

# Síndrome PFAPA

Laura Fernández Silveira<sup>(1)</sup>, M.ª Isabel García Ruiz-Santa Quiteria<sup>(2)</sup>, Marisol Camacho Lovillo<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup>Unidad de Inmunología, Reumatología y Enfermedades infecciosas Pediátricas.  
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

<sup>(2)</sup>MIR-Inmunología, Reumatología y Enfermedades infecciosas Pediátricas.  
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

---

Fernández Silveira L, García Ruiz-Santa Quiteria MI, Camacho Lovillo M. Síndrome PFAPA. *Protoc diagn ter pediatr.* 2020;2:391-400.



## RESUMEN

El síndrome PFAPA se caracteriza por la aparición de fiebre recurrente, con intervalos regulares entre los episodios, acompañada de amigdalitis, aftas orales o adenopatías. Su diagnóstico se basa en criterios clínicos. Los más ampliamente utilizados son los propuestos por Marshall y posteriormente modificados por Thomas. Se debe realizar además un diagnóstico diferencial con otras causas de fiebre recurrente.

Su etiopatogenia continúa siendo desconocida, aunque se ha propuesto la participación de factores genéticos (no monogénicos) y hereditarios en su patogenia.

La desregulación del sistema inmune innato parece tener un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad. Se ha descrito un aumento de la respuesta inflamatoria y de los niveles de citoquinas proinflamatorias.

El tratamiento se centra principalmente en el control de los brotes mediante la administración de una dosis única de un corticoide oral. En casos en los que los episodios se producen de forma muy frecuente, se pueden utilizar fármacos para prevenir su aparición y disminuir la intensidad de los síntomas, como la colchicina o la vitamina D. La amigdalectomía podría considerarse en casos seleccionados.

**Palabras clave:** fiebre recurrente; PFAPA.

## PFAPA syndrome

### ABSTRACT

PFAPA syndrome is characterised by recurrent fever episodes occurring at predictable intervals together with pharyngitis, cervical adenitis and/or aphthous stomatitis. The diagnosis of PFAPA syndrome is based on clinical criteria. The criteria used most widely are those proposed by Marshall and modified by Thomas. In addition, the differential diagnosis must include other possible causes of recurrent fever.

Its pathophysiology remains unknown, although it has been hypothesized that genetic (not monogenic) and hereditary factors are involved in its pathogenesis.

Dysregulation of the innate immune response seems to play a key role in PFAPA syndrome, with evidence of an exacerbated inflammatory response and high levels of proinflammatory cytokines.

The treatment primarily consists on the control of acute episodes through the administration of a single dose of an oral steroid. Treatments for prevention of episodes are also available, such as colchicine or supplementation with vitamin D. Tonsillectomy might be considered in selected patients.

**Key words:** recurrent fever; PFAPA.

## 1. INTRODUCCIÓN

Descrito por Marshall por primera vez en 1987, el síndrome PFAPA es una enfermedad autoinflamatoria que se engloba dentro de los síndromes de fiebre recurrente más frecuentes en la infancia<sup>1</sup>.

Se caracteriza por episodios de fiebre de duración entre 3 y 6 días, que aparecen de forma regular, con brotes muchas veces predecibles por los padres, acompañados de aftas orales, adenopatías laterocervicales o faringoamigdalitis con exudados, sin que se identifique una causa infecciosa, tumoral o autoinmune subyacente. El acrónimo PFAPA engloba los síntomas cardina-

les de la enfermedad (*Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenopathy*)<sup>1,2</sup>.

A pesar de que se han publicado recientemente múltiples estudios para intentar dilucidar su etiología, esta continúa siendo desconocida. Su diagnóstico se realiza a partir de criterios clínicos y la exclusión de otras causas que pudieran dar una clínica similar<sup>2</sup>.

## 2. EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia exacta del PFAPA es desconocida, pero se estima que es mayor de la descrita inicialmente, debido a un infradiagnóstico de

la enfermedad. Su incidencia anual estimada, de alrededor de 2,5-3/10 000 niños, año es probablemente mucho menor de la real<sup>3</sup>.

