



# REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

[www.reumatologia.com.br](http://www.reumatologia.com.br)



## Artigo original

# Diretrizes de conduta e tratamento de síndromes febris periódicas: síndrome de febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite



Maria Teresa R.A. Terreri<sup>a,\*</sup>, Wanderley Marques Bernardo<sup>b</sup>, Claudio Arnaldo Len<sup>a</sup>, Clovis Artur Almeida da Silva<sup>c</sup>, Cristina Medeiros Ribeiro de Magalhães<sup>d</sup>, Silvana B. Sacchetti<sup>e</sup>, Virgínia Paes Leme Ferriani<sup>f</sup>, Daniela Gerent Petry Piotto<sup>a</sup>, André de Souza Cavalcanti<sup>g</sup>, Ana Júlia Pantoja de Moraes<sup>h</sup>, Flavio Roberto Sztajn bok<sup>i</sup>, Sheila Knupp Feitosa de Oliveira<sup>j</sup>, Lucia Maria Arruda Campos<sup>c</sup>, Marcia Bandeira<sup>k</sup>, Flávia Patricia Sena Teixeira Santos<sup>l</sup> e Claudia Saad Magalhães<sup>m</sup>

<sup>a</sup> Setor de Reumatologia Pediátrica, Departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup> Centro de Desenvolvimento de Educação Médica, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

<sup>c</sup> Unidade de Reumatologia Pediátrica, Instituto da Criança, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

<sup>d</sup> Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB), Brasília, DF, Brasil

<sup>e</sup> Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

<sup>f</sup> Serviço de Imunologia, Alergia e Reumatologia Pediátrica, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

<sup>g</sup> Serviço de Reumatologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

<sup>h</sup> Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil

<sup>i</sup> Serviço de Reumatologia, Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>j</sup> Serviço de Reumatologia Pediátrica, Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>k</sup> Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba, PR, Brasil

<sup>l</sup> Serviço de Reumatologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

<sup>m</sup> Unidade de Reumatologia Pediátrica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Botucatu, SP, Brasil

## INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 7 de julho de 2015

Aceito em 30 de agosto de 2015

On-line em 1 de outubro de 2015

Palavras-chave:

Síndrome de febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite cervical

## R E S U M O

**Objetivo:** Estabelecer diretrizes baseadas em evidências científicas para manejo da síndrome de febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite (PFAPA).

**Descrição do método de coleta de evidência:** A Diretriz foi elaborada a partir de cinco questões clínicas que foram estruturadas por meio do PICO (Paciente, Intervenção ou Indicador, Comparação e Outcome), com busca nas principais bases primárias de informação científica. Após definir os estudos potenciais para sustento das recomendações, esses foram graduados pela força da evidência e pelo grau de recomendação.

**Resultados:** Foram recuperados e avaliados pelo título e resumo 806 trabalhos e selecionados 32 artigos, para sustentar as recomendações.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [teterreri@terra.com.br](mailto:teterreri@terra.com.br) (M.T.R.A. Terreri).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2015.08.005>

0482-5004/© 2015 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Diretrizes  
Infância  
Febre  
Síndromes autoinflamatórias

**Recomendações:** 1. O diagnóstico da PFAPA é clínico e de exclusão, deve a suspeita ser considerada em crianças que apresentam episódios febris de origem indeterminada recorrentes e periódicos ou amigdalites de repetição, intercalados com períodos assintomáticos, sobretudo em crianças em bom estado geral e com desenvolvimento pondero-estatural mantido; 2. Os achados laboratoriais são inespecíficos. Não existem alterações patognomônicas nos exames complementares; 3. A evidência que sustenta a indicação do tratamento cirúrgico (tonsilectomia com ou sem adenoidectomia) é baseada em dois ensaios clínicos randomizados não cegos que incluíram pequeno número de pacientes; 4. O uso de prednisona no início do quadro febril em pacientes com PFAPA mostrou ser eficaz. Melhores evidências ainda são necessárias para apoiar seu uso na PFAPA; 5. Apesar de os resultados obtidos de estudos com inibidores de IL-1 $\beta$  serem promissores, esses são limitados a poucos relatos de casos.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

### Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes: periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome

#### A B S T R A C T

**Keywords:**  
Syndrome of periodic fever,  
aphthous stomatitis,  
pharyngitis, and cervical adenitis  
Guidelines  
Childhood  
Fever  
Autoinflammatory syndromes

**Objective:** To establish guidelines based on scientific evidence for the management of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) syndrome.

