

Zuchniak, Paweł, Godek, Grzegorz, Klajda, Katarzyna, Sidorczyk, Piotr, Król, Olgierd, Wysokińska, Olga. The PFAPA syndrome: review on diagnosis and management. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(12):67-73. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.12.010> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/39975> <https://zenodo.org/record/7320211>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2022; This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 13.09.2022. Revised: 29.10.2022. Accepted: 10.11.2022.

The PFAPA syndrome: review on diagnosis and management

1. Paweł Zuchniak: ORCID: 0000-0002-6757-4573;
e-mail: pzuchniak@icloud.com;
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie
2. Grzegorz Godek: ORCID: 0000-0001-7332-9534;
e-mail: grzes.godek@gmail.com;
1 Wojskowy Szpital Kliniczny w Lublinie
3. Katarzyna Klajda: ORCID: 0000-0002-7262-1530;
e-mail: katarzynabarbaraklajda@gmail.com;
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie
4. Piotr Sidorczyk: ORCID: 0000-0003-2197-2880;
e-mail: piotr.sid1995@gmail.com;
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie
5. Olgierd Król: ORCID: 0000-0001-6886-4997;
e-mail: okrol96@onet.pl;
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie
6. Olga Wysokińska: ORCID: 0000-0002-9679-9958;
e-mail: okwysokinska@gmail.com
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny w Lublinie nr 4

Abstract

Introduction and purpose: Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA syndrome) is the most common periodic fever condition in child age. Discussed syndrome is generally a self-limited condition, but it can significantly decrease the quality of child's life. It can be also challenge for parents, as well as medical professionals. Knowledge of the syndrome is very important among many specialists because early detection is the basis

of the correct differentia and proper treatment. Many researches has been made to explain the genetic and immunologic elements which play a significant role in the pathogenesis of PFAPA, but it is not fully understood. This review will focus on current knowledge regarding the pathogenesis of PFAPA, as well as surgical and conservative treatment strategies.

Material and methods: This review was based on available data collected in the PubMed database and published between 2013 and 2022. The study was conducted by reviewing key words as follows: "PFAPA", "treatment", "diagnosis", "tonsillectomy".

Results: The diagnosis of PFAPA syndrome consists of a typical clinical presentation, but sometimes diagnosis of this syndrome can be problematic. Some clinical criteria can be useful. We have vary of treatment arms depends on clinical targets. Depite that PFAPA is self limiting syndrome which can dissappear in later years of children's life.

Conclusions: PFAPA syndrom is rare disease, but is very important to put emphasis on knowledge about it. Early diagnosis of this syndrome can make physicians send patient to specialized ward, and it will be possible to start proper and efficient treatment. It is a question of the future that we will get more patophysilogic knowledge about this disease.

Keywords: PFAPA, treatment, diagnosis, tonsillectomy

Wprowadzenie

PFAPA to zespół objawów opisany po raz pierwszy w 1987 roku. Nazwa pochodzi od pierwszych liter angielskich nazw głównych manifestacji klinicznych: Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Cervical Adenitis (zespół okresowej gorączki, aftowego zapalenia jamy ustnej, zapalenia gardła i limfadenopatii szyjnej).[1][2]. Jest to najczęstsza przyczyna nawrotowej gorączki u dzieci. Większość manifestacji występuje przed 5. rż. Znane są także postaci o późniejszym początku. Charakteryzuje się epizodami gorączki trwającej przez 3 do 6 dni, cyklicznie nawracającej co 3 do 8 tygodni. Razem z nią występuje jeden z trzech głównych objawów: aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej gardła (bez cech infekcyjnych) lub powiększenie węzłów chłonnych szyjnych. [3][4] Częstość występowania nie jest dokładnie znana, dane norweskie szacują ją na ok. 2,3:10 000 dzieci poniżej 5. rż. z przewagą chłopców. [5] Okresy między nawrotami gorączki są bezobjawowe, zaś dziecko wzrasta i rozwija się prawidłowo.[4] Wiedza na temat patogenezы powyższego schorzenia nadal jest bardzo ograniczona. Zespół zaliczany jest do tzw. chorób autozapalnych. Wspomniana grupa chorób obejmuje genetycznie uwarunkowane zaburzenia funkcji wrodzonego układu odporności, które manifestują się nawracającymi stanami gorączkowymi z różnym spektrum objawów towarzyszących. [2]

