



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

Características y evolución de una cohorte de niños con síndrome PFAPA en la Comunidad de Madrid[☆]



María de las Mercedes Ibáñez Alcalde^{a,*}, Laura Caldevilla Asenjo^b, Cristina Calvo Rey^c,
Fernando García-Mon Marañés^d, Daniel Blázquez Gamero^b, Jesús Saavedra Lozano^d,
María Luisa Navarro Gómez^d, Teresa Hernández-Sampelayo Matos^d y Mar Santos Sebastián^d

^a Servicio de Pediatría, Hospital de Poniente, El Ejido, Almería, España

^b Servicio de Pediatría, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^c Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España

^d Servicio de Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de septiembre de 2017

Aceptado el 28 de octubre de 2017

On-line el 8 de diciembre de 2017

Palabras clave:

Enfermedades autoinflammatorias

Estomatitis aftosa

Faringitis

Adenopatía

Tonsilectomía

R E S U M E N

Introducción: El síndrome PFAPA es una enfermedad autoinflammatoria de diagnóstico clínico. Se han propuesto diversos tratamientos; entre ellos, la tonsilectomía podría ser un tratamiento efectivo.

Material y métodos: Estudio multicéntrico retrospectivo. Se incluyeron pacientes diagnosticados de síndrome PFAPA, según los criterios de Thomas, en 3 hospitales madrileños, entre 2009-2013.

Resultados: Se incluyeron 32 casos. Las medianas de edad de inicio del cuadro y al diagnóstico fueron 32 meses (RIQ 24-44) y 47,5 meses (RIQ 37-60), respectivamente. Se hallaron incrementos en las cifras de leucocitos (13.580/ μ l [RIQ 8.200-16.600] vs. 8.300/ μ l [RIQ 7.130-9.650], $p=0,005$), neutrófilos (9.340/ μ l [RIQ 5.900-11.620] vs. 3.660/ μ l [RIQ 2.950-4.580], $p=0,002$) y proteína C reactiva (11,0 mg/dl [RIQ 6,6-12,7] vs. 0,2 mg/dl [RIQ 0,1-0,6], $p=0,003$) durante los episodios febriles, respecto a los periodos libres de síntomas. El 80,8% refería remisión de los síntomas en 24 h tras corticoterapia oral. Fueron tonsilectomizados 14 pacientes. En 11 cesaron los episodios febriles, mientras que en 3 se redujo su frecuencia; hubo 2 sangrados posquirúrgicos como complicación. El cuadro se había resuelto en el 56,3% de los pacientes, a una mediana de edad de 60 meses (RIQ 47-95), con una duración similar entre los pacientes que fueron tonsilectomizados y los que no.

Conclusiones: Se presenta una cohorte amplia de niños con síndrome de PFAPA en la que se confirma que, en nuestro medio, los niños con este síndrome presentan unas características clínicas y analíticas similares a las descritas en la literatura, con buena respuesta a corticoterapia y elevada resolución de la clínica tras la amigdalectomía.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Characteristics and Disease Course in a Cohort of Children With PFAPA Syndrome in the Community of Madrid, Spain

A B S T R A C T

Introduction: PFAPA syndrome is an autoinflammatory disease whose diagnosis is mainly clinical. Several treatments have been proposed; among them, tonsillectomy could be an effective one.

Material and methods: Retrospective multicenter study. Patients included were diagnosed with PFAPA syndrome, according to the Thomas criteria, in 3 hospitals in Madrid between 2009-2013.

Keywords:

Hereditary inflammatory diseases

Aphthous stomatitis

Pharyngitis

Adenopathy

Tonsillectomy

[☆] Este trabajo fue presentado como comunicación científica en el VII Congreso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica, que tuvo lugar en Santiago de Compostela del 6 al 8 de marzo de 2014.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mmibanezalcalde@gmail.com (M.M. Ibáñez Alcalde).

