





Araştırma Makalesi | Research Article

AFTÖZ STOMATİT, FARANJİT VE ADENİT İLE SEYREDEN PERİYODİK ATEŞ (PFAPA) İLE TAKİPLİ HASTALARIN KLİNİK İZLEM VE TEDAVİ YANITLARI

CLINICAL FOLLOW-UP AND TREATMENT RESPONSES OF PATIENTS WITH PERIODIC FEVER WITH APHTHOUS STOMATITIS, PHARYNGITIS, AND ADENITIS (PFAPA)

  Yunus Emre Bayrak^{1*},  Nihal Şahin¹,  Hafize Emine Sönmez¹

¹Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Türkiye.



Öz

Amaç: Çocuk romatoloji polikliniğine aftöz stomatit, faranjit ve adenit ile seyreden periyodik ateş (PFAPA) tanısı ile izlenen hastaların klinik ve tedavi yanıtlarının değerlendirilmesini amaçladık.

Yöntem: Ağustos 2020-Ağustos 2022 arasında PFAPA tanısı alan olguların klinik özellikleri, laboratuvar verileri ve tedavi yanıtları geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya 109 hasta dahil edildi. Hastaların 41'i (%37,6) kız, 68'i (%62,4) ise erkekti. Hastaların ortanca yaşı 46 (17-165) aydı. Ateşten sonra görülen en sık klinik bulgular sırasıyla; faranjit (%76,1), kript (%61,5), oral aft (%46,8) ve karın ağrısıydı (%38,5). Altmış beş hasta (%59,6) atak esnasında steroid (1 mg/kg/doz) ile tedavi edildi ve 52'sinin (%80) atağı steroid ile sonlandı. Ancak 9 (%13,8) hasta steroid sonrasında atak sıklığında artış olduğunu bildirdi. Kırk bir (%37,6) hastaya kolşisin verildi. Hastaların yaklaşık yarısı (%53,6) kolşisin ile atak sıklığının azaldığını söyledi. Sekiz hastaya tonsilektomi yapıldı. Tonsilektomi sonrasında tüm hastalar ataklarının sonlandığını veya belirgin azaldığını bildirdi. Kolşisin yanıtı olan hastaların hepsinde MEFV (Mediterranean FeVer) gen analizlerinde mutasyon saptandı.

Sonuç: En sık görülen periyodik ateş sendromu olması nedeni ile klinik pratikte çocuk hekimlerinin sık sık karşısına çıkan bir tablodur. Referans merkez olarak görev alan kliniğimizdeki tecrübeler bu hastalarla günlük pratiğinde uğraşan çocuk hekimlerine bir yol haritası çizebilir.

Anahtar Kelimeler: PFAPA, tekrarlayan ateş, ailevi Akdeniz ateşi

ABSTRACT

Objective: We aimed to evaluate the clinical and treatment responses of patients who were followed with the diagnosis of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA).

Methods: The clinical features, laboratory data, and treatment responses of patients diagnosed with PFAPA between August 2020 and August 2022 were analyzed, retrospectively.

Results: The study group consisted of 109 patients. Of them, 41 (37.6%) were female and 68 (62.4%) were male. The median age of the patients was 46 (17-165) months. The most common clinical finding was fever, followed by pharyngitis (76.1%), exudative pharyngitis (61.5%), oral aphthous (46.8%), and abdominal pain (38.5%). Sixty-five patients (59.6%) were treated with steroids (1 mg/kg/dose) during the attack, and the attacks of 52 (80%) patients ended with steroids. However, 9 (13.8%) patients reported an increased frequency of attacks after steroids. Forty-one (37.6%) patients were given colchicine. About half of the patients (53.6%) stated that the frequency of attacks decreased with colchicine. Eight patients underwent tonsillectomy. After tonsillectomy, all patients reported that their attacks stopped or decreased significantly. The MEFV (Mediterranean FeVer) gene analyses revealed at least one mutation in all patients who were responsive to colchicine.

Conclusion: Since PFAPA is the most common periodic fever syndrome, pediatricians frequently encounter this issue in daily clinical practice. Our experiences about this common rheumatic disease as a reference center may provide a roadmap for pediatricians while dealing with these patients.