Patogeneza

Dokładna etiopatogeneza pozostaje nieznana. Hipoteza infekcyjna nie została potwierdzona. [9] Nie ustalono podłoża genetycznego zespołu PFAPA w sposób jednoznaczny. Syndrom może występować sporadycznie, jednak dość często wywiad rodzinny pacjentów sugeruje możliwość wystąpienia predyspozycji genetycznej. Analizy genealogiczne sugerują, że może być dziedziczony autosomalnie dominująco z niepełną penetracją. [2][9] Często brany pod uwagę wytłumaczeniem jest genetyczna predyspozycja do nadmiernej odpowiedzi immunologicznej. Dobra odpowiedź kliniczna na tonsillektomię może sugerować występowanie przyczyny w migdałkach. [9] Podobnie do innych zespołów autozapalnych wyróżniana jest rola nadmiernej aktywacji inflamasomów i wydzielania interleukiny-1 w trakcie epizodów gorączki. W przebiegu nawrotów obserwuje się zwiększenie stężenia w surowicy krwi kaspazy-1, interleukiny-6, IP-10 oraz antagonisty receptora dla interleukiny 1 (IL1Ra), nie występuje zaś istotny wzrost TNF α czy MCP-1. Monocyty wyizolowane od

pacjentów w trakcie epizodu gorączki, po stymulacji lipopolisacharydami, wydzielają większe ilości IL-1 β niż komórki pobrane w okresie bezgorączkowym lub od osób zdrowych. Nawroty gorączki charakteryzują się zwiększeniem liczby monocytów, neutrofilii, z jednoczesnym obniżeniem liczby eozynofili i limfocytów. Najprawdopodobniej nieznanymi czynnikami środowiska są mechanizmem spustowym dla uruchomienia nadmiernej reakcji zapalnej z aktywacją układu dopełniacza oraz interleukin IL-1 β /IL-18, wraz z indukcją odpowiedzi Th1, a następnie wyhamowaniem aktywowanych limfocytów T w tkankach obwodowych.[2][9] Metaanaliza, której wyniki opublikowano w 2020 roku dowodzi, że wariant interleukiny *IL12A* (rs17753641) wykazuje silny związek z zespołem PFAPA (OR 2.13, $P = 6 \times 10^{-9}$). [11] Warto także nadmienić, że u dzieci z PFAPA obserwuje się mniejszą zapadalność na drobne infekcje wirusowe. [6] Zaobserwowano także zwiększoną liczbę nawracających gorączek od początku pandemii COVID-19. [4]

Obraz kliniczny

Najbardziej charakterystycznym objawem zespołu PFAPA jest pojawiająca się nagle gorączka. Zwykle jest wysoka tj. 39 °C–40 °C. Po raz pierwszy najczęściej pojawia się między 2 a 5 rokiem życia dziecka. [4][6] Pierwsze manifestacje obserwowane są między 3 miesiącem życia a 12 r.ż., zaś średni czas trwania epizodu gorączki wynosi od 2 do 7 dni, a okres między nimi to 14-60 dni. [3] U około 60% pacjentów można zaobserwować objawy prodromalne typowe dla chorób infekcyjnych, takie jak: apatia, bledność skóry, zmniejszenie apetytu, bóle brzucha, nudności, bóle głowy, rozdrażnienie czy bóle mięśni i stawów. U większej części pacjentów nawroty są bardzo regularne, co pozwala w przybliżeniu je przewidzieć. [4][6]