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.10.015>

1699-258X/© 2017 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Results: Thirty-two cases were included. Median age at onset and at diagnosis were 32 months (IQR 24–44) and 47.5 months (IQR 37–60), respectively. There were increases in leukocytes (13,580/ μ L [IQR 8,200–16,600] vs. 8,300/ μ L [IQR 7,130–9,650], $P = .005$), neutrophils (9,340/ μ L [IQR 5,900–11,620] vs. 3,660/ μ L [IQR 2,950–4,580], $P = .002$) and C-reactive protein (11.0 mg/dL [IQR 6.6–12.7] vs. 0.2 mg/dL [IQR 0.1–0.6], $P = .003$) during febrile episodes. In all, 80.8% of patients reported remission of symptoms within 24 h after oral corticosteroid therapy. Fourteen patients were tonsillectomized. In 11, the febrile episodes stopped while, in 3, the frequency was reduced; there were 2 cases of postoperative bleeding. The disease was resolved in 56.3% of the patients, at a median age of 60 months (IQR 47–95), with similar duration in patients who were tonsillectomized and those who were not.

Conclusions: We present a large cohort of children with PFAPA syndrome, with clinical and analytical features similar to those described in the literature, and a good response to corticosteroids and a high resolution rate of symptoms after tonsillectomy.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

El síndrome PFAPA, de *periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis*, fue descrito por primera vez por Mars-hall en 1987¹, y 2 años después recibió este acrónimo como denominación². Se trata de un síndrome de fiebre periódica de etiología desconocida, relacionado con el grupo de enfermedades autoinflamatorias, consistente en episodios febriles recurrentes asociados, al menos, a uno de los siguientes signos: faringitis, estomatitis aftosa o adenitis cervical. Su edad de presentación es temprana, habitualmente antes de la edad escolar, y tiende a la autorresolución con el transcurso de los años³, aunque la evolución a largo plazo ha sido poco estudiada.

La incidencia real del síndrome PFAPA es desconocida, dada la escasez de datos poblacionales publicados, aunque se considera la más frecuente de las enfermedades que cursan con fiebre periódica, y se cree que, probablemente, todos los pediatras atenderán al menos un caso a lo largo de su carrera⁴. En este contexto, además de dar a conocer sus hallazgos clínicos, se ha intentado describir el patrón analítico de los pacientes con esta enfermedad durante los episodios febriles, con el objetivo de facilitar su diagnóstico, que actualmente es fundamentalmente clínico.

Desde su descripción hace 30 años, se han estudiado diversos tratamientos de forma empírica dada su posible etiología autoinflamatoria. La corticoterapia durante los episodios agudos es la más empleada, y la tonsilectomía podría ser un tratamiento efectivo según algunos estudios⁵.

Los objetivos de este trabajo fueron describir las características epidemiológicas y clínicas de una cohorte de niños diagnosticados de síndrome PFAPA en nuestro medio, analizar el patrón analítico que presentan durante los episodios febriles y valorar el papel de la tonsilectomía en el tratamiento.

Material y métodos

Estudio de cohortes retrospectivo, multicéntrico. Se incluyeron los pacientes diagnosticados de síndrome PFAPA, según los criterios de Thomas⁶ (tabla 1), cuyo diagnóstico y/o seguimiento se hubiera realizado entre 2009 y 2013 en 3 centros hospitalarios de la Comunidad de Madrid: el Hospital General Universitario Gregorio Marañón, el Hospital Universitario 12 de Octubre y el Hospital Universitario Severo Ochoa. Se excluyeron aquellos casos en los que se sospechó la presencia de un síndrome hereditario de fiebre periódica o una inmunodeficiencia específica, aunque no hubieran sido confirmados, así como aquellos pacientes con cultivos de faringe, sangre y/u orina en los que se obtuviera un aislamiento positivo en la mayoría de los episodios febriles, dado que estos episodios podrían estar en relación con infecciones recurrentes.

Tabla 1

Criterios diagnósticos de Thomas de síndrome PFAPA

Fiebre recurrente de inicio antes de los 5 años
Síntomas sin cuadro catarral con al menos uno de:
Estomatitis aftosa
Adenitis cervical
Faringitis
Exclusión de neutropenia cíclica
Ausencia de síntomas entre episodios
Crecimiento y desarrollo normales

Se recogieron las características epidemiológicas y clínicas de todos los casos, incluyendo sexo, etnia y origen geográfico, edad al inicio de los síntomas, edad al diagnóstico, duración y periodicidad de los episodios febriles y la presencia de faringitis, adenitis, aftas orales y/u otros síntomas asociados durante los episodios.