La frecuencia es algo mayor en el sexo masculino (55-71% de los casos) y no viene determinada por el grupo étnico, habiendo sido descrita en diferentes poblaciones a nivel mundial<sup>2,4</sup>.

Aunque no es exclusiva de la infancia, como se pensaba inicialmente, es cierto que suele debutar en la edad pediátrica, entre los 2 y los 5 años de edad. Su inicio por debajo del año de edad debe hacernos dudar del diagnóstico<sup>2</sup>.

### 3. PATOGÉNESIS

La causa del síndrome PFAPA continúa siendo desconocida hoy en día. Existe evidencia a favor de una etiopatogenia multifactorial con factores genéticos y ambientales que influyen en su aparición y expresión fenotípica<sup>5</sup>.

#### 3.1. Genética y factores ambientales

Al contrario de lo que sucede en otras enfermedades autoinflamatorias, no se ha podido demostrar la existencia de ninguna mutación genética que permita caracterizar al síndrome PFAPA como una enfermedad monogénica. Sin embargo, estudios recientes describen la existencia de diferentes polimorfismos o variantes genéticas en genes que modulan la respuesta inflamatoria (principalmente relacionados con el inflamasoma/vía IL-1), en un número significativo de casos comparados con el grupo control sano. En un 20% de pacientes se identificaron variantes no patogénicas en el gen *NLRP3*, en un 13% en *CARD8* (frente a un 3,2% sanos), y en un 25% variantes de *FMF*<sup>4,6</sup>.

También se ha visto recientemente que la existencia de agrupación familiar es más frecuente de lo que se pensaba (oscila entre 10-78%), apoyando así la existencia de un probable componente hereditario de la enfermedad. Es cierto que esto último no prueba que la enfermedad sea hereditaria, ya que podría deberse a factores ambientales que comparten los miembros de la familia. Sin embargo, no se ha demostrado que vivir en el mismo domicilio por sí solo aumente la probabilidad de tener PFAPA o síntomas de PFAPA<sup>4</sup>. Un análisis de 14 familias con PFAPA mostró un posible patrón de herencia autosómica dominante con una penetrancia del 50% asumiendo una herencia de tipo mendeliana<sup>4</sup>.

Por otro lado, también se ha sugerido que el entorno podría tener un papel en la expresión fenotípica de la enfermedad, dada la presencia de miembros en la familia con penetrancia incompleta. El hallazgo frecuente de poca concordancia entre las características de los episodios entre los diferentes miembros de la familia, no permiten descartar el papel del entorno en la patogenia de la enfermedad<sup>4</sup>.

#### 3.2. Inmunología

Existen datos que apoyan la existencia de una disregulación del funcionamiento del sistema inmune innato, con un predominio de la respuesta inflamatoria y de marcadores proinflamatorios, entre los que destacan<sup>2,7</sup>:

- Aumento de la expresión de genes relacionados con IL-1: IL1B, IL1RN, CASP1, I18RAP<sup>6</sup>.
- Aumento de citoquinas proinflamatorias (IL-6, IL-18, IL1B, INF *gamma* related-citoquinas como IP-10/CXCL10, MIG/CXCL9, MIP-1/CCL4). Producción desregulada de IL-1B por

parte de los monocitos, y buena respuesta al bloqueo de IL-1.

- Reducción de IL-4 e IL-10.
- Neutrofilia y disfunción neutrofílica, con una disminución de la apoptosis y un mayor *burst* oxidativo.
- Linfopenia durante los episodios. Explicada por un mecanismo mixto: migración de linfocitos a tejido linfático y aumento de mielopoyesis con disminución de linfopoyesis.
- Predominio de respuesta TH1 con supresión de la respuesta TH2.