Istotną składową zespołu są symptomy, które towarzyszą gorączce:

1. zapalenie gardła i migdałków podniebiennych stwierdzone jest u około 90% przypadków, ma wiele cech wspólnych z anginą paciorkowcową i przebiega z zaczerwienieniem błony śluzowej, migdałki podniebienne są zaczerwienione i równomiernie powiększone, nierzadko pokryte białym nalotem
2. powiększenie węzłów chłonnych szyjnych dotyczy około 53–94% pacjentów, zazwyczaj jest symetryczne i bolesne
3. afty błon śluzowych jamy ustnej występują u powyżej 50% chorych, najczęściej są bolesne, nieliczne, drobne (<1 cm), płytkie oraz dobrze ograniczone, nie pozostawiają blizn. [4][6][7][9][12][13]

Rzutowi gorączki nie muszą towarzyszyć wszystkie powyższe objawy, różne jest też ich nasilenie u poszczególnych pacjentów. Mogą też występować inne dolegliwości typowe dla chorób infekcyjnych, takie jak: bóle głowy, ogólne osłabienie, dreszcze, bóle brzucha, wymioty, nudności, biegunka, bóle stawów i mięśni, kaszel, katar, a nawet wysypka. [4][6][7][9] U niektórych pacjentów obserwuje się ich mniejszą częstość w okresie letnim[2]. Przebieg jest zwykle kilkuletni, jednak z tendencją do samoistnej stopniowej remisji najczęściej w drugiej dekadzie życia. [2] W trakcie trwania choroby występują regularne okresy bezobjawowe, wzrost i rozwój dziecka pozostaje niezaburzony. [9] Według analizy 105 pacjentów z zespołem PFAPA wynika, że zespół ten częściej dotyka chłopców (68%). [10] Zdarza się, że nawroty choroby występują także w wieku dorosłym, zjawisko to szacuje się to na około 15 procent. [5]

Diagnostyka

Do chwili obecnej nie ustalono jednoznacznych kryteriów rozpoznania tej choroby. [6] Nie wykazano, aby jakiegokolwiek badania laboratoryjne w sposób jednoznaczny mogły przyczynić się do postawienia diagnozy. [15] O rozpoznaniu decydują przesłanki kliniczne. Najczęściej w praktyce stosowane są zmodyfikowane kryteria kliniczne Marshalla, na które składają się:

1. regularnie nawracające gorączki o początku poniżej 5. rż.

2. obecność objawów ogólnoustrojowych przy wykluczeniu obecności zakażenia górnych dróg oddechowych oraz przynajmniej jeden z charakterystycznych objawów: zapalenie gardła, limfadenopatia szyjna, aftowe zapalenie jamy ustnej
3. wykluczenie występowania cyklicznej neutropenii
4. bezobjawowe okresy między epizodami gorączki
5. prawidłowy przyrost długości i masy ciała [1] [9][14]

Warto zaznaczyć, że ostatnimi czasy spotykanych jest wiele przypadków zespołu PFAPA, które nie spełniają w pełni powyższych kryteriów. [6] W odpowiedzi na te potrzeby ukazały się również nowsze, bardziej restrykcyjne kryteria Vanoni.[3] Dla powiększającej się grupy chorych w wieku dorosłym przydatne są kryteria zaproponowane przez Cantarini. [15] Wnikliwa diagnostyka różnicowa służąca potwierdzeniu rozpoznania wymaga skierowania pacjenta do ośrodka specjalistycznego. W badaniach laboratoryjnych wykonanych w trakcie rzutu choroby możemy zauważyć: leukocytozę, najczęściej z przewagą neutrofilii oraz monocytozę. Epizodom gorączki towarzyszą zwiększone parametry stanu zapalnego (OB, CRP). Wykrywane stężenie prokalcytoniny nie ulega szczególnym wzrostom, zwraca uwagę bardzo duże stężenie amyloidu A w surowicy (SAA). W okresach bez gorączki powyższe parametry pozostają w granicach normy. [2][3][6][17]