Se registraron las pruebas complementarias realizadas, tanto durante los episodios febriles como en los periodos libres de síntomas, en aquellos casos en los que estuvieran disponibles. Los datos analíticos evaluados fueron la cifra de hemoglobina, plaquetas, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos, proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular.

En cuanto a las intervenciones terapéuticas llevadas a cabo, las variables analizadas fueron la edad de resolución de los síntomas, la respuesta a corticoterapia en menos de 24 h en la mayoría de los episodios, la periodicidad de los episodios tras la administración de corticoides y la realización de tonsilectomía. En el caso de tonsilectomía se recogió, además, la edad a la intervención, el tiempo de seguimiento posterior, la aparición de nuevos episodios y su frecuencia, y los efectos secundarios atribuidos a la misma.

En todos los pacientes se evaluó su evolución clínica durante un mínimo de 18 meses.

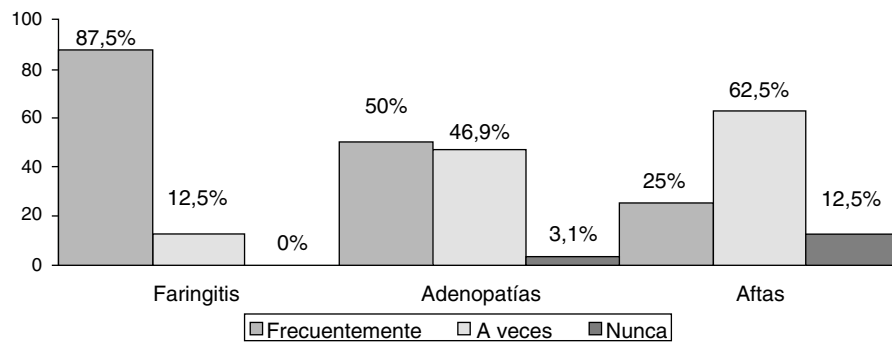
El análisis de los datos se realizó con el programa estadístico SPSS 15.0, mediante el análisis descriptivo de frecuencias y los test t-Student para comparación de medias de variables cuantitativas con una distribución normal, U de Mann-Whitney para variables cuantitativas con distribución no normal, y Chi-cuadrado para variables cualitativas. Un valor de p menor de 0,05 fue considerado significativo para todos los análisis.

Resultados

Se incluyeron un total de 32 niños diagnosticados de síndrome PFAPA, de los cuales 21 fueron mujeres (65,6%). La mayoría eran caucásicos (87,5%), un 9,5% procedía de Latinoamérica y un niño era de etnia gitana.

La mediana de edad al inicio de los síntomas fue de 32 meses (rango intercuartílico [RIQ] 24–44 meses), mientras que al

A. Frecuencia observada de los signos incluidos en los criterios diagnósticos de Thomas.



B. Frecuencia de los síntomas asociados.

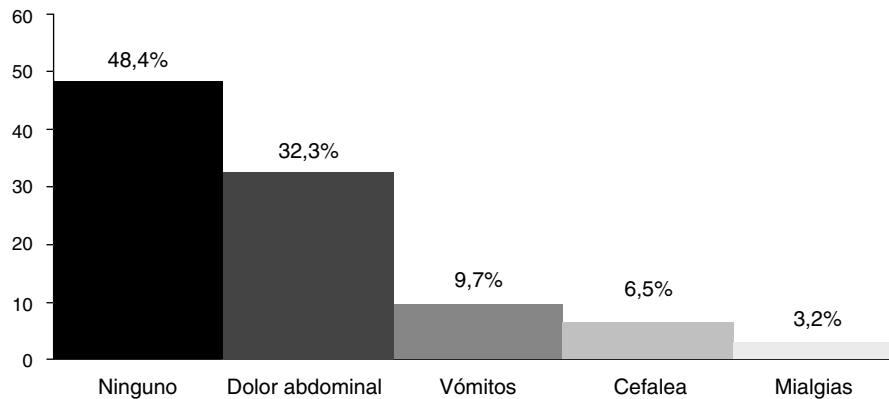


Figura 1. A. Frecuencia observada de los signos incluidos en los criterios diagnósticos de Thomas. B. Frecuencia de los síntomas asociados.

diagnóstico fue de 47,5 meses (RIQ 37–60 meses). Así, la mediana de tiempo transcurrido desde el inicio del cuadro hasta el diagnóstico del síndrome PFAPA fue de 12 meses (RIQ 6–25 meses).