Keywords: PFAPA, periodic fever, familial Mediterranean fever

*İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Yunus Emre Bayrak; Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye.

Telefon/Phone: +90 (537) 573 84 01 e-posta/e-mail: yeb6141@gmail.com

Başvuru/Submitted: 16.01.2023

Kabul/Accepted: 28.03.2023

Online Yayın/Published Online: 21.10.2023

Giriş

Otoinflamatuvar hastalıklar doğal bağışıklık sisteminin hastalıklarıdır ve otoimmün hastalıklardan farklı olarak otoantikörler veya antijen-spesifik T hücreleri ile ilişkili değildir.¹ Tekrarlayan ateş sendromları otoinflamatuvar hastalıkların prototipini oluşturur. PFAPA sendromu dünyada en sık görülen tekrarlayan ateş sendromudur. Klasik klinik bulguları yineleyen ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenittir. Hastalık genellikle erken çocukluk döneminde klinik bulgu verir ve başlangıcı genellikle beş yaş altındadır.² Hastalık her ne kadar sık görülse de sıklığını ortaya koyan net bir epidemiyolojik çalışma yoktur. Norveç'te yapılan bir çalışmaya göre kümülatif insidansı on binde 2,3 olarak bildirilmiştir.³ Hastalığın etyopatogenezi net olarak bilinmemektedir. En sık kabul gören görüş, hastalığa eğilimi olan bireylerde bağışıklık sisteminin bir tetikleyiciye abartılı yanıt vermesidir.⁴ Ayrıca, bazı çalışmalar MEFV genindeki mutasyonların PFAPA hastalığında düzenleyici bir rolü olduğunu savunmaktadır.⁵

Hastalık ataklar halinde seyretmektedir. Her ne kadar atak arası çocuklar tamamen normal olsa da hastalık hem çocukların hem de ebeveynlerin yaşam kalitesini düşürmektedir. Tipik bir PFAPA atağı ateş, farenjit, oral aftöz lezyonlar ve servikal lenfadenit ile birlikte seyrederek, 3-7 gün sürer ve 2-8 haftada bir tekrarlar. Ayrıca ataklarda karın ağrısı, artralji, artrit, baş ağrısı, döküntü, ishal ve kusma yakınmaları da gözlemlenebilir.² Tedavi seçenekleri arasında atak esnasında steroid uygulaması, kolşisin ve tonsillektomi vardır.²

En sık görülen periyodik ateş sendromu olması nedeni ile klinik pratikte çocuk hekimlerinin sık sık karşısına çıkan bir tablodur. Bu nedenle, çalışmamızda kliniğimizde takipli PFAPA hastalarının klinik bulgularının ve tedavi yanıtlarının değerlendirilmesini amaçladık. Kliniğimizdeki tecrübelerimizi paylaşarak bu hastalarla günlük pratiğinde uğraşan çocuk hekimlerine bir yol haritası çizmeyi planladık.

Yöntem

Çalışmaya Ağustos 2020-Ağustos 2022 arasında Kocaeli Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı'nda PFAPA sendromu tanısı ile takip edilen 0-18 yaş arası hastalar dahil edildi. Kocaeli Üniversitesi Etik Kurulu'ndan çalışma için onay alındıktan sonra çalışmaya başlandı (Onay numarası ve tarihi:2022/278-17.10.2022).

PFAPA tanılı hastaların verileri elektronik dosyalardan geriye dönük olarak tarandı. Öncelikle demografik verileri (yaş, cinsiyet, tanı yaşı), klinik bulguları ve atak anındaki laboratuvar bulguları [tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP)] kaydedildi. Tüm hastaların atak sıklığı, süresi, atakların düzenli olup olmaması, beraberinde eşlik eden karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem ağrısı, baş ağrısı, döküntü, eklem şişliği, oral aft, kusma, ishal, kas ağrısı veya konjunktivit olup olmadığı not edildi. Ayrıca hastaların eşlik eden

hastalıklarının olup olmadığı, kullandığı tedaviler ve tedavi sonrasında atak sıklığı ve süresinde değişiklik olup olmadığı da kaydedildi. MEFV gen analiz sonuçları da elektronik dosyalardan çıkarıldı. MEFV gen analizi Sanger dizileme yöntemi ile bakılarak yapıldı. Aft, servikal adenit, farenjit gibi klasik hastalık bulgularının yanı sıra karın ağrısı, artrit, eklem ağrısı gibi ek bulguları olan hastalara MEFV gen analizi bakıldı.