**Description of the evidence collection method:** The Guideline was prepared from 5 clinical questions that were structured through PICO (Patient, Intervention or indicator, Comparison and Outcome), to search in key primary scientific information databases. After defining the potential studies to support the recommendations, these were graduated considering their strength of evidence and grade of recommendation.

**Results:** 806 articles were retrieved and evaluated by title and abstract; from these, 32 articles were selected to support the recommendations.

**Recommendations:** 1. PFAPA is a diagnosis of exclusion established on clinical grounds, and one must suspect of this problem in children with recurrent and periodic febrile episodes of unknown origin, or with recurrent tonsillitis interspersed with asymptomatic periods, especially in children in good general condition and with preservation of weight and height development; 2. Laboratory findings are nonspecific. Additional tests do not reveal pathognomonic changes; 3. The evidence supporting an indication for surgical treatment (tonsillectomy with or without adenoidectomy), is based on two non-blinded randomized clinical trials with small numbers of patients; 4. The use of prednisone at the onset of fever in patients with PFAPA proved to be an effective strategy. There is still need for more qualified evidence to support its use in patients with PFAPA; 5. Despite promising results obtained in studies with IL-1 $\beta$  inhibitors, such studies are limited to a few case reports.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

### Descrição do método de coleta de evidência

A Diretriz foi elaborada a partir de cinco questões clínicas relevantes e relacionadas ao manejo da síndrome de febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite (PFAPA). As questões foram estruturadas por meio do Pico (Paciente, Intervenção ou Indicador, Comparação e Outcome) e permitiram gerar estratégias de busca da evidência (descritas após cada questão, com o número de trabalhos recuperados) nas principais bases primárias de informação científica (Medline/Pubmed, Embase, Lilacs/SciELO, Cochrane Library). A evidência recuperada foi selecionada a partir da avaliação crítica com instrumentos (escores) discriminatórios: Jadad

e Grade para ensaios clínicos randomizados e New Castle Ottawa Scale para estudos observacionais. Após definir os estudos potenciais para sustento das recomendações, esses foram graduados pela força da evidência e pelo grau de recomendação segundo a classificação de Oxford (disponível em [www.cebm.net](http://www.cebm.net)), incluindo a evidência disponível de maior força.

### Sumário dos graus de recomendação e força de evidência

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Objetivo

Estabelecer diretrizes baseadas em evidências científicas para manejo da síndrome de febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite.

**Quando devemos suspeitar de que um indivíduo é portador da síndrome de febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite cervical?**

### Estratégia

(Pharyngitis OR Pharyngitides OR Sore Throat OR Lymphadenitis OR Adenitis OR Stomatitis, Aphthous OR Fever OR PFAPA) AND Periodicity\*. n = 336

Descrita por Marshall pela primeira vez em 1987, a PFAPA é a síndrome autoinflamatória pertencente ao grupo das síndromes febris recorrentes mais comum na infância apesar de a sua prevalência exata não ser conhecida<sup>1</sup> (C). Trata-se de doença autolimitada, recorrente febril, bem caracterizada do ponto de vista clínico com base na descrição de relatos de casos e séries de casos<sup>2</sup> (C). Inicia-se quase sempre antes dos cinco anos e na maioria dos pacientes o quadro se resolve espontaneamente antes dos 10-12 anos. Raros casos têm sido relatados na idade adulta<sup>3,4</sup> (C). Apresenta etiologia ainda desconhecida, entretanto, expressão aumentada de genes relacionados a IL-1 $\beta$ , interferon e quimiocinas tem sido encontrada durante os períodos febris<sup>5</sup> (D). Número significativo de pacientes com síndrome PFAPA apresenta história familiar positiva para a recorrência de episódios febris, o que sugere possível origem genética, apesar de nunca ter sido identificada mutação<sup>6</sup> (C).

