

# Çocuklarda Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit ve Adenit (PFAPA) Sendromu: 82 Hastanın Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi\*

The Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis (PFAPA) Syndrome in Children: A Retrospective Evaluation of 82 Patients

## Öz

**Amaç:** Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenit (PFAPA) sendromu ani yükselen ateş, stomatit, farenjit ve adenit ile karakterize olup çocukluk çağında en yaygın görülen tekrarlayan ateş sendromudur. Bu çalışmada, bu hastalığa dair farkındalığı artırmak amacıyla PFAPA sendromu tanısı almış olan çocuklara dair klinik veriler değerlendirilmiştir.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu retrospektif çalışma 1 Ekim 2017–30 Haziran 2019 döneminde Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Polikliniği'nde PFAPA tanısıyla izlenmiş olan 82 hastayı kapsamıştır. Hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları, gördüğü tedaviler ve tedaviye yanıtları ile ilgili veriler tıbbi kayıtlardan elde edilmiştir.

**Bulgular:** Hastaların 52'si erkek, 30'u kızdı. Medyan şikayet başlangıç yaşı 18 (1–120) ay, medyan tanı yaşı 53 (12–172) aydı. Seksen iki hastanın hepsinde ateş ve farenjit, 56'sında lenfadenit, 48'inde kriptik tonsilit, 28'inde stomatit mevcuttu. Laboratuvar tetkiklerinde lökositoz (%46,38), nötrofil (%59,7) ve lenfopeni (%9,43) tespit edildi. C-reaktif protein hastaların %86,56'sında pozitif olup medyan değer 69,9 (6,19–279) mg/dl idi. Eritrosit sedimentasyon hızı medyan değeri 36 (7–101) ml/saat idi. Otuz dört (%41,46) hastada ateş nedeniyle en az bir kez hastaneye yatırılma hikayesi vardı. Elli sekiz (%71) hastanın birinci derece akrabalarında sık tonsilit atakları mevcuttu ve bunlardan 21'i (%25,6) tonsilektomi geçirmişti. Tüm hastalarda metilprednisolon tedavisine dramatik yanıt alınmıştı.

**Tartışma ve Sonuç:** PFAPA sendromunda erken tanı gereksiz tetkik, tedavi ve hastaneye yatışları önlemek için önemlidir. Beş yaşından küçük olan ve yineleyen ateş ve tonsilit atakları ile getirilen, özellikle de ailesinde sık tonsilit geçirme veya tonsilektomi hikayesi olan çocuklarda ayırıcı tanıda PFAPA sendromu göz önünde bulundurulmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** çocuklar; periyodik ateş; PFAPA

## Abstract

**Aim:** The periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome, characterized by sudden fever, stomatitis, pharyngitis, and adenitis, is the most common periodic fever syndrome in children. In this study, we aimed to increase awareness of the disease by evaluating clinical data of pediatric patients diagnosed with PFAPA syndrome.

**Materials and Methods:** The retrospective study included 82 patients who had been on follow-up after a diagnosis of PFAPA syndrome at the Pediatric Infectious Diseases Outpatient Clinic of the Diyarbakır Children's Hospital between 1 October 2017 and 30 June 2019. Patient data on demographic characteristics, clinical and laboratory findings, treatments received, and response to treatment were obtained from the medical records.

**Results:** Of the patients, 52 were male and 30 female. The median age at onset of complaints was 18 (1–120) months while the median age at diagnosis was 53 (12–172) months. Of the 82 patients, all had fever and pharyngitis, 56 lymphadenitis, 48 cryptic tonsillitis, and 28 stomatitis. Laboratory tests revealed leukocytosis (46.38%), neutrophilia (59.7%), and lymphopenia (9.43%). C-reactive protein was positive in 86.56% of all patients, with a median value of 69.9 (6.19–279) mg/dl. The median erythrocyte sedimentation rate was 34 (7–101) ml/hour. Thirty-four (41.46%) patients had a history of at least one hospitalization for fever. Fifty-eight (71%) patients had first-degree relatives with a history of frequent attacks of tonsillitis, of whom 21 (25.6%) underwent tonsillectomy. All patients showed dramatic response to treatment with methylprednisolone.

**Discussion and Conclusion:** In PFAPA syndrome, early diagnosis is important for preventing unnecessary testing, treatment, and hospitalization. PFAPA syndrome should be considered in the differential diagnosis of children under 5 years of age who present with recurrent fever and tonsillitis episodes, particularly those who have relatives with a history of frequent tonsillitis or tonsillectomy.