PFAPA tanısı Vanoni ve ark. tarafından oluşturulan PFAPA sınıflandırma kriterlerine göre belirlenmiştir.⁶ Bu kriterler aşağıda sıralanmıştır:

- 1) Hastalığın 6 yaşından önce başlaması,
- 2) 6 ay veya daha uzun süredir tekrarlayan ateş atakların olması (2-7 gün arası süren, aksiller ölçüm $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$), (Atak aralıkları ≤ 2 ay olmak üzere ≥ 5 düzenli tekrarlayan ateş atağının olması),
- 3) Aft, servikal adenit, farenjit bulgularından en az birinin her atakta, en az ikisinin atakların çoğunda olması,
- 4) Atakların tam iyileşmesi,
- 5) Normal büyümenin olması,
- 6) İmmün yetmezlik, enfeksiyonlar, siklik nötropeni ve diğer ateş yapan nedenlerin dışlanması.

İstatistiksel Yöntem

SPSS software kullanılarak veri tabanı oluşturuldu. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilks) incelendi. Tanımlayıcı analizlerde, normal dağılıma uymayan ve ordinal değişkenler için ortanca (minimum-maksimum) değer kullanıldı.

Bulgular

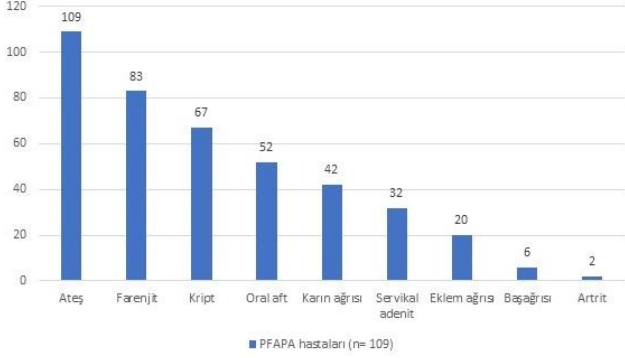
Çalışmaya 109 hasta dahil edildi. Hastaların 41'i (%37,6) kız, 68'i (%62,4) ise erkekti. Hastaların ortanca yaşı, semptom başlanma yaşı, tanı yaşı sırasıyla 46 (17-165), 24 (3-120), 40 (12-140) aydı.

Hastaların klinik özellikleri incelendiğinde; hastaların hepsinde (%100) ateş, 83'ünde (%76,1) farenjit, 67'sinde (%61,5) kript, 51'inde (%46,8) oral aft, 42'sinde (%38,5) karın ağrısı, 32'sinde (%29,4) lenfadenopati, 20'sinde (%18,3) eklem ağrısı, 6'sında (%5,5) baş ağrısı, 2'sinde (%1,8) artrit şikayeti vardı (Şekil 1). Hastaların atak sıklığı yılda ortanca 12 (4-52) idi ve ortanca atak süreleri 5 (2-10) gündü.

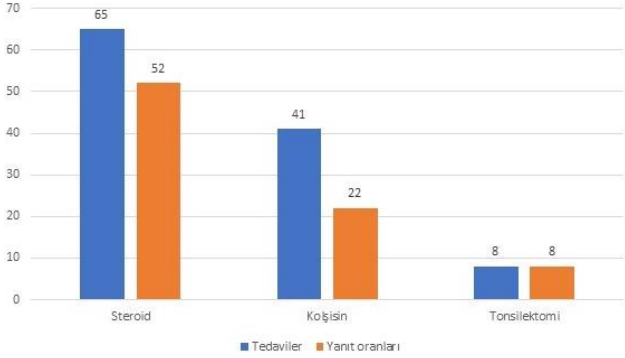
Atak esnasında bakılan laboratuvar verilerinde, ortanca lökosit sayısı 12257 (5760-20000)/mm³, C-reaktif protein 52 (7-220) mg/L ve eritrosit sedimentasyon hızı 32 (3-94) mm/saattir. Atak esnasında 32 (%29,3) hastanın boğaz kültürüne bakılmıştı ve hiçbirinde üreme saptandı.