A PFAPA caracteriza-se pela presença de episódios recorrentes súbitos de febre elevada, que duram de dois a oito dias e que se repetem a cada duas a 12 semanas, acompanhados por úlceras aftosas, faringite, por vezes com exsudato, ou linfadenopatia cervical (cadeia cervical superior), com linfonodos móveis e indolores, na ausência de infecção respiratória alta<sup>3</sup> (C). Os pacientes geralmente se queixam de mal-estar horas antes do início de um ataque. Faringite e adenite cervical estão presentes em 80 a 100% dos pacientes e estomatite aftosa em 60 a 70%. Outros sintomas associados são dor abdominal, artralgia, cefaleia, náuseas ou vômitos<sup>7</sup> (C). Para o diagnóstico dessa síndrome não é necessária a presença de todos os sintomas, deve-se afastar a possibilidade de episódio de infecção do trato respiratório superior, apresentar períodos assintomáticos entre os ataques e manter crescimento e desenvolvimento psicomotor normais<sup>8</sup> (D).

### Recomendação

O diagnóstico da PFAPA é clínico e de exclusão. A suspeita deve ser considerada em crianças que apresentam episódios febris de origem indeterminada recorrentes e periódicos ou amidalites de repetição, intercalados com períodos

assintomáticos, sobretudo em crianças em bom estado geral e com desenvolvimento pondero-estatural mantido. Outras doenças autoinflamatórias monogênicas, tais como síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral (TRAPS) e deficiência de mevalonato quinase, devem entrar no diagnóstico diferencial.

**Quais exames devem ser solicitados para a avaliação de pacientes com síndrome de febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite cervical?**

### Estratégia

(Pharyngitis OR Pharyngitides OR Sore Throat OR Lymphadenitis OR Adenitis OR Stomatitis, Aphthous OR Fever OR PFAPA) AND Periodicity\* AND (Diagnosis/Broad[filter]). n = 150

Os achados laboratoriais são inespecíficos e o diagnóstico da síndrome PFAPA é clínico<sup>9</sup> (C). Embora não ofereçam alterações patognomônicas, os exames complementares devem ser solicitados para embasar a exclusão de outros diagnósticos. As crises estão frequentemente associadas a leucocitose com neutrofilia moderada e elevação na velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR) que se normalizam nos intervalos entre as crises<sup>10</sup> (C). Níveis de hemoglobina encontram-se normais e os níveis de plaquetas podem estar normais ou discretamente elevados. Cultura de secreção das tonsilas pode ser feita com o objetivo de excluir doenças que podem apresentar sintomatologia similar, especialmente infecção por estreptococos<sup>11</sup> (D).

### Recomendação

Os achados laboratoriais são inespecíficos e o diagnóstico é clínico e de exclusão. Não existem alterações patognomônicas nos exames complementares.

**Qual o papel da abordagem cirúrgica (tonsilectomia associada ou não a adenoidectomia) no tratamento da síndrome de febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite cervical?**

### Estratégia

(Pharyngitis OR Pharyngitides OR Sore Throat OR Lymphadenitis OR Adenitis OR Stomatitis, Aphthous OR Fever OR PFAPA) AND Periodicity\* (Therapy/Broad[filter]). n = 93

Vários estudos do tipo série de casos têm apresentado bons resultados, com relato da completa resolução dos sintomas em pacientes com diagnóstico de PFAPA que foram submetidos ao tratamento cirúrgico (tonsilectomia)<sup>12-16</sup> (C). Todavia há controvérsia a respeito dessa abordagem<sup>17</sup> (C). Revisão sistemática que analisou a evidência sobre o papel da amigdalectomia ou adenoidectomia no tratamento de crianças com síndrome PFAPA identificou que o sucesso da abordagem cirúrgica é amplamente variável, com estudos que demonstram completa resolução dos sintomas e outros que não identificaram qualquer melhoria clínica<sup>18</sup> (A). Uma metanálise publicada em 2010 observou que na comparação entre o tratamento clínico com corticosteroides e a tonsilectomia, ambas as terapêuticas mostraram-se igualmente efetivas no tratamento da PFAPA. No entanto, a intervenção cirúrgica foi considerada como a melhor opção como resolução em longo prazo<sup>19</sup> (A). Levando em consideração a possibilidade de

riscos cirúrgicos relacionados à tonsilectomia, o procedimento cirúrgico deve ser considerado naqueles pacientes em que os sintomas da PFAPA claramente interferem na qualidade de vida ou naqueles que apresentam má resposta ao tratamento clínico.