**Keywords:** children; periodic fever; PFAPA

## Sevliya Öcal Demir<sup>1</sup>

<sup>1</sup> S. B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Geliş/Received : 03.03.2020

Kabul/Accepted: 31.05.2020

DOI: 10.21673/anoloklin.698210

Yazışma yazarı/Corresponding author  
Sevliya Öcal Demir

Eğitim Mah., Dr. Erkin Cad., S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 34722 İstanbul, Türkiye  
E-posta: sevliyademir@gmail.com

## ORCID

Sevliya Öcal Demir: 0000-0002-7175-303X

\* Bu çalışma 7. Marmara Pediatri Kongresi'nde (İstanbul, 2020) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

## GİRİŞ

PFAPA sendromu, çocukluk çağı tekrarlayan ateş sendromları içinde en sık görülenidir. İlk kez 1987'de Marshall ve ark. (1,2) tarafından tanımlanmış olup daha sonra İngilizce *periodic fever* (Tr. periyodik ateş), *aphthous stomatitis* (aftöz stomatit), *pharyngitis* (farenjit) ve *adenitis* (adenit) sözcüklerinin baş harflerinden türetilen PFAPA akronimiyle anılmaya başlamıştır.

Hastalığın etiolojisi hala aydınlatılmamış olup enfeksiyon ajanları, immünolojik mekanizmalar ve genetik yatkınlık üzerinde durulmuştur. Birkaç çalışmada PFAPA vakalarının bir kısmında hastalığın ailelesel olduğu belirtilse de, bunların genetik analizinde sendromdan sorumlu tek bir gen bulunamamıştır. PFAPA ataklarında steroide alınan çarpıcı cevap, sitokin üretiminin düzenlenmesinde bozulma ile ilgili bir patogeneze işaret etmektedir (3).

Sendromun başlıca özelliği ani başlayan, 38,5–41°C aralığında seyreden, 2 ila 7 gün süren ve 2 ila 8 haftada bir yineleyen ateştir (4). Ataklar arasında hasta sağlıklı olup büyüme ve gelişmesi normaldir. Semptomlar genellikle 5 yaşından önce başlar ve 10 yaş itibarıyla kaybolur; ancak erişkin yaşlarda da semptom rapor edilmiştir (5). Klinik olarak iyi tanımlanmış olmasına rağmen PFAPA sendromunun özgül laboratuvar bulgusu yoktur. Tanı için evrensel kabul görmüş kriterler olmasa da Thomas ve ark. (6) tarafından tanımlanmış olan tanı kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 1).

Hastalar ateş, sık hastalanma, tedaviye rağmen düşmeyen ateş gibi şikayetlerle sıklıkla hastaneye başvurmaktadır. Sendromun yeterince tanınmaması gereksiz ve uzun süreli antibiyotik kullanımına, fuzuli ileri tetkiklerin yapılmasına ve hastane yatışlarına neden olmaktadır. Bu çalışmada hastalığa dair farkındalığı artırmak amacıyla, PFAPA sendromu tanısıyla izlenmiş bir grup hastanın demografik özellikleri ile klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirilmiş, hastalığın seyri irdelenmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma 1 Ekim 2017—30 Haziran 2019 döneminde S.B. Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'nde PFAPA tanısıyla izlenmiş olan 82 hastayı kapsamıştır. Veriler hasta dosyalarından ve tıbbi kayıtlardan elde edildi. Hasta-

ların yaş, cinsiyet, başvuru yakınmaları, aile hikayesi, fizik muayene ve laboratuvar bulguları, gördüğü tedavinin şekli ile tedaviye yanıtı ile ilgili veriler çalışma için hazırlanan forma not edildi.

Çalışmaya dahil edilecek hastaların belirlenmesinde Thomas ve ark.'ın PFAPA tanı kriterleri kullanıldı (Tablo 1). Laboratuvar bulguları (tam kan sayımı, C-reaktif protein [CRP], eritrosit sedimantasyon hızı [ESH], biyokimyasal değerler, immünoglobülin değerleri) her hastanın yaşına uygun referans aralığına göre değerlendirildi.

## Çalışma etiği

Çalışma SBÜ Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na onaylandı (24.5.2019-277) ve Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun biçimde gerçekleştirildi.

## İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 22 paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma ve (dağılımın normal olmadığı durumda) medyan (aralık) üzerinden ifade edilirken, kategorik değişkenler sayı (yüzde) ile ifade edildi.

## BULGULAR

Seksen iki hastanın 52'si (%63) erkek, 30'u (%37) kızdı. Ortalama ve medyan şikayet başlangıç yaşı sırasıyla 26,65±26,01 ay ve 18 (1–120) aydı. Ortalama ve medyan tanı yaşı ise sırasıyla 58,28±33,50 ay ve 53 (12–172) aydı. En yaygın başvuru şikayetleri ateş, boğaz ağrısı, ağızda yara, baş ağrısı, karın ağrısı, öksürük, kas ağrısı, eklem ağrısı ve kusma idi. Hastaların hepsinde ateş ve farenjit, 56'sında (%68,29) lenfadenit, 48'inde (%59) kriptik tonsilit, 28'inde (%34,15) stomatit mevcuttu (Tablo 2). Otuz dört (%41,46) hastada ateş nedeniyle en az 1 kez hastaneye yatırılma hikayesi vardı. Elli sekiz (%70,73) hastanın birinci derece akrabalarında sık tonsilit atakları mevcut olup bunlardan 21'i (%25,6) tonsilektomi geçirmişti.