Hastalara verilen tedaviler incelendiğinde; 65 hastaya (%59,6) atak esnasında steroid (1 mg/kg/doz) tedavisi verildi. Steroid yanıtı değerlendirildiğinde 52'sinde (%80) steroid ile atak sonlandı. Ancak 9 (%13,8) hastada steroid sonrasında atak sıklığında artış olduğu gözlemlendi. Kırk bir (%37,6) hastaya kolşisin başlanmıştı. Hastaların yarısında (%53,6) kolşisin yanıtı gözlemlendi. Dört (%9,7) hasta kolşisin

sonrasında karın ağrısı ve ishal yakınması bildirdi ancak ilacı kesmeyi gerektiren yan etki olmadı. Kırk (%36,6) hastaya tonsilektomi önerildi. Ancak hastaların sadece 8'i (%20) tonsilektomi yaptırmayı kabul etti. Tonsilektomi sonrasında tüm hastalar ataklarının sonlandığını veya belirgin azaldığını bildirdi (Şekil 2).



Şekil 1. Hastaların klinik bulgularının dağılımı



Şekil 2. Hastaların aldığı tedavilerin dağılımı

Yirmi dokuz (%26,6) hastada ek hastalık mevcuttu ve en sık eşlik eden hastalık alerjik (astım, atopi, alerjik rinit) yakınmalardı.

MEFV gen analizi 68 (%62,4) hastada yapıldı. En sık saptanan mutasyon sırasıyla M69V/- (n=12), E148Q/- (n=4), V726A/- (n=3), M694V/P369S (n=3), P369S/- (n=2), P588P/P588P (n=1), M694V/M694V (n=1) ve M680I/- (n=1) idi. Kolşisin yanıtı olan hastaların hepsinde MEFV gen analizlerinde mutasyon saptanmıştı. Artrit şikayeti olan 2 hastanın yapılan MEFV gen analizinde mutasyon saptanmadı.

Tartışma

Bu çalışmamızda PFAPA tanısı ile izlenen 109 hasta değerlendirilmiştir. PFAPA sendromu çocukluk çağında en sık görülen periyodik ateş sendromudur. Hastalığın tanısına yardımcı özgün bir laboratuvar yöntemi yoktur. Hastalığın doğru tanısı için klinik özelliklerinin iyi bilinmesi gerekmektedir. Kliniğimiz Doğu Marmara Bölgesi'nde referans merkez olarak görev almaktadır. Bu nedenle, klinik tecrübelerimizin paylaşılması önem arz etmektedir. Hastaların demografik özelliklerini incelediğinde cinsiyet dağılımı ile ilgili veriler değişiklik göstermektedir. Her iki cinsiyetin eşit olarak etkilendiğini bildiren yayınlar olsa da

erkekleri daha sıklıkla etkilendiğini savunan çalışmalar çoğunluktadır.^{3,7-9} Çalışmamızda da erkeklerin kızlara oranla 1,6 kat daha fazla etkilendiği bulunmuştur. Hastalığın başlangıç yaşı genellikle 5 yaşından öncedir. Ancak coğrafi bölgelere göre fark görülebilir. Örneğin, Türkiye ile Amerika Bileşik Devleti'nde PFAPA tanısı alan hastalar karşılaştırılmış ve Türkiye'de hastalığın anlamlı olarak daha küçük yaşlarda başladığı (12 aya karşılık 36 ay, p<0,001) gösterilmiştir.⁷ Uluslararası yapılan bir çalışmada ise hastaların semptom başlama yaşı ortanca 1,7 yıl iken tanı yaşlarının ortanca 4 yıl olduğu bulunmuştur.⁸ Çalışmamızda ise ortanca semptom başlama yaşı 24 ayken tanı yaşı 40 ay olarak saptanmıştır. Tanıdaki gecikme hekimler arasında farkındalığın düşük olmasına ve referans merkeze ulaşana kadar zaman kaybedilmesine bağlı olabilir.