Um ensaio clínico randomizado com o intuito de analisar a eficácia da tonsilectomia em crianças com média de 4,1 anos (n=26) que apresentaram ao menos cinco episódios relacionados à síndrome PFAPA identificou que todas aquelas que haviam sido submetidas à tonsilectomia (n=14) apresentavam-se livres dos sintomas no sexto mês de seguimento, com desaparecimento dos episódios febris. No grupo mantido sobre vigilância clínica apenas metade teve desaparecimento dos sintomas (6/12)<sup>20</sup> (B). Quatro das 14 crianças submetidas ao tratamento cirúrgico apresentaram episódio febril compatível com febre periódica nos seis meses após a cirurgia em comparação com 34 episódios relatados por todas as crianças do grupo controle (0,05 episódio por criança/mês no grupo submetido à cirurgia versus 0,47 episódio por criança/mês no grupo controle, baseado no período de seguimento de seis meses). Após o sexto mês de seguimento, 42% das crianças alocadas no grupo controle foram submetidas ao tratamento cirúrgico em virtude da persistência dos sintomas. Neste estudo, não se identificaram complicações relacionadas à cirurgia<sup>20</sup> (B).

Outro ensaio clínico randomizado não cego que analisou também o papel da tonsilectomia (com adenoidectomia) randomizou crianças com diagnóstico de PFAPA (n=39) para tratamento cirúrgico (n=19) ou acompanhamento clínico apenas (grupo controle n=20). Ambos os grupos receberam tratamento com corticoide<sup>21</sup> (B). Neste estudo foi possível identificar no fim de 18 meses de seguimento resolução completa dos sintomas em 13 pacientes; 12 (12/19) haviam sido randomizados para o tratamento cirúrgico. Foram identificados 12 episódios da PFAPA no grupo submetido à intervenção cirúrgica em comparação com 179 episódios registrados no grupo controle, durante o período de seguimento de 18 meses (0,04 episódio por criança/mês no grupo submetido à cirurgia versus 0,5 episódio por criança/mês no grupo controle com RR=0,07 e IC95%: 0,04 a 0,13). A proporção de pacientes que experimentaram resolução dos sintomas com cirurgia e acompanhamento clínico foi de 63% versus 5%, respectivamente<sup>21</sup> (B).

#### Recomendação

A evidência que sustenta a indicação do tratamento cirúrgico (tonsilectomia com ou sem adenoidectomia) de indivíduos com PFAPA é baseada em dois ensaios clínicos randomizados não cegos que incluíram pequeno número de pacientes<sup>22,23</sup> (A). Apesar de esses estudos demonstrarem efetividade do tratamento cirúrgico, com resolução imediata e em longo prazo dos sintomas relacionados a essa síndrome, cada caso deve ser avaliado individualmente e novos estudos devem ser conduzidos. Levando em consideração a possibilidade de riscos cirúrgicos relacionados à tonsilectomia, alguns autores sugerem que o procedimento cirúrgico deveria ser considerado naqueles pacientes em que os sintomas da PFAPA claramente interferem na qualidade de vida ou naqueles que apresentam má resposta ao tratamento clínico.<sup>22</sup>

#### Qual o papel do corticosteroide no tratamento da síndrome de febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite cervical?