Leczenie

W piśmiennictwie spotykamy wiele modeli podejścia do leczenia zespołu PFAPA. Ze względu na brak opartych na faktach wytycznych, które ujednoliciłyby podejście do problemu. Kwestią przyszłości pozostaje wypracowanie podejścia do tej jednostki chorobowej. [16] Wyróżniamy kilka strategii użytecznych w leczeniu zespołu PFAPA zależnych od celów, które chcemy osiągnąć:

1. Doraźne przerwanie epizodu gorączki
2. Zapobieganie nawrotom. [2][3][6][8][16]

Najczęściej używanymi lekami są glikokortykosteroidy w niskich dawkach. Najpopularniejszy w piśmiennictwie schemat zaleca: prednizon w pojedynczej dawce 1 mg/kg masy ciała na epizod. Jest on uważany przez 95% lekarzy za skuteczny lub bardzo skuteczny w opanowywaniu objawów choroby. Takie postępowanie cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa. [8][17] Decyzję o włączeniu leczenia najlepiej podjąć w ośrodku specjalistycznym. [6] Za skuteczny uznaje się również betametazon w dawce 0.1–0.2 mg/kg masy ciała. [3][8][16][18] Skuteczność glikokortykosteroidów w kilku badaniach kohortowych cytowanych w publikacji Gaggiano jest oceniana na około 80-90%. [8] Leki te skutecznie zatrzymują epizod gorączki, nawet we wczesnym początku i pozwalają w większości przypadków uzyskać poprawę kliniczną w kilka godzin. Nie są jednak skuteczne w zapobieganiu nawrotom choroby. [2][3][6][8] Niesteroidowe leki przeciwzapalne wykazują umiarkowaną skuteczność w opanowaniu gorączki w zespole PFAPA. Piśmiennictwo wskazuje na indometacynę lub ibuprofen, które są skuteczniejsze niż paracetamol. Leki te wykazują lepszą efektywność u pacjentów dorosłych niż u dzieci. [6][8] Możliwe jest również zastosowanie kombinacji ibuprofenu z paracetamolem. Wiąże się to z lepszą odpowiedzią kliniczną i zmniejszeniem dolegliwości.[5] Lekami używanymi w zapobieganiu epizodów gorączki są: kolchicina, cymetydyna oraz anakinra. [3][17][19][20] Kolchicina używana jako lek profilaktyczny w znacznym stopniu zmniejsza częstość nawrotów choroby. [19][20] Cymetydyna jest chętnie stosowana, ale charakteryzuje się umiarkowaną skutecznością. [3][17] Stosowanie anakinry (antagonista ludzkich receptorów interleukiny-1) wiąże się z wysokimi kosztami, więc jej stosowanie jest zarezerwowane dla ciężkich przypadków, jednak jej jednorazowa podaż cechuje się dużą skutecznością. Istnieją dane dotyczące stosowania anakinry w przypadkach opornych na leczenie w których okazała się jedynym możliwym do zastosowania lekiem. [3][17][19] Niektórzy autorzy wiążą częstość epizodów PFAPA z

niedoborem witaminy D. [3][8] Kolejną możliwością jest leczenie chirurgiczne: tonsillektomia lub tonsillektomia z adenotomią. Określana jest przez wiele źródeł jako najbardziej kontrowersyjna metoda leczenia. [3][19] Istnieje jednak wiele danych mówiących, że jest to metoda skuteczna, która daje możliwość trwałego zniknięcia objawów choroby. [2][3][8] Warto także wspomnieć, że nie udowodniono przewagi adenotonsillektomii nad adenotomią. [3][8][21]