Tipik PFAPA atağına ateşe ek olarak farenjit, oral aft ve servikal lenfadenit gibi bazı ana semptomlar eşlik eder. Ataklar her 2-8 haftada bir tekrarlar ve 3-6 gün sürer.^{3,7-9} Daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde hastalarımızın atak aralığı ortanca 4 hafta, atak süresi ise ortanca 5 gün olarak izlenmiştir. Ateş dışında en sık görülen ana bulgu farenjittir (>%90) ve bunu sırasıyla servikal adenit (~%75) ve oral aft (~%50) izler.⁷⁻¹² Literatüre benzer şekilde çalışmamızda da ateş dışında en sık görülen semptom farenjittir (%76,1). Ancak hastalığın klinik seyrinin coğrafi bölgelere göre değişiklik gösterebildiği akılda tutulmalıdır. Örneğin Türkiye'de PFAPA tanısı alan hastalarda farenjit daha sıkken ABD'de tanı alanlarda ise adenit, baş ağrısı ve bulantı kusma daha sık bulunmuştur.⁷ Bu ana bulgular dışında ataklara karın ağrısı, bulantı-kusma, baş ağrısı gibi ek bulgular da eşlik edebilir. En sık görülen ek bulgu karın ağrısıdır ve ülkemizde yapılan büyük serili çalışmalarda PFAPA hastalarında karın ağrısı sıklığı %41-%45,1 olarak bildirilmiştir.^{7,13} Literatüre benzer şekilde çalışmamızda da ana bulgular dışında en sık görülen semptomun karın ağrısı (%38,5) olduğu görülmüştür.

PFAPA hastalarında atak esnasında akut faz belirteçleri yükselirken, atak aralarında bu değerler normale dönmektedir. Yine bu hastaların büyüme ve gelişmeleri etkilenmemekte, atak arası dönemlerde hastalar tamamen sağlıklı görünmektedir.² Çalışmamızda da hastalarımızın atak esnasında bakılan beyaz küre sayısı, CRP ve ESR düzeylerinin arttığı görülmüştür. Ancak çalışmamızın geriye yönelik tasarımı gereği ataksiz dönemdeki kan değerleri bilinmemektedir.

Hastalığın tedavisi için kabul edilen bir fikir birliği yoktur. Tedavinin amacı akut atağı kontrol altına almak, atak sıklığını ve süresini azaltmaktır.² Manthiram ve ark.¹⁴ hekimlerin PFAPA sendromunun tanı ve tedavisine ilişkin bakış açılarını incelemiş ve sonuç olarak antipiretikler, simetidin ve kortikosteroidlerin en sık reçete edilen tedaviler olduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca hekimlerin %57'si hastalara tonsilektomi önerdiğini ve kortikosteroidler ile tonsillektominin en etkili tedavi yöntemi olduğunu bildirmişlerdir. Peridis ve ark.¹⁵ yaptıkları meta-analizde ise PFAPA sendromu semptomlarının uzun süreli çözümü için tonsillektominin en etkili tedavi olduğunu savunmuşlardır. Otoinflamatuar

hastalıkların tedavi yanıtlarını değerlendirmek için uluslararası kayıt kütükleri incelenmiş ve tedavilerin kanıt düzeyleri sırasıyla (adeno)tonsillektomi için 1a, kortikosteroidler için 2b, ve anakinra için 4 olduğu bulunmuştur.¹⁶ Çalışmamızda da hastaların çoğu (%59,6) atak esnasında steroid ile tedavi edilmiştir. Ayrıca 8 hastaya tonsillektomi yapılmış ve hepsinde atakların sonlandığı gözlenmiştir. Steroid tedavisi oldukça etkili bir tedavi olsa da bazı olgularda steroid sonrasında atak sıklığının arttığı ve atak sürelerinin azaldığı gözlenmektedir.¹² Çalışmamızda hastaların %80'i steroid yanıtı iken %13,8'inde steroid sonrasında atak sıklığında artış olduğu gözlenmiştir. Bu durum daha önceki çalışmalarda %33 olarak bildirilmiştir.¹²