Durante los brotes se produce un aumento de marcadores inflamatorios: proteína C reactiva (PCR), amilode sérico, S100A8/A9, S100A12 y leve de procalcitonina (PCT), que pueden ser normales en las primeras horas del episodio<sup>2,6-8</sup>. No se ha descrito aumento de galectina 3, al contrario de lo que ocurre en otras enfermedades autoinflamatorias como la fiebre mediterránea familiar (FMF) o la enfermedad de Behçet<sup>7</sup>.

El papel de las amígdalas en la etiopatogenia del síndrome ha despertado un gran interés debido a la existencia de una buena respuesta a la tonsilectomía en los pacientes con PFAPA. Las amígdalas de estos pacientes presentan un mayor porcentaje de linfocitos TCD8+ y de linfocitos TCD4+ y TCD8+ *naïve* que las de los pacientes con apnea del sueño, y expresan menos IL-4. Además, estos hallazgos se correlacionan con un menor número de linfocitos TCD4+ y TCD8+ en suero y con niveles elevados de citoquinas quimiotácticas de linfocitos T durante los brotes. El microbioma de las amígdalas de los niños con PFAPA también presenta diferen-

cias comparado con el de los niños sanos, aunque se desconoce si este cambio en la microbiota tiene un papel causal en su etiopatogenia o si por el contrario estas diferencias son debidas a la existencia de una inflamación repetida<sup>9</sup>.

#### 4. CLÍNICA

Los pacientes con PFAPA presentan episodios de fiebre alta, acompañada de aftas orales, adenopatías o faringitis, siendo esta última el síntoma acompañante más frecuente. En ocasiones se ha descrito dolor abdominal leve, dolor de miembros inferiores o cefalea, que generalmente coincide con el ascenso térmico<sup>8</sup>. Hasta un 62% de los casos refieren un periodo prodrómico que se inicia con una media de 20 h (4-48 h) horas antes del inicio de la fiebre<sup>1,2</sup> (**Tabla 1**).

La fiebre suele iniciarse de forma brusca, y puede alcanzar temperaturas de hasta 41-42 °C. Tiene una duración entre 3 y 6 días<sup>2</sup>.

Las aftas se presentan en número de entre 1 y 4 y suelen ser menores de 1 cm. Menos frecuentemente pueden aparecer en forma de agru-

**Tabla 1.** Signos y síntomas en pacientes con PFAPA

Síntoma	Frecuencia
Adenitis	62-94%
Faringitis	85-98%
Estomatitis aftosa	38-56%

Adaptada de Perko D, Debeljak M, Toplak N, Avčin T. Clinical features and genetic background of the periodic Fever syndrome with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis: a single center longitudinal study of 81 patients. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:293417, y Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr.* 2010 Feb;99(2):178-84.

paciones aftosas de muy pequeño tamaño. Generalmente se localizan en labios, mucosa bucal, o faringe. En ocasiones pueden persistir entre los episodios de fiebre<sup>2</sup>.

La faringitis se caracteriza por la aparición de una hiperemia de la mucosa faríngea o por exudados amigdalares generalmente en forma de placas<sup>1,2</sup>.

Las adenopatías de los pacientes con PFAPA son de localización laterocervical. Su presencia en otras localizaciones debe hacernos dudar del diagnóstico<sup>1</sup>.

La duración de los brotes es de 3-7 días, con una media de 4 días y característicamente existe un intervalo entre los mismos de 2-8 semanas (4 semanas de media) en los que los niños están libres de síntomas (aunque en ocasiones pueden presentar aftosis)<sup>10,11</sup>.

Generalmente los episodios se presentan con intervalos extremadamente regulares, hasta tal punto que la familia puede predecir su comienzo<sup>2</sup>. Sin embargo, hay que tener en consideración que esta regularidad no es exclusiva del PFAPA y se ha descrito en niños con FMF o déficit de mevalonato kinasa (DMVK)<sup>2,12</sup>. Con el tiempo los intervalos pueden volverse más irregulares, dando lugar a episodios más cortos, con mayor intervalo libre de síntomas. En ocasiones el inicio del tratamiento corticoideo puede acortar el intervalo libre entre brotes y afectar a su periodicidad<sup>2</sup>.