##### Estratégia

(pharyngitis OR pharyngitides OR lymphadenitis OR adenitis OR stomatitis, aphthous) AND (fever, periodic OR periodicity OR syndrome OR PFAPA) AND (steroids OR Glucocorticoid\* OR prednisone OR dexamethasone)=208

Relatos e séries de casos têm demonstrado resolução da febre em menos de seis horas e dos outros sintomas em menos de 48 horas, com dose inicial de prednisona 1-2 mg/kg/dose. Pode-se repetir uma segunda dose de 0,5-1 mg/kg se a febre não tiver cessado em 48 a 72 horas<sup>3,7,24-27</sup> (C).

Uma série de casos com 12 crianças evidenciou melhoria imediata da febre em nove pacientes, após a dose de prednisona, e o intervalo entre as crises foi estendido de 21 dias (média do intervalo prévio ao tratamento) para 133 dias no pós-tratamento (p=0,007)<sup>2</sup> (C). Por outro lado, uma redução de até 50% no tempo de intervalo entre as crises já foi atribuída ao uso de corticosteroides.<sup>4</sup>

Em adultos com PFAPA a prednisona em dose de 60 mg/dia administrada no início do quadro sintomático melhorou o estado febril, assim como houve melhoria importante dos outros sintomas, sobretudo em relação à diminuição do exsudato tonsilar e de úlceras orais. No seguimento, oito dos 15 pacientes avaliados apresentaram aumento na incidência dos episódios de crises, que recorreram em intervalos de três semanas, após início do tratamento com corticosteroide<sup>4</sup> (C).

Em um ensaio clínico randomizado<sup>28</sup> (B) com 41 crianças, foi comparado tratamento com baixas doses de prednisona e com doses mais altas. As crianças foram divididas em dois grupos para receber 0,5 mg/kg/dia ou 2 mg/kg/dia. No primeiro grupo o quadro febril cessou em 8-12 horas e no segundo grupo em 6-8 horas. Os outros sintomas cessaram após 24 horas nos dois grupos. Não houve aumento do intervalo entre as crises com uso de prednisona nas duas doses. Os efeitos adversos observados foram inquietude e perturbação do sono, os quais podem ser minimizados com a administração da dose de corticosteroide no mínimo quatro a seis horas antes de se deitar.

##### Recomendação

O uso de prednisona na dose de 1-2 mg/kg/dose no início do quadro febril em pacientes com PFAPA mostrou ser eficaz em diversas séries e relatos de casos e em um estudo randomizado. Apesar de os estudos abrangerem pequenas amostras e não serem do tipo placebo-controlado, o uso de prednisona conforme demanda provavelmente representa uma estratégia terapêutica válida para as crises dessa síndrome, com baixo risco de eventos adversos.<sup>29</sup> Melhores evidências ainda são necessárias para apoiar seu uso na PFAPA.

#### Qual o papel dos bloqueadores de IL-1 no tratamento da síndrome de febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite cervical?

##### Estratégia

(pharyngitis OR pharyngitides OR lymphadenitis OR adenitis OR stomatitis, aphthous) AND (fever, periodic OR periodicity

OR syndrome OR pfapa) AND (Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein OR Anakinra OR Kineret OR Anril OR Receptors, Interleukin) n = 19

Os mecanismos inflamatórios adjacentes à PFAPA ainda são desconhecidos. Um estudo evidenciou aumento sérico das citocinas IL-1 $\beta$  e IL-6 quando comparado com o grupo controle e diminuição dos níveis séricos das citocinas anti-inflamatórias, principalmente IL-4 e IL-10<sup>30</sup> (C).

Um estudo analisou o perfil hematológico, os marcadores inflamatórios e os níveis de citocinas em 15 crianças com PFAPA durante e fora dos episódios febris. A capacidade dos monócitos de secretar IL-1 $\beta$  foi avaliada por meio de Elisa e a secreção de IL-1 $\beta$  ativa foi visualizada por meio de Western blotting. Nos períodos febris, monócitos estimulados secretavam significativamente mais IL-1 $\beta$  do que fora dos episódios febris. Os autores concluíram que a produção de IL-1 $\beta$  por monócitos é desregulada em pacientes com PFAPA e aproximadamente 20% deles apresentavam variantes NLRP3. Isso sugere que os genes relacionados com o inflamassoma podem estar envolvidos nessa síndrome autoinflamatória<sup>31</sup> (C). Em um relato de caso, um paciente adulto de 27 anos, resistente ao tratamento convencional com prednisona e tonsilectomia e com mais de 10 ataques/ano, recebeu o inibidor de IL-1 $\beta$ , anakinra 100 mg/dia. Após seis meses de seguimento manteve-se assintomático e sem sinal de recorrência<sup>32</sup> (C).