Rokowanie

Określane jest jako dobre. Zespół PFAPA cechuje się typowym samoograniczającym przebiegiem. U większej części pacjentów ustępuje samoistnie po kilku latach. Średnia długość życia pacjentów nie odbiega od przeciętnej. Wzrost i rozwój pacjentów nie jest zaburzony. Nie stwierdzono także przypadków wystąpienia późnych powikłań choroby. [2][3] Zdarzają się także przypadki nawrotów po leczeniu operacyjnym, a także przypadki w wieku dorosłym. [3][21]

Wnioski

Zespół PFAPA jest rzadką chorobą, ale warto o niej pamiętać zwłaszcza w warunkach pracy ambulatoryjnej, ponieważ łatwo pomylić ją z chorobami infekcyjnymi. Ważna jest tutaj wiedza lekarzy różnych specjalności na temat tego rzadkiego zespołu oraz możliwie szybkie kierowanie pacjentów do ośrodków specjalistycznych, które zapewnią im właściwą diagnostykę oraz leczenie. Niemniej ważna jest edukacja rodziców, gdyż mimo, że choroba znacznie obniża jakość życia dziecka to odpowiednio zrozumiana i leczona nie zaburza jego życia i rozwoju. W wypadku wystąpienia nawrotu choroby posiadamy skuteczne narzędzia, które pozwolą nam opanować taki stan. Ta jednostka chorobowa wymaga głębszego poznania oraz wypracowania szczegółowych standardów postępowania czego możemy się spodziewać w przyszłych latach.

REFERENCES

- [1] Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr.* 1987 Jan;110(1):43-6. doi: 10.1016/s0022-3476(87)80285-8. PMID: 3794885.
- [2] Wolska-Kuśnierz B., Mikołuc B, Motkowski R, Bernatowska E. Zespół PFAPA - wspólne wyzwanie dla pediatry, immunologa i laryngologa. *Standardy Medyczne/Pediatrics*, 2013, T. 10, 794-800
- [3] Vanoni, F., Theodoropoulou, K. & Hofer, M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatr Rheumatol* 14, 38 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12969-016-0101-9>
- [4] Wang A, Manthiram K, Dedeoglu F, Licameli GR. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: A review. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2021 Jun 27;7(3):166-173. doi: 10.1016/j.wjorl.2021.05.004. PMID: 34430824; PMCID: PMC8356195.
- [5] Førsvoll J, Kristoffersen EK, Øymar K. Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a population-based study. *Acta Paediatr.* 2013 Feb;102(2):187-92. doi: 10.1111/apa.12069. Epub 2012 Nov 27. PMID: 23106338.
- [6] <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrics/chapter/B42.87.7.1.1>.