La mediana de la periodicidad de los episodios fue de 4 semanas (RIQ 3–5 semanas), mientras que la duración de la fiebre en los episodios agudos fue de 4,5 días (RIQ 4–5 días). La clínica más frecuentemente referida durante los mismos fue faringitis aguda, seguida de adenopatías cervicales (fig. 1A). En un 51,6% de los casos los pacientes referían otros síntomas asociados, siendo el más frecuente el dolor abdominal (fig. 1B).

En 28 de los casos incluidos (87,5%) se disponía de una analítica realizada en un periodo intercrisis, y en 19 de estos, al menos otra realizada durante un episodio febril atribuido al síndrome PFAPA. Los resultados analíticos están reflejados en la tabla 2. Destacaron las diferencias estadísticamente significativas en la cifra de leucocitos, neutrófilos y PCR entre la fase aguda y el periodo intercrisis.

Con respecto al tratamiento, todos los casos recibieron corticoides orales en los episodios agudos tras el diagnóstico. En un 80,8% de los casos la fiebre desapareció en menos de 24 h desde su administración.

El 43,8% (14) de los casos incluidos fueron amigdalectomizados, con una mediana de edad de 54,5 meses (RIQ 46,3–72,5 meses). La mediana de evolución previa al procedimiento fue de 24,5 meses (RIQ 13,5–35,8 meses). En 11 de ellos (78,6%) se resolvió completamente la sintomatología tras la amigdalectomía y no presentaron nuevos episodios, mientras que en los 3 pacientes restantes se produjo una reducción de la frecuencia de los episodios febriles. La mediana de seguimiento tras la tonsilectomía fue de 8 meses (RIQ 6,5–25,5 meses). En 2 casos se registraron eventos adversos de la intervención, ambos, sangrados posquirúrgicos de relevancia que requirieron ingreso hospitalario, aunque no transfusión de hemoderivados.

De los 32 pacientes incluidos, en el 56,3% se había resuelto el cuadro en el momento del estudio, con una mediana de edad de 60 meses (RIQ 47–95 meses). La mediana de tiempo de evolución hasta la resolución fue de 25 meses (RIQ 16,8–33,5 meses). El porcentaje de pacientes en los que se había resuelto el cuadro era mayor en los tonsilectomizados (78,6 vs. 38,9%, $p = 0,025$), sin que existieran diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de resolución entre los pacientes en los que se llevó a cabo la tonsilectomía y los que no (37,7 meses [IC95% 16,5–59] vs. 24,4 meses [IC95% 14,1–34,8 meses], $p = 0,683$). No se hallaron tampoco diferencias estadísticamente significativas entre las características epidemiológicas, la edad al diagnóstico, la edad de resolución, ni en las características de los episodios entre ambos grupos.

Discusión

La mayoría de los pacientes de esta serie fueron mujeres, que habían comenzado con la clínica en el tercer año de vida y en las que el diagnóstico se realizó tras aproximadamente 12 meses de evolución. Las características clínicas de la cohorte de este estudio no difieren de las de otras series publicadas previamente. Los episodios de fiebre se produjeron cada 3–5 semanas, y durante los mismos se detectó elevación de leucocitos, neutrófilos, PCR y velocidad de sedimentación globular, sin asociación de un cuadro bacteriano agudo. Se realizó tonsilectomía en 14 de los pacientes, con resolución del cuadro en 11. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de resolución entre los grupos según fueran o no tonsilectomizados, aunque fue más prolongado en los niños intervenidos, probablemente porque aquellos casos en los que el cuadro se resolvió espontáneamente con un tiempo de evolución menor eran con menos frecuencia candidatos a cirugía.