La presencia de exantema, dolor abdominal moderado-intenso como síntoma predominante, edema palpebral, hipoacusia, diarrea u otros síntomas nos deben hacer dudar del diagnóstico<sup>12</sup>.

El paciente se encuentra asintomático entre los episodios, y su analítica se normaliza entre los mismos, incluyendo el amilode sérico<sup>2</sup>.

Una característica definitoria del PFAPA, que lo diferencia de las infecciones virales recurrentes, es la ausencia de síntomas en los convivientes cuando el niño presenta un brote<sup>13</sup>.

## 5. DIAGNÓSTICO

A día de hoy sigue sin existir un consenso claro para el diagnóstico del síndrome PFAPA puesto que se basa en criterios clínicos y la exclusión de otras entidades.

Los pacientes que se presentan con un síndrome de PFAPA clásico son fáciles de reconocer utilizando los criterios de Marshall, que recogen las principales manifestaciones clínicas. Estos criterios fueron definidos en 1989 y revisados por Thomas 10 años más tarde (**Tabla 2**)<sup>14</sup>.

Su sensibilidad es buena, pero presentan poca especificidad. Algunas de las manifestaciones de esta enfermedad son similares a las que aparecen en otros síndromes de fiebre periódica como son la FMF, *TNF receptor 1 associated periodic syndrome* (TRAPS) o DMVK, en los que sí está descrita una causa genética, por lo que si existieran dudas del diagnóstico (historia familiar de otras causas de fiebre recurrente, síntomas atípicos, alteraciones analíticas entre los brotes...) sería necesario solicitar un estudio genético. También puede parecerse a algunas enfermedades infecciosas, por lo que unos criterios más específicos ayudarían a evitar tratamientos antibióticos innecesarios<sup>15</sup>.

Tabla 2. Criterios diagnósticos del síndrome PFAPA<sup>15</sup>

Comparación de los criterios de Marshall y los nuevos criterios diagnósticos del síndrome PFAPA	
Criterios Marshall modificados	Nuevos criterios diagnósticos (Vannoi <i>et al.</i> )
1. Episodios de fiebre recurrente (>38,3°) de inicio precoz (<5 años)	1. Episodios de fiebre periódica durante al menos 6 meses: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre diaria de al menos 38,5 °C de 2-7 días de duración</li> <li>• Al menos 5 episodios, de manera regular, con intervalo máximo de 2 meses entre episodios</li> </ul>
2. Síntomas constitucionales en ausencia de infección acompañante, con al menos uno de los siguientes signos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estomatitis aftosa o aftas orales</li> <li>• Adenitis cervical</li> <li>• Faringitis con o sin exudado amigdalares</li> </ul>	2. Faringoamigdalitis, adenopatías cervicales, aftas orales. Al menos 1 en cada episodio, y 2 en la mayoría de episodios
3. Exclusión de neutropenia cíclica	3. Exclusión de otras causas de fiebre recurrente
(Inicio en menores de 5 años)	4. Exclusión de infecciones, inmunodeficiencias y neutropenia cíclica
4. Intervalos sin síntomas entre episodios	5. Inicio de la enfermedad antes de los 6 años de edad
5. Normal crecimiento y desarrollo	6. Normalización clínica y analítica entre episodios
	7. Normal crecimiento y desarrollo

\*Deben cumplirse todos los criterios.

Recientemente Vanoni *et al.* propusieron unos nuevos criterios diagnósticos que sin embargo resultan demasiado restrictivos y en ocasiones difíciles de aplicar en la práctica clínica. Las diferencias de estos últimos criterios con los criterios de Marshall modificados por Thomas se detallan en la **Tabla 2**.

Dada su mayor dificultad de aplicación, los criterios más ampliamente utilizados para el diagnóstico del síndrome PFAPA siguen siendo los criterios de Thomas.

