרייתי ומקלה בתפ"ש [16].

ישנם מצבים נורמאליים כגון לשון גיאוגרפית או לשון מחורצת ומחלות ריריות שונות דוגמת ליכן פלנוס (Lichen Planus) או פמפיגוס וולגריס (Pemphigus vulgaris) העלולות להוביל לתחושת שריפה. אלרגיה, כולל אלרגיה לחומרים דנטאליים או למזון, מובילה לצריבה עד כי יש הטוענים שיש לבצע בדיקות אלרגיה לכל הלוקים בתפ"ש [17]. יובש פה הוא גורם מרכזי ועלול לנבוע מסיבות שונות הכוללות מחלות אוטואימוניות דוגמת זאבת (Lupus) ותסמונת סיוגרן (Sjogren syndrome), שבהן נפגעת מערכת החיסון, המערבת גם את בלוטות הרוק.

קיימות תרופות שחלק מהשפעות הלוואי שלהן כוללות יובש, תחושת יובש ושריפה בחלל הפה. התרופות העיקריות הן ממשפחות ה-ACE inhibitors, Tricyclic antidepressants, חלק מסוגי האנטיביוטיקה ותרופות כנגד זיהום בנגיפים, כימותרפיה והקרנות לאזור הראש והצוואר. גורמים כלליים רבים ובעיקר חוסר במינרלים ובוויטמינים, מחלות מטבוליות שונות כדוגמת מחלות בלוטת

תוצאות ראשוניות טובות [22]. טיפול ההמשך הוא לרוב תומך, בתרופות. הטיפול המקובל ביותר הוא באמצעות קלונזפם (Clonazepam) בעיקר בנטילה מקומית (מציצת הטבלית). מתרחשת ככל הנראה גם ספיגה חלקית של החומר הפעיל ופעילות כללית שלו [23], גם חצי מ"ג קלונזפם במתן פומי [24], לא הוכח כיעיל יותר מזה המתקבל במתן מקומי [25]. טיפול מקומי נוסף הוא באמצעות קפסיצין (Capsaicin) – תמצית פלפל, אם כי הטיפול בו עלול לגרום לכאב עז המתווסף לבעיה הבסיסית [26]. תוספי מזון כדוגמת חומצה אלפא ליפואית (Alpha-lipoic acid) נמצאו יעילים בחלק מן העבודות [27]. תחליפי הורמונים שונים נוסו כטיפול, אך לא קיימים מספיק נתונים שיצדיקו טיפול בהם. אלוש מקומי באמצעות מאלחשים כדוגמת לידוקאין (Lidocaine) מקל לעיתים, אך עלול גם להחמיר את תחושת חוסר הנוחות והכאב [28,29]. טיפול פסיכולוגי-התנהגותי (Cognitive Behavioral Treatment – CBT) עשוי להוביל לשיפור משמעותי [30].