Tabla 2

Comparación de los valores analíticos de los niños con síndrome PFAPA en el momento del episodio agudo y el periodo interepisódico

	Análítica entre episodios Mediana (RIQ)	Análítica en episodio febril Mediana (RIQ)	p
Hb (g/dl)	12,7 (12,4-13,2)	12,1 (11,8-12,8)	0,023
Plaquetas/ μ l	317.000 (265.000-379.000)	241.000 (211.000-347.000)	0,006
Leucocitos/ μ l	8.300 (7.130-9.650)	13.580 (8.200-16.600)	0,005
Neutrófilos/ μ l	3.660 (2.950-4.580)	9.340 (5.900-11.620)	0,002
Linfocitos/ μ l	3.250 (2.130-4.410)	2.740 (1.950-3.630)	0,050
Monocitos/ μ l	550 (490-780)	1.100 (720-1.580)	0,007
Eosinófilos/ μ l	200 (100-300)	100 (50-140)	0,011
PCR (mg/dl)	0,2 (0,1-0,6)	11,0 (6,6-12,7)	0,003
VSG (mm/primer hora)	5,0 (2,8-9,5)	34,0 (28,0-47,0)	0,042

La fiebre recurrente es un hallazgo frecuente en pediatría, y su origen puede residir en multitud de causas, siendo las más frecuentes los procesos virales autolimitados de repetición. Sin embargo, existe un grupo de enfermedades que pueden ocasionar cuadros de fiebre periódica, entre ellos, las enfermedades autoinflamatorias⁷. Las enfermedades autoinflamatorias están incluidas en el marco de las inmunodeficiencias primarias⁸, como afecciones producidas por una disregulación del sistema inmunitario⁹. El síndrome PFAPA es la más frecuente de ellas⁷, aunque su incidencia real y su patogénesis se desconocen. Un estudio noruego publicado en 2013 estimó una incidencia de 2,3 casos por cada 100.000 niños menores de 5 años¹⁰. En nuestro país se han publicado pequeñas series de casos¹¹, de las cuales, según nuestro conocimiento, la que se presenta es la más extensa.

En este trabajo el diagnóstico de síndrome PFAPA se ha realizado con base en los criterios de Thomas publicados en 1999⁶, modificados a partir de los de Marshall de 1989², que son los aceptados actualmente por la Sociedad Española de Infectología Pediátrica⁷. Dado que se trata de una entidad de diagnóstico clínico, no son los únicos criterios propuestos previamente¹², y probablemente la principal fuente de conflicto sea la edad de inicio de los síntomas, que habitualmente es anterior a los 5 años de vida. Por tanto, los datos recogidos en este estudio se refieren a pacientes cuya sintomatología comenzó antes de los 5 años de vida, si bien algunas series han descrito casos en los que la clínica empieza con posterioridad¹³⁻¹⁵.

La edad de presentación de esta cohorte fue similar a la de los estudios publicados previamente, con medianas entre los 11 meses y los 3 años y medio¹⁶⁻²¹; lo mismo sucede con la edad al diagnóstico, que se ha situado entre los 3 y los 8 años^{17,18,20,21}. Las medianas de tiempo transcurrido desde el inicio del cuadro hasta el diagnóstico, que en nuestra cohorte fue de 12 meses, fueron sensiblemente superiores en 2 publicaciones que las recogen: 2¹⁷ y 3,2 años¹⁸, respectivamente. El mayor conocimiento y difusión de la enfermedad en los últimos años ha podido favorecer un menor retraso diagnóstico de los pacientes.

Los trabajos publicados previamente presentan una periodicidad de los episodios y una duración de la fiebre en cada episodio parecidas a las de esta serie, oscilando en la mayoría de los casos entre 2 y 8 semanas, y 4 días, respectivamente^{10,16-21}. En la mayoría de las cohortes publicadas, la frecuencia de los síntomas cardinales es similar a la hallada en este trabajo, con predominio de la faringitis (entre el 75 y el 100% de los casos), seguida de las adenopatías cervicales (entre el 62 y el 90% de los casos) y las aftas orales (entre el 38 y el 76%)^{16,17,19,21}. Los pacientes de este estudio presentaron otros síntomas no incluidos entre los criterios diagnósticos de Thomas, principalmente síntomas gastrointestinales, como dolor abdominal y náuseas, cefalea y artralgias, al igual que lo descrito por otros autores^{16,17,19,21}.