Es típico en el síndrome PFAPA que haya una excelente respuesta a la administración de una única dosis de corticoide oral, consiguiendo la desaparición de la sintomatología. Esto nos puede ayudar al diagnóstico, ya que el resto de causas de fiebre periódica y las infecciones no suelen responder de esta manera<sup>16</sup>.

## 6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL<sup>13,17,18</sup>

- Neutropenia cíclica: las crisis ocurren cada 18-24 días, y se caracterizan por presentar una cifra de neutrófilos menor de 500/mm<sup>3</sup>. Además, la fiebre no suele ceder con el tratamiento corticoideo, mientras que el tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) reduce la frecuencia de los episodios.
- Otras inmunodeficiencias: ante toda fiebre recurrente es fundamental descartar la presencia de una inmunodeficiencia que nos esté ocasionando infecciones recurrentes que puedan llegar a poner en peligro la vida del paciente.
- Otros síndromes de fiebres recurrente: varias de las enfermedades que cursan con fiebre

recurrente pueden estar infradiagnósticadas por compartir manifestaciones clínicas con el síndrome PFAPA. Pero en estos casos aparecen otros signos y síntomas que nos deberían hacer sospechar que no estamos ante un síndrome PFAPA. Estas son: FMF (poliserositis, clínica digestiva con dolor abdominal, artritis recurrente, eritema erisipeloides), TRAPS (edema periorbitario, mialgias, fiebre de duración prolongada), DMVK (adenopatías cervicales, diarrea, brotes tras vacunación) o CAPS/MucKel-Wells (*rash* urticariforme, relación con el frío, afectación ponderoestatural, sordera).

- Otras enfermedades inflamatorias: lupus eritematoso sistémico (fiebre inexplicada, aftas orales dolorosas, adenopatías), enfermedad de Behçet (aftas orales y genitales), artritis idiopática juvenil sistémica (fiebre, adenopatías, odinofagia, *rash* evanescente, síntomas persistentes).
- Infecciones: fundamentalmente faringoamigdalitis infecciosas (víricas o bacterianas) en las cuales no encontramos respuesta a corticoides; nos podemos ayudar de la realización de un frotis faríngeo que nos permita aislar el germen causante. Suelen coincidir con el periodo escolar, disminuyendo la frecuencia en vacaciones, presentan intervalos irregulares y los síntomas acompañantes suelen variar en los diferentes episodios (tos, diarrea, rinorrea...).
- También es preciso tener en cuenta otras infecciones crónicas, como borreliosis o brucelosis, que puedan cursar con fiebre de manera intermitente y adenopatías, entre otras manifestaciones.
- Neoplasias: especialmente linfomas y leucemias.

## 7. PRONÓSTICO

Al contrario de lo que sucede en otras enfermedades autoinflamatorias, el PFAPA se considera una enfermedad benigna, dado que no presenta complicaciones, no afecta al crecimiento ni al desarrollo del niño y tampoco han sido descritos hasta la fecha efectos adversos a largo plazo (como neoplasias, amiloidosis o enfermedades autoinmunes)<sup>14,19</sup>.

Suele autolimitarse en unos años (persiste alrededor de 4 años desde el primer brote). Es típico que los brotes se vayan espaciando hasta dejar de aparecer, aproximadamente en la preadolescencia-adolescencia<sup>17</sup>, aunque a veces pueden reaparecer o persistir incluso en la edad adulta, aparecer por primera vez en adultos o debutar durante el embarazo<sup>20</sup>.

Sin embargo, a pesar de su benignidad, se ha demostrado que los episodios de fiebre se relacionan con una importante interferencia en las actividades del niño y su familia afectando a su calidad de vida<sup>21</sup>.

## 8. TRATAMIENTO

Como mencionamos anteriormente, el síndrome PFAPA tiene un pronóstico favorable y no hay evidencias de que el tratamiento médico modifique el curso de la enfermedad, aunque puede ser eficaz para mejorar los síntomas.