Em um ensaio clínico randomizado com 21 crianças, foram analisadas amostras de sangue de pacientes com PFAPA, de pacientes com outras febres periódicas hereditárias e de crianças saudáveis. Nos pacientes com PFAPA foi evidenciada significativa elevação de C3, IL 18 e da IL-1 $\beta$ , nos períodos febris. Nesse mesmo estudo, cinco pacientes com PFAPA foram tratados com um antagonista do receptor de IL1 recombinante e em todos foi observada rápida resposta clínica<sup>5</sup> (B).

#### Recomendação

Apesar de os resultados obtidos com inibidores de IL-1 $\beta$  serem promissores, os estudos são limitados a poucos relatos de casos. São necessários ensaios clínicos randomizados para definir o papel dos inibidores de IL-1 $\beta$  no manejo da PFAPA.

#### Conflitos de interesse

Maria Teresa R. A. Terreri e Flavio Roberto Sztajn bok são palestrantes da Novartis. Clovis Artur Almeida da Silva tem conflitos de interesse com o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq 302724/2011-7), Federico Foundation e Núcleo de Apoio à Pesquisa Saúde da Criança e do Adolescente da USP (NAP-CriAd). Os outros autores declaram não haver conflitos de interesse.

#### REFERÊNCIAS

1. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr*. 1987;110(1):43-6. PMID: 3794885.
2. Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr*. 2010;99(2):178-84. Review. PMID: 19889105.
3. Padeh S, Brezniak N, Zemer D, Pras E, Livneh A, Langevitz P, et al., Migdal A, Pras M, Passwell JH. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr*. 1999;135(1):98-101. PMID: 10393612.
4. Padeh S, Stoffman N, Berkun Y. Periodic fever accompanied by aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA syndrome) in adults. *Isr Med Assoc J*. 2008;10(5):358-60. PMID: 18605359.
5. Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P, Feder H, Salazar JC, Fleisher TA, et al., Brown MR, Edwards KM, Ward MM, Colbert RA, Sun HW, Wood GM, Barham BK, Jones A, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R, Athreya B, Barron KS, Kastner DL. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) is a disorder of innate immunity and Th1 activation responsive to IL-1 blockade. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(17):7148-53. PMID: 21478439.
6. Cochard M, Clet J, Le L, Pillet P, Onrubia X, Guéron T, et al., Faouzi M, Hofer M. PFAPA syndrome is not a sporadic disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(10):1984-7. PubMed PMID: 20601652.
7. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr*. 1999;135(1):15-21. PMID: 10393598.
8. Hofer M, Mahlaoui N, Prieur AM. A child with a systemic febrile illness - Differential diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(4):627-40. Review. PMID: 16979528.
9. Sampaio I, Marques JG. Periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis: report of 21 cases. *Acta Med Port*. 2011;24(1):37-42. Portuguese. PMID: 21672440.
10. Førsvoll JA, Oymar K. C-reactive protein in the periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Acta Paediatr*. 2007;96(11):1670-3. PMID: 17937691.
11. Feder HM Jr. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis: a clinical review of a new syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2000;12(3):253-6. Review. PMID: 10836162.
12. Galanakis E, Papadakis CE, Giannoussi E, Karatzanis AD, Bitsori M, Helidonis ES. PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy. *Arch Dis Child*. 2002;86(6):434-5. PMID: 12023179.
13. Wong KK, Finlay JC, Moxham JP. Role of Tonsillectomy in PFAPA Syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;134(1):16-9. PMID: 18209129.
14. Licameli G, Jeffrey J, Luz J, Jones D, Kenna M. Effect of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;134(2):136-40. Review. PMID: 18283154.
15. Licameli G, Lawton M, Kenna M, Dedeoglu F. Long-term surgical outcomes of adenotonsillectomy for PFAPA syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;138(10):902-6. PMID: 23069819.
16. Kyvsgaard N, Mikkelsen T, Korsholm J, Veirum JE, Herlin T. Periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. *Dan Med J*. 2012;59(7):A4452. PMID: 22759839.
17. Parikh SR, Reiter ER, Kenna MA, Roberson D. Utility of tonsillectomy in 2 patients with the syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129(6):670-3. PMID: 12810475.
18. Leong SC, Karkos PD, Apostolidou MT. Is there a role for the otolaryngologist in PFAPA syndrome? A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006;70(11):1841-5. Review. PMID: 16908073.