PFAPA sendromu ve ailevi Akdeniz ateşi (AAA) arasındaki güçlü bir ilişki olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.² Butbul-Aviel ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 270 PFAPA hastası incelenmiş ve hastaların 51'ine (%18,9) ek olarak AAA tanısı konulmuştur. Bu hastaların 50'si hem Marshall'ın PFAPA sınıflama kriterlerini¹⁷ hem de Yalçinkaya-Özen AAA sınıflama kriterlerini¹⁸ karşıladığı ve yaklaşık %70'inde AAA tanısını destekleyici yönde mutasyon olduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada bu çocukların çoğunda PFAPA ve AAA'yı aynı anda düşündürülen semptomlar; karın ağrısı, artralji ve miyalji olarak kayıt edilmiştir.¹¹ Ülkemizde yapılan geniş serili bir çalışmada ise PFAPA tanılı hastaların %59,9'unda MEFV geninde mutasyon saptanmış ve en sık mutasyonun da M694V (%29,3) olduğu bildirilmiştir.¹⁹ Çalışmamızda benzer şekilde PFAPA semptomlarına eşlik eden karın ağrısı, artraljisi ve miyaljisi olan hastalardan MEFV gen analizi yapılmıştır. Bu hastalara eş zamanlı kolşisin tedavisi uygulanmış ve genetik analizlerinde en sık mutasyon M694V olarak saptanmıştır. Ayrıca kolşisin tedavisine yanıt veren hastaların tamamında MEFV gen analizinde mutasyon bulunmuştur. Ülkemizde AAA sıklığı göz önünde bulundurulursa PFAPA hastalarının bu açıdan sorgulanması önemlidir.

Ayrıca çalışmamızda hastalara en sık eşlik eden hastalıklar astım, atopi, alerjik rinit gibi alerjik durumlarıdır. Çocukluk çağında özellikle alerjik rinit ve astım gibi alerjik hastalığı olan bireylerde üst solunum yolu enfeksiyonlarına (Akut sinüzit, otitis media v.b) karşı yatkınlık olduğu bilinmektedir.²⁰ Bu durumda da sık tekrarlayan ateş olabileceğinden PFAPA atakları ile karışabilir. Ancak PFAPA'da ateş aralarının düzenli olması ve mevsimsel değişiklik göstermemesi ayırt ettirici özellikleridir.²

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları; geriye dönük olması, hasta sayısının az, tek merkezden olması ve hastaların aile hikayelerine ilişkin verilerin eksik olmasıdır. Ancak kliniğimiz referans merkez olduğu göz önünde bulundurulduğunda sonuçlarımız bu hastalarla günlük pratiğinde uğraşan çocuk hekimlerine yardımcı olabilir.

Sonuç olarak ülkemiz gibi AAA'nın çok sık olduğu ülkelerde PFAPA ataklarına özellikle karın ağrısı da eşlik ediyorsa mutlaka MEFV gen analizi yapılmalı ve bu hastalığın tedavisinde tonsillektomi en etkili tedavi olarak gözüke de MEFV gen mutasyonu olanlarda kolşisin tedavisi tonsillektomiden önce etkili bir tedavi alternatifi olarak değerlendirilmelidir.

Etik Standartlara Uygunluk

Çalışmaya başlamadan önce Kocaeli Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Onay numarası ve tarihi:2022/278-17.10.2022).

Çıkar Çatışması

Yazarların konuyla ve/veya herhangi başka bir yazar ile ilgili maddi veya manevi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Yazar Katkısı

YEB, NŞ, HES: Çalışmanın tasarımı, veri toplanması ve analizi, kaynak taraması ve makale yazımı esnasında ortak çalışmıştır.