Conseguir que los brotes desaparezcan lo antes posible es importante para mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Los antiinflamatorios no esteroideos no suelen controlar la sintomatología, por lo que para ello se suele emplear el uso de glucocorticoides, muy efecti-

vos a la hora de cortar/abortar los ataques. Normalmente suele ser suficiente con una dosis de prednisona oral a 1-2 mg/kg al inicio del brote para controlar la sintomatología (la fiebre es lo primero que desaparece), pero si esta persiste puede administrarse una segunda dosis al día siguiente. Al no ser de administración prolongada y utilizarse a dosis bajas, no suelen producir efectos adversos. Sin embargo, hasta en un 25-50% de los casos puede producirse un acortamiento del periodo interbrote, que en ocasiones dificulta el manejo de la enfermedad<sup>19</sup>.

Si los brotes se suceden a una frecuencia elevada, especialmente si el uso de prednisona acorta los intervalos, es posible realizar otros tratamientos que nos reduzcan la frecuencia de los mismos.

Uno de los tratamientos que ha demostrado una adecuada respuesta, tanto en pacientes con o sin variantes en el gen *MEFV*, es la colchicina (0,5-1 mg/día), que se comenzó a utilizar como tratamiento preventivo debido a las similitudes clínicas y analíticas con la FMF. Gunes *et al.* reportan un aumento del intervalo libre de síntomas de  $18,8 \pm 7,9$  a  $49,5 \pm 17,6$  días en el 85% de los pacientes tratados con colchicina y hasta en un 96% de aquellos portadores de variantes en el gen *MEFV*. Otro estudio aleatorizado también recoge una disminución de brotes de  $4,8 \pm 2,3$  a  $1,6 \pm 1,2$  anuales en el grupo que recibe colchicina, mientras que esta disminución no se demuestra en el grupo control. Suele ser bien tolerada, aunque hay que advertir de los efectos gastrointestinales que pueden aparecer<sup>22,23</sup>.

Otros fármacos de segunda línea son:

- Cimetidina: anti- $H_2$  con efecto inmunomodulador. Cada vez menos utilizado por la

aparición de otros tratamientos más efectivos<sup>19</sup>.

- Anti-IL1: su uso estaría justificado debido al papel de IL-1 en la patogénesis de la enfermedad. Actualmente restringido a casos seleccionados (brotes muy frecuentes y no respuesta a otros tratamientos) por la falta de estudios y la existencia de tratamientos efectivos de menor coste<sup>19</sup>.
- Vitamina D: hay estudios que describen la presencia de niveles bajos de vitamina D en pacientes con síndrome PFAPA hasta en el 80% de los pacientes. La suplementación con vitamina D parece correlacionarse con una disminución del número de brotes en aproximadamente un 30% de los pacientes que la reciben, y una menor duración de los mismos (con una media de 2,3 días por brote), aunque la calidad de los estudios todavía no permite establecer conclusiones definitivas<sup>24</sup>.

Algunos pacientes podrían beneficiarse de la realización de una amigdalectomía, sobre todo aquellos en los que la enfermedad causa un importe absentismo escolar o afectación de la calidad de vida del paciente o su familia. La resolución de la enfermedad tras realización de amigdalectomía fue descrita por primera vez en 1989. Aunque en una gran mayoría de pacientes la respuesta a la cirugía es buena (descrita en series de casos una resolución de los síntomas en el 63-92% de los casos), en ocasiones persiste la sintomatología tras la amigdalectomía<sup>19,25</sup>.

Teniendo en cuenta la evolución favorable del PFAPA y las posibles complicaciones posquirúrgicas, esta opción debe valorarse en pacientes