- [7] Ali NS, Sartori-Valinotti JC, Bruce AJ. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome. *Clin Dermatol.* 2016 Jul-Aug;34(4):482-6. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.02.021. Epub 2016 Mar 2. PMID: 27343963.
- [8] Gaggiano C, Rigante D, Sota J, Grosso S, Cantarini L. Treatment options for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome in children and adults: a narrative review. *Clin Rheumatol.* 2019 Jan;38(1):11-17. doi: 10.1007/s10067-018-4361-2. Epub 2018 Nov 28. PMID: 30488366.
- [9] Batu ED. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: main features and an algorithm for clinical practice. *Rheumatol Int.* 2019 Jun;39(6):957-970. doi: 10.1007/s00296-019-04257-0. Epub 2019 Feb 23. PMID: 30798384.
- [10] Wurster VM, Carlucci JG, Feder HM Jr, Edwards KM. Long-term follow-up of children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr.* 2011 Dec;159(6):958-64. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.06.004. Epub 2011 Jul 27. PMID: 21798555.
- [11] Manthiram K, Preite S, Dedeoglu F, Demir S, Ozen S, Edwards KM, Lapidus S, Katz AE; Genomic Ascertainment Cohort, Feder HM Jr, Lawton M, Licameli GR, Wright PF, Le J, Barron KS, Ombrello AK, Barham B, Romeo T, Jones A, Srinivasalu H, Mudd PA, DeBiasi RL, Gül A, Marshall GS, Jones OY, Chandrasekharappa SC, Stepanovskiy Y, Ferguson PJ, Schwartzberg PL, Remmers EF, Kastner DL. Common genetic susceptibility loci link PFAPA syndrome, Behçet's disease, and recurrent aphthous stomatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Jun 23;117(25):14405-14411. doi: 10.1073/pnas.2002051117. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32518111; PMCID: PMC7322016.
- [12] Batu ED, Batu HB. Recurrence of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome after tonsillectomy: case-based review. *Rheumatol Int.* 2019 Jun;39(6):1099-1105. doi: 10.1007/s00296-019-04310-y. Epub 2019 Apr 24. PMID: 31020337.
- [13] Rydenman K, Berg S, Karlsson-Bengtsson A, Fasth A, Wekell P. PFAPA-syndrom – en viktig differentialdiagnos hos barn med återkommande feberepisoder [PFAPA syndrome - An important differential diagnosis in children with recurrent fever]. *Lakartidningen.* 2019 Oct 29;116:FP9U. Swedish. PMID: 31661147.
- [14] Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr.* 1999 Jul;135(1):15-21. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70321-5. PMID: 10393598.
- [15] Cantarini L, Vitale A, Sicignano LL, Emmi G, Verrecchia E, Patisso I, Cerrito L, Fabiani C, Cevenini G, Frediani B, Galeazzi M, Rigante D, Manna R. Diagnostic Criteria for Adult-Onset Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome. *Front Immunol.* 2017 Aug 24;8:1018. doi: 10.3389/fimmu.2017.01018. PMID: 28970828; PMCID: PMC5609591.
- [16] Amarilyo G, Rothman D, Manthiram K, Edwards KM, Li SC, Marshall GS, Yildirim-Toruner C, Haines K, Ferguson PJ, Lionetti G, Cherian J, Zhao Y, DeLaMora P, Syverson G, Nativ S, Twilt M, Michelow IC, Stepanovskiy Y, Thatayatikom A, Harel L, Akoghlanian S, Tucker L, Marques MC, Srinivasalu H, Propst EJ, Licameli GR, Dedeoglu F, Lapidus S; CARRA PFAPA Consensus Treatment Plan Workgroup. Consensus treatment plans for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome (PFAPA): a framework to evaluate treatment responses from the childhood arthritis and rheumatology research

alliance (CARRA) PFAPA work group. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020 Apr 15;18(1):31. doi: 10.1186/s12969-020-00424-x. PMID: 32293478; PMCID: PMC7157990.

[17] Manthiram K, Li SC, Hausmann JS, Amarilyo G, Barron K, Kim H, Nativ S, Lionetti G, Zeft A, Goldsmith D, Kimberlin D, Edwards K, Dedeoglu F, Lapidus S; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) PFAPA Subcommittee. Physicians' perspectives on the diagnosis and management of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Rheumatol Int*. 2017 Jun;37(6):883-889. doi: 10.1007/s00296-017-3688-3. Epub 2017 Mar 7. PMID: 28271158.

[18] Rigante D, Gentileschi S, Vitale A, Tarantino G, Cantarini L (2017) Evolving frontiers in the treatment of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Isr Med Ass J* 19:444–447

[19] Yıldız, E., Kuzu, S., Kahveci, O. K., Ulu, Ş., & Bucak, A. (2020). *Long-term management of patients with PFAPA syndrome. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 277(8), 2335–2339. doi:10.1007/s00405-020-05943-7

[20] Dusser, P., Hentgen, V., Neven, B., & Koné-Paut, I. (2016). *Is colchicine an effective treatment in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome? Joint Bone Spine*, 83(4), 406–411. doi:10.1016/j.jbspin.2015.08.017

[21] 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 Sep 11;(9):CD008669. doi: 10.1002/14651858.CD008669.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Dec 30;12:CD008669. PMID: 25209127.