Kaynaklar

1. Centola M, Aksentijevich I, Kastner DL. The hereditary periodic fever syndromes: molecular analysis of a new family of inflammatory diseases. *Hum Mol Genet.* 1998;7(10):1581-1588. doi:10.1093/hmg/7.10.1581
2. Batu ED. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: main features and an algorithm for clinical practice. *Rheumatol Int.* Jun 2019;39(6):957-970. doi:10.1007/s00296-019-04257-0
3. Forsvoll J, Kristoffersen EK, Oymar 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.* Feb 2013;102(2):187-192. doi:10.1111/apa.12069
4. Manthiram K, Correa H, Boyd K, Roland J, Edwards K. Unique histologic features of tonsils from patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Clin Rheumatol.* May 2018;37(5):1309-1317. doi:10.1007/s10067-017-3773-8
5. Berkun Y, Levy R, Hurwitz A, et al. The familial Mediterranean fever gene as a modifier of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* Apr 2011;40(5):467-472. doi:10.1016/j.semarthrit.2010.06.009
6. Vanoni F, Caorsi R, Aeby S, et al. Towards a new set of classification criteria for PFAPA syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J.* Sep 21 2018;16(1):60. doi:10.1186/s12969-018-0277-2
7. Batu ED, Kara Eroglu F, Tsoukas P, et al. Periodic Fever, Aphthosis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome: Analysis of Patients From Two Geographic Areas. *Arthritis Care Res (Hoboken).* Dec 2016;68(12):1859-1865. doi:10.1002/acr.22901
8. Hofer M, Pillet P, Cochard MM, et al. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology (Oxford).* Jun 2014;53(6):1125-1129. doi:10.1093/rheumatology/ket460
9. Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr.* Feb 2010;99(2):178-184. doi:10.1111/j.1651-2227.2009.01554.x
10. Cattalini M, Soliani M, Rigante D, et al. Basic Characteristics of Adults with Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenopathy Syndrome in Comparison with

- the Typical Pediatric Expression of Disease. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:570418. doi:10.1155/2015/570418
11. Butbul Aviel Y, Harel L, Abu Rumi M, et al. Familial Mediterranean Fever Is Commonly Diagnosed in Children in Israel with Periodic Fever Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome. *J Pediatr.* Jan 2019;204:270-274. doi:10.1016/j.jpeds.2018.08.080
 12. Perko D, Debeljak M, Toplak N, Avcin 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. doi:10.1155/2015/293417
 13. Yildiz M, Haslak F, Adrovic A, et al. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome: A Single-Center Experience. *Turk Arch Pediatr.* Jan 2022;57(1):46-52. doi:10.5152/TurkArchPediatr.2021.21229
 14. Manthiram K, Li SC, Hausmann JS, et al. Physicians' perspectives on the diagnosis and management of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Rheumatol Int.* Jun 2017;37(6):883-889. doi:10.1007/s00296-017-3688-3
 15. Peridis S, Pilgrim G, Koudounakis E, Athanasopoulos I, Houlakis M, Parpounas K. PFAPA syndrome in children: A meta-analysis on surgical versus medical treatment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* Nov 2010;74(11):1203-1208. doi:10.1016/j.ijporl.2010.08.014
 16. Ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis.* May 2013;72(5):678-685. doi:10.1136/annrheumdis-2011-201268
 17. Marshall GS, Edwards KM, Lawton AR. PFAPA syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* Sep 1989;8(9):658-659. doi:10.1097/00006454-198909000-00026
 18. Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcakar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford).* Apr 2009;48(4):395-398. doi:10.1093/rheumatology/ken509
 19. Yildiz M, Adrovic A, Ulkersoy I, et al. The role of Mediterranean fever gene variants in patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *Eur J Pediatr.* Apr 2021;180(4):1051-1058. doi:10.1007/s00431-020-03840-z
 20. Wautlet AJ, Patel PD, Chavez P, Codispoti CD. Influenza epidemics: The role of allergists-immunologists. *Ann Allergy Asthma Immunol.* Apr 2021;126(4):350-356. doi:10.1016/j.anai.2020.11.012