En esta serie se objetivó una disminución muy discreta de la hemoglobina durante los episodios febriles, que si bien es estadísticamente significativa, no resulta clínicamente relevante. Igualmente, se observó una ausencia de elevación de la cifra

de plaquetas. Estos hallazgos son consistentes con los datos publicados previamente^{3,4}. La elevación de las cifras de leucocitos, neutrófilos y monocitos, así como la disminución de las cifras absolutas de linfocitos de nuestra cohorte, también han sido descritas en publicaciones anteriores, aunque en muchas ocasiones son cambios moderados que pueden mantenerse en el rango de la normalidad^{4,22}. La elevación de la PCR durante los episodios febriles suele ser más marcada^{4,21,23,24}, tal y como se ha reflejado en esta serie, mientras que, probablemente, la procalcitonina se mantenga inalterada²⁴, aunque este parámetro no fue suficientemente evaluado en el presente estudio para poder obtener conclusiones al respecto.

El tratamiento inicial recomendado en los pacientes afectados de síndrome PFAPA es la administración de corticoterapia oral durante los episodios agudos, en dosis única de 1 mg/kg de prednisona o su equivalente^{5,7}. El 80,8% de los pacientes de esta serie refirieron el cese de la sintomatología tras la administración de este tratamiento en la mayoría de los episodios. En publicaciones previas, el porcentaje de pacientes respondedores tras una única dosis de corticoterapia oral se sitúa entre el 63²¹ y el 84%²⁵. Existen indicios de un posible acortamiento de los periodos libres de síntomas tras su administración¹⁶ en algunos pacientes. No pudo evaluarse adecuadamente la aparición de cambios en la periodicidad de los episodios tras la administración de corticoterapia, ya que no estaba recogido en la mayoría de los registros.

Entre los tratamientos alternativos, la tonsilectomía ha sido el más estudiado. De los 14 pacientes de esta cohorte que fueron amigdalectomizados, todos experimentaron mejoría clínica, con resolución del cuadro o reducción de la frecuencia de los episodios febriles en el resto. Una revisión de The Cochrane Library publicada en 2014²⁶ concluye, con base en 2 pequeños ensayos clínicos en los que el cuadro se resolvió en un 63²⁷ y un 100²⁸ de los pacientes intervenidos, respectivamente, que la tonsilectomía parece un tratamiento efectivo, aunque la calidad de la evidencia es moderada. En los estudios observacionales publicados, la eficacia de la tonsilectomía se sitúa entre un 50 y un 100%^{10,16,20,25,29,30}. En esta serie, en el momento de la evaluación, el cuadro se había resuelto en un 56,3% de los casos, y aunque la tasa de resolución fue mayor en los pacientes tonsilectomizados, no hubo diferencias en el tiempo de evolución entre los casos que fueron tonsilectomizados y los que no. De hecho, el tiempo de resolución en esta serie fue mayor en los niños tonsilectomizados, lo que podría indicar que se intervienen más aquellos que tardan más en resolver el cuadro. Además, existe el factor de ansiedad familiar ante estos episodios de fiebre recurrente, que puede influir en la decisión de intervenir, dato que no se suele evaluar en los estudios y que está presente en gran parte de los casos.

La principal limitación de este trabajo es su carácter retrospectivo, que impide la evaluación óptima de las características de los episodios de los pacientes por la pérdida de información inherente al diseño, así como posibles sesgos de selección e información. Además, el número de pacientes, dada la baja incidencia de la enfermedad, dificulta la elaboración de inferencias. Otra

limitación es la variabilidad en el diagnóstico del síndrome PFAPA, por la existencia de múltiples criterios diagnósticos publicados, que se ha intentado minimizar estableciendo los criterios de Thomas como criterio de inclusión. Por último, no se realizó estudio viral durante los episodios agudos, lo cual podría haber ayudado a realizar un correcto diagnóstico diferencial con procesos infecciosos recurrentes. No obstante, es una amplia cohorte en relación con otros estudios publicados en nuestro medio, y se intentó que los criterios de selección fueran lo más estrictos posible.