19. Peridis SI, Pilgrim G, Koudoumnakis E, Athanasopoulos I, Houlakis M, Parpounas K. PFAPA syndrome in children: a meta-analysis on surgical versus medical treatment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74(11):1203-8. PMID: 20832871.
20. Renko M, Salo E, Putto-Laurila A, Saxen H, Mattila PS, Luotonen J, Ruuskanen O, et al., Uhari M. A randomized, controlled trial of tonsillectomy in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr.* 2007;151(3):289-92. PMID: 17719940.
21. Garavello W, Romagnoli M, Gaini RM. Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome: a randomized study. *J Pediatr.* 2009;155(2):250-3. PMID: 19464029.
22. Garavello W, Pignataro L, Gaini L, Torretta S, Somigliana E, Gaini R. Tonsillectomy in children with periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr.* 2011;159(1):138-42. Review. PMID: 21300374.
23. Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD, Chong LY, Venekamp RP. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;9. CD008669. PMID: 25209127.
24. Lagos FAR, Faura FJS. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome. *Aten Primaria.* 2012;44(11):684-5. Kyvsgaard N, Mikkelsen T, Korsholm J, Veirum JE, Herlin T. Periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. *Dan Med J* 2012;59(7):A4452. PMID: 22759839.
25. Tasher D, Somekh E, Dalal I. PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. *Arch Dis Child.* 2006;91(12):981-4. PMID: 16595648.
26. Król P, Böhm M, Sula V, Dytrych P, Katra R, Nemcová D, Dolezalová P. PFAPA syndrome: clinical characteristics and treatment outcomes in a large single-centre cohort. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(6):980-7. PMID: 24237762.
27. De Cunto C, Britos M, Eymann A, Deltetto N, Liberatore D. Periodic fever: a description of twelve patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA). *Arch Argent Pediatr.* 2010;108(5):445-8. PMID: 21132234.
28. Yazgan H, Gültekin E, Yazıcılar O, Sagun ÖF, Uzun L. Comparison of conventional and low dose steroid in the treatment of PFAPA syndrome: preliminary study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012;76:1588-90. PMID: 22858452.
29. Ter Haar NI, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, et al., Koné-Paut I, Cantarini L, Insalaco A, Neven B, Hofer M, Rigante D, Al-Mayouf S, Touitou I, Gallizzi R, Papadopoulou-Alataki E, Martino S, Kuemmerle-Deschner J, Obici L, Iagaru N, Simon A, Nielsen S, Martini A, Ruperto N, Gattorno M, Frenkel, Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Eurofever/Eurotraps Projects. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(5):675-85. PMID: 22753383.
30. Stojanov S, Hoffmann F, Kery A, Renner ED, Hartl D, Lohse P, et al. Cytokine profile in PFAPA syndrome suggests continuous inflammation and reduced anti-inflammatory response. *Eur Cytokine Netw.* 2006;17:90-7. PMID: 16840027.
31. Kolly L, Busso N, von Scheven-Get A, Bagnoud N, Moix I, Holzinger D, et al., Simon G, Ives A, Guarda G, So A, Morris MA, Hofer M. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome is linked to dysregulated monocyte IL-1 $\beta$  production. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(6):1635-43. PMID: 23006543.
32. Cantarini L, Vitale A, Galeazzi M, Frediani B. A case of resistant adult-onset periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome responsive to anakinra. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(4):593. PMID: 22931584.