Laboratuvar tetkiklerinde hastaların 32'sinde (%46,38) lökositoz, 40'ında (%59,7) nötrofili, 5'inde (%9,43) lenfopeni tespit edildi. Ortalama beyaz küre sayısı 15,39±5,74 /mm<sup>3</sup>, ortalama nötrofil sayısı 10,43±5,40 /mm<sup>3</sup>, ortalama lenfosit sayısı 3,43±1,93

**Tablo 1.** PFAPA sendromunda tanı kriterleri

1. Genellikle 5 yaşından önce başlayan, düzenli yineleyen ateş ataklarının olması
2. Üst solunum yolu enfeksiyonu olmaksızın şunlardan en az birinin olması: aftöz stomatit, farenjit, servikal lenfadenit
3. Sıklık nötropeninin dışlanması
4. Ataklar arasında hastanın semptomsuz olması
5. Büyüme ve gelişmenin normal olması

/mm<sup>3</sup> idi. Altmış yedi hastada CRP incelendi; pozitif 58 (%86,56) hasta için medyan değer 69,9 (16,19–279) mg/dl (normal <5 mg/dl) idi. Yirmi altı hastada ESH incelendi; medyan değer 36 (7–101) ml/saat idi. Boğaz kültürü yapılan 27 hastanın 4'ünde (%14,8) grup A streptokok, diğerlerinde normal boğaz florası elemanları üredi. Yirmi iki hastada immünoglobülin değerleri kontrol edildi; bunların 4'ünde serum immünoglobülin E değerleri yaşına göre yüksek bulundu: 210 IU/L, 277 IU/L, 342 IU/L, 467 IU/L. Hastaların biyokimyasal

değerleri karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri dahil normaldi (Tablo 3).

Atak tedavilerinde 1 mg/kg metilprednisolon kullanıldı. Dokuz (%11) hastada tedavinin 2. gününde ateş tekrarladı, ikinci doz metilprednisolona yanıt alındı. Yirmi altı (%32) hastada steroid tedavisi sonrası atakların sıklığı azaldı. İki hastada tonsilektomi yapıldı, 1 yıl izlenen hastalarda yeni atak olmadı.

**Tablo 2.** Hastaların demografik özellikleri, klinik bulgu ve belirtileri

Cinsiyet, n (%)	
Erkek	52 (63)
Kız	30 (37)
Şikayet başlangıç yaşı (ay)	
Ortalama±SS	26,65±26,00
Medyan (aralık)	18 (1–120)
Tanı yaşı (ay)	
Ortalama±SS	58,28±33,5
Medyan (aralık)	53 (12–172)
Belirtiler, n (%)	
Ateş	82 (100)
Boğaz ağrısı	82 (100)
Ağızda yara	28 (34,15)
Baş ağrısı	22 (26,83)
Karın ağrısı	21 (25,61)
Öksürük	18 (21,95)
Burun akıntısı	16 (19,51)
Miyalji	16 (19,51)
Artralji	15 (18,29)
Kusma	13 (15,85)
Bulantı	4 (4,88)
İshal	4 (4,88)
Döküntü	1 (1,22)
Bulgular, n (%)	
Ateş	82 (100)
Farenjit	82 (100)
Servikal adenit	56 (68,29)
Kriptik tonsilit	48 (58,54)
Aft	28 (34,15)

SS: standart sapma

## TARTIŞMA VE SONUÇ

PFAPA sendromu çocuklarda en sık görülen periyodik ateş nedenidir. Genetik yatkınlık üzerinde durulsa da etiyojisi hala aydınlatılmamıştır (7). Özgün tanısal laboratuvar testlerinin olmaması ve tanının diğer periyodik ateş nedenleri dışlandıktan sonra klinik kriterlere dayanılarak konması, sendromun klinik seyrinin iyi bilinmesini gerektirmektedir.

PFAPA sendromunda cinsiyet baskınlığı tanımlanmamıştır. Bununla beraber bu çalışmada incelenen kısa dönemde erkek hasta başvurusu daha fazla idi. PFAPA'da şikayetler genellikle 5 yaşından önce, 1–4 yaşlarında başlar (8). Bu çalışmada incelenen hastalarda da şikayetler 2 yaş civarında başlamıştı; ancak tanı yaşı 6 yaş civarı idi. Tanıdaki bu gecikme sendromun iyi tanınmamasına ve tanı için özgün laboratuvar testlerinin olmamasına bağlandı. Nitekim hastaların 51'i (%62) sık hastalanma, 23'ü (%28) uzamış ateş ve 8'i (