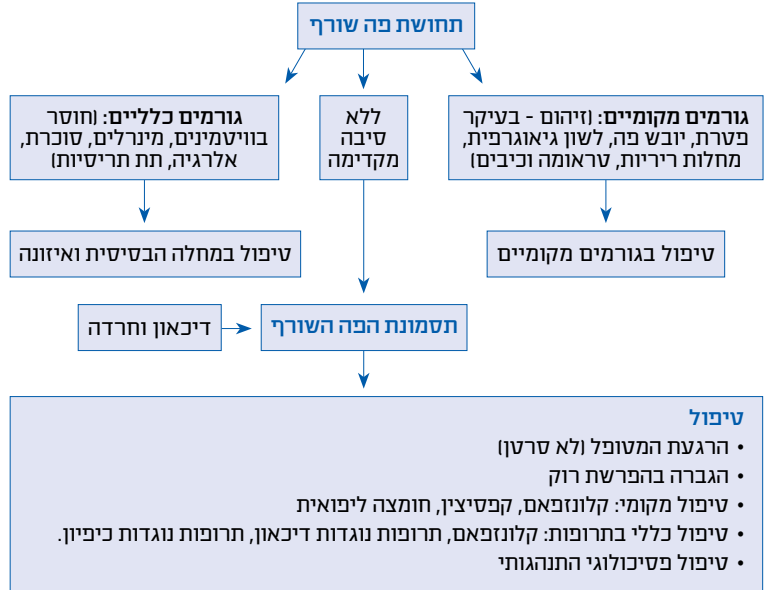
סיכום ומסקנות

תסמונת הפה השורף היא מחלה כרונית טורדנית, הפוגעת באיכות החיים של הלוקים בה. למרות היותה מחלה טבה, היעדר מימצאים בבדיקה קלינית, הקושי באבחון והיעדר טיפול יעיל, גורמים לתסכול רב הן לחולה והן לצוות הרפואי המטפל. תסכול זה מצטרף לסבלו של החולה וכופה עליו תחושת חוסר אונים. ההתייחסות לתסמונת כאל כאב עצבי, כפי שהוצע בשנים האחרונות, הכולל ככל הנראה מעורבות של המערכת הדופמינרגית, פותח חלון חדש לאפשרויות טיפול ומציג אופק אפשרי לחולה ולרופא. הטיפול בחולים אלה צריך להיות טיפול אינטגרטיבי ולכלול בשלב ראשון אבחנה מبدלת בין תפ"ש שניונית בעלת גורם הניתן לזיהוי ולטיפול לבין תפ"ש ראשונית המחייבת המשך טיפולים מקלים (תרשים 1). מגוון הטיפולים הנוכחי מהווה גורם מדרבן להפניית חולים אלה למומחים בתחום שזוהו עיסוקם המרכזי, כגון מומחים ברפואת הפה אשר אמונים על האבחון, לשם התאמת הטיפול המיטבי.

מחבר מכותב: ירון חביב

המחלקה לרפואת הפה, הדסה עין כרם, ירושלים
טלפון: 02-6776151, פקס: 02-6771111
דוא"ל: yaron.haviv@gmail.com

תרשים 1: גורמים וטיפול



חשש למחלה נלווית או לסרטן. מתבצע גירוי הפרשת הרוק גם אם לא יותר יובש פה באמצעות ממריצי הפרשת רוק (Sialogogues) כדוגמת סוכריות חמוצות, תחליפי רוק או תרופות כדוגמת פילוקרפיין (Pilocarpine), הניתנות כשחלה הפחתה בפעילות בלוטות הרוק [19]. יש הטוענים כי רצוי להתחיל בטיפול נוגד פטרת מקומי לשבועיים, אף ללא ביצוע תרבות או זיהוי קליני של פטרת [20]. מאחר שניתן להגדיר את התסמונת ככאב נירופתי, הטיפול הראשוני כולל גם טיפולים להקלה על כאבים; תרופות נוגדות דיכאון ונוגדות כפיון, הניתנות לרוב נגד כאב כרוני ממקור עצבי, נוסו במספר רב של עבודות, אך ללא הצלחה חד משמעית. בין התרופות שנוסו ללא הצלחה חד משמעית ניתן למנות את Trazodone, Paroxetine, Amitriptyline, Nortriptyline, Milnacipran, Gabapentin, Pregabalin Carbamazepine [20]. במספר עבודות הוצגו תוצאות טובות יותר בתרופות נוגדות פסיכוזה כדוגמת אמיסולפריד (Amisulpride) [21], אך הן עדיין לא התקבלו כטיפול מקובל ונפוץ. טיפול בלייזר בעל עוצמה נמוכה – Low level laser therapy העלה

ביבליוגרפיה

- Olesen J & Steiner TJ, The International classification of headache disorders, 2nd edn (ICDH-II). J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004;75:808-11.
- The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia, 2013;33: 629-808.
- 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;155:1424-5.
- Basker RM, Sturdee DW & Davenport JC, Patients with burning mouths. A clinical investigation of causative factors, including the climacteric and diabetes. Br Dent J, 1978;145:9-16.
- Zeller A, Burning tongue in a 47-year-old housewife]. Praxis (Bern 1994), 2001;90:1103-5.
- Lipton JA, Ship JA & Larach-Robinson D, Estimated prevalence and distribution of reported orofacial pain in the United States. J Am Dent Assoc, 1993;124:115-21.
- Grushka M, Epstein JB & Gorsky M, Burning mouth syndrome. Am Fam Physician, 2002;65:615-20.
- Bergdahl M & Bergdahl J, Burning mouth syndrome: prevalence and associated factors. J Oral Pathol Med [Research Support, Non-U.S. Gov't], 1999;28:350-4.
- Jaaskelainen SK, Pathophysiology of primary burning mouth syndrome. Clin Neurophysiol, 2012;123:71-7.
- Svensson P, Bjerring P, Arendt-Nielsen L & Kaaber S, Sensory and pain thresholds to orofacial