seleccionados, en los que el tratamiento médico no consigue un adecuado control de los síntomas<sup>19</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr*. 1987;110(1):43-6.
2. Wekell P, Karlsson A, Berg S, Fasth A. Review of autoinflammatory diseases, with a special focus on periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome. *Acta Paediatr*. 2016;105(10):1140-51.
3. 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;102(2):182-92.
4. Manthiram K, Lapidus S, Edwards K. Unraveling the pathogenesis of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis through genetic, immunologic, and microbiologic discoveries: An update. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(5):493-9.
5. Di Gioia SA, Bedoni N, Von Scheven-Gête A, Vannoni F, Superti-Furga A, Hofer M, *et al*. Analysis of the genetic basis of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Sci Rep*. 2015;May 19;5:10200.
6. Kolly L, Busso N, Von Scheven-Gete A, Bagnoud N, Moix I, Holzinger D, *et al*. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome is linked to dysregulated monocyte IL-1 $\beta$  production. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Jun;131(6):1635-43.
7. Sundqvist M, Wekell P, Osla V, Bylund J, Christenson K, Sävman K, *et al*. Increased intracellular oxygen radical production in neutrophils during febrile episodes of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *Arthritis Rheum*. 2013;65(11):2971-83.
8. Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr*. 2010;99(2):178-84.
9. Petra D, Petra K, Michaela K, Daniela K, Petr H, Ladislav K, *et al*. Polyclonal, newly derived T cells with low expression of inhibitory molecule PD-1 in tonsils define the phenotype of lymphocytes in children with Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Adenitis (PFAPA) syndrome. *Mol Immunol*. 2015 May;65(1):139-47.
10. 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.
11. Haar N Ter, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, *et al*. Treatment of autoinflammatory diseases: Results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*. 2013 May;72(5):678-85.
12. Gattorno M, Caorsi R, Meini A, Cattalini M, Federici S, Zulian F, *et al*. Differentiating PFAPA Syndrome From Monogenic Periodic Fevers. *Pediatrics*. 2009 Oct;124(4):e721-8.
13. Kallinich T, Gattorno M, Grattan CE, de Koning HD, Traidl-Hoffmann C, Feist E, *et al*. Unexplained recurrent fever: when is autoinflammation the explanation? *Allergy*. 2013 Mar;68(3):285-96.
14. Thomas KT, Feder HM, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr*. 1999 Jul;135(1):15-21.

15. Vanoni F, Caorsi R, Aeby S, Cochard M, Antón J, Berg S, *et al.* Towards a new set of classification criteria for PFAPA syndrome. *Pediatr Rheumatol.* 2018 Sep 21;16(1):60.
16. Harel L, Hashkes PJ, Lapidus S, Edwards KM, Padeh S, Gattorno M, *et al.* The First International Conference on Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis Syndrome. *J Pediatr.* 2018 Feb;193:265-274.
17. Adrovic A, Sahin S, Barut K, Kasapcopur O. Familial Mediterranean fever and periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: shared features and main differences. *Rheumatol Int.* 2019;39(1):29-36.
18. Federici S, Sormani MP, Ozen S, Lachmann HJ, Amaryan G, Woo P, *et al.* Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis.* 2015 May;74(5):799-805.
19. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: A review on treatment and outcome. *Pediatric Rheumatology.* 2016 Jun 27;14(1):38.
20. Rigante D, Vitale A, Natale MF, Lopalco G, Andreozzi L, Frediani B, *et al.* A comprehensive comparison between pediatric and adult patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenopathy (PFAPA) syndrome. *Clin Rheumatol.* 2017 Feb;36(2):463-8.
21. Grimwood C, Kone-Paut I, Piram M, Rossi-Semerano L, Hentgen V. Health-related quality of life in children with PFAPA syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Aug 9;13(1):132.
22. Gunes M, Cekic S, Kilic SS. Is colchicine more effective to prevent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis episodes in Mediterranean fever gene variants? *Pediatr Int.* 2017 Jun;59(6):655-660.
23. Butbul Aviel Y, Tatour S, Gershoni Baruch R, Brik R. Colchicine as a therapeutic option in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Feb;45(4):471-4.
24. Stagi S, Bertini F, Rigante D, Falcini F. Vitamin D levels and effects of vitamin D replacement in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014 Jun;78(6):964-8.
25. Rigante D, Gentileschi S, Vitale A, Tarantino G, Cantarini L. Evolving frontiers in the treatment of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Isr Med Assoc J.* 2017;19(7):444-7.