En conclusión, se presenta una cohorte amplia de niños con síndrome de PFAPA obtenida con colaboración multicéntrica en la que se confirma que, en nuestro medio, los niños con este síndrome presentan unas características clínicas y analíticas similares a las descritas en la literatura, con buena respuesta a corticoterapia. El conocimiento del patrón analítico de estos pacientes en los periodos febriles, en los que en muchas ocasiones se detecta leucocitosis, neutrofilia y elevación de la PCR, resulta fundamental para evitar tratamientos antibióticos innecesarios. En cuanto a la tonsilectomía, parece un tratamiento efectivo, que se plantea en aquellos pacientes con una evolución más tórpida. No obstante, no está exenta de efectos secundarios, que habría que tener en cuenta dado el carácter autolimitado del proceso²⁶, por lo que, probablemente, se deba individualizar cada caso y considerar este procedimiento como una alternativa terapéutica. Para determinar la eficacia del tratamiento quirúrgico sería conveniente realizar un estudio aleatorizado, aunque es complejo, dada la baja incidencia de la enfermedad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr*. 1987;110:43–6.
2. Marshall GS, Edwards KM, Lawton AR. PFAPA syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 1989;8:658–9.
3. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin North Am*. 2005;52:577–609.
4. Brown KL, Wekell P, Osla V, Sundqvist M, Sävman K, Fasth A, et al. Profile of blood cells and inflammatory mediators in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) syndrome. *BMC Pediatr*. 2010;10:65.
5. Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, et al. 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;72:678–85.
6. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr*. 1999;135:15–21.
7. Calvo Rey C, Soler-Palacín P, Merino Muñoz R, Saavedra Lozano J, Antón López J, Aróstegui JI, et al. Sociedad de Infectología Pediátrica; Sociedad de Reumatología Pediátrica. [Consensus Document on the differential diagnosis and therapeutic approach to recurrent fever by the Paediatric Infectology Society and the Paediatric Rheumatology Society] Spanish. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74:194.e1–16.
8. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, et al. Primary immunodeficiency diseases: An update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2015;35:696–726.
9. Kraszewska-Głomba B, Matkowska-Kocjan A, Szenborn L. The pathogenesis of periodic fever, aphthous stomatitis pharyngitis, and cervical adenitis syndrome: A review of current research. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:563876.
10. 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;102:187–92.
11. Antón-Martín P, Ortiz Movilla R, Álvarez García A, Guillén Martín S, Ruiz Jiménez M, Ramos Amador JT. PFAPA syndrome: Study of 10 cases. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:64–8.
12. Padeh S, Breznjak N, Zemer D, Pras E, Livneh A, Langevitz P, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: Clinical characteristics and outcome. *J Pediatr*. 1999;135:98–101.
13. Hernández-Rodríguez J, Ruiz-Ortiz E, Tomé A, Espinosa G, González-Roca E, Mensa-Vilaró A, et al. Clinical and genetic characterization of the autoinflammatory diseases diagnosed in an adult reference center. *Autoimmun Rev*. 2016;15:9–15.
14. 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;10:358–60.
15. Ortega N, Berenguer M, Garre A, Molina M. PFAPA syndrome in adults. *Rev Clin Esp*. 2014;214:351–2.
16. Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr*. 2010;99:178–84.
17. Sampaio I, Marques JG. Periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis: Report of 21 cases. *Acta Med Port*. 2011;24:37–42.
18. Rocco R. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis: PFAPA syndrome in Argentina. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74:161–7.
19. 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:A4452.
20. 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;108:445–8.
21. Hofer M, Pillet P, Cochard MM, Berg S, Krol P, Kone-Paut I, et al. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: Description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:1125–9.
22. Førsvoll J, Kristoffersen EK, Øymar K. Elevated levels of CXCL10 in the Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and cervical Adenitis syndrome (PFAPA) during and between febrile episodes; an indication of a persistent activation of the innate immune system. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013;11:38.
23. Førsvoll JA, Øymar K. C-reactive protein in the periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Acta Paediatr*. 2007;96:1670–3.
24. Yoshihara T, Imamura T, Yokoi K, Shibata M, Kano G, Osone S, et al. Potential use of procalcitonin concentrations as a diagnostic marker of the PFAPA syndrome. *Eur J Pediatr*. 2007;166:621–2.
25. 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;159:958–64.
26. 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.
27. Garavello W, Romagnoli M, Gaini RM. Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome: A randomized study. *J Pediatr*. 2009;155:250–3.
28. Renko M, Salo E, Putto-Laurila A, Saxen H, Mattila PS, Luotonen J, et al. A randomized, controlled trial of tonsillectomy in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr*. 2007;151:289–92.
29. Licameli G, Jeffrey J, Luz J, Jones D, Kenna M. Effect of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;134:136–40.
30. Licameli G, Lawton M, Kenna M, Dedeoglu F. Long-term surgical outcomes of adenotonsillectomy for PFAPA syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;138:902–6.