- argon laser stimulation in patients with chronic burning mouth syndrome. *Clin J Pain*, 1993;9:207-15.
11. Jaaskelainen SK, Forssell H & Tenovu O, Abnormalities of the blink reflex in burning mouth syndrome. *Pain*, 1997;73:455-60.
 12. Albuquerque RJ, de Leeuw R, Carlson CR & al, Cerebral activation during thermal stimulation of patients who have burning mouth disorder: an fMRI study. *Pain [Research Support, Non-U.S. Gov't]*, 2006;122:223-34.
 13. Eliav E, Altered structure and function in hippocampus and medial frontal cortex in patients with burning mouth syndrome. *Pain*, 2014.
 14. Lee YC, Hong IK, Na SY & Eun YG, Evaluation of Salivary Function in Patients with Burning Mouth Syndrome. *Oral Dis*, 2014 Jun 24.
 15. De Moura SA, de Sousa JM, Lima DF & al, Burning mouth syndrome (BMS): sialometric and sialochemical analysis and salivary protein profile. *Gerodontology*, 2007;24:173-6.
 16. Terai H & Shimahara M, Tongue pain: burning mouth syndrome vs Candida- associated lesion. *Oral Dis*, 2007.
 17. Drage LA & Rogers RS 3rd, Clinical assessment and outcome in 70 patients with complaints of burning or sore mouth symptoms. *Mayo Clin Proc*, 1999;74:223-8.
 18. Coculescu EC, Radu A & Coculescu BI, Burning mouth syndrome: a review on diagnosis and treatment. *Journal of Medicine and Life*, 2014;7:512-515.
 19. Gorsky M, Silverman S, Jr & Chinn H, Clinical characteristics and management outcome in the burning mouth syndrome. An open study of 130 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1991;72:192-5.
 20. Zakrzewska JM, Forssell H & Glenny AM, Interventions for the treatment of burning mouth syndrome. *Cochrane Database Syst Rev. [Meta-Analysis Review]*, 2005:CD002779.
 21. Bogetto F, Venturello S, Albert U & al, Gender-related clinical differences in obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry*, 1999;14:434-41.
 22. Romeo U, Del Vecchio A, Capocci M & al, The low level laser therapy in the management of neurological burning mouth syndrome. A pilot study. *Ann Stomatol (Roma)*, 2010;1:14-8.
 23. Gremeau-Richard C, Woda A, Navez ML & al, Topical clonazepam in stomatodynia: a randomised placebo-controlled study. *Pain. [Clinical Trial Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]*, 2004;108:51-7.
 24. Heckmann SM, Kirchner E, Grushka M & al, A double-blind study on clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Laryngoscope. [Comparative Study Randomized Controlled Trial]*, 2012;122:813-6.
 25. 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;86:557-61.
 26. Marino R, Torretta S, Capaccio P & al, Different therapeutic strategies for burning mouth syndrome: preliminary data. *J Oral Pathol Med [Comparative Study Randomized Controlled Trial]*, 2010;39:611-6.
 27. Femiano F, Gombos F, Scully C & al, Burning mouth syndrome (BMS): controlled open trial of the efficacy of alpha-lipoic acid (thioctic acid) on symptomatology. *Oral Dis. [Clinical Trial Comparative Study Controlled Clinical Trial]*, 2000;6:274-7.
 28. Formaker BK, Mott AE & Frank ME, The effects of topical anesthesia on oral burning in burning mouth syndrome. *Ann N Y Acad Sci. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]*. 1998 Nov 30;855:776-80.
 29. Sardella A, Uglietti D, Demarosi F & al, Benzydamine hydrochloride oral rinses in management of burning mouth syndrome. A clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. Clinical Trial Comparative Study Randomized Controlled Trial*, 1999;88:683-6.
 30. Bergdahl J, Anneroth G & Ferris H, Cognitive therapy in the treatment of patients with resistant burning mouth syndrome: a controlled study. *J Oral Pathol Med, Clinical Trial Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't*, 1995;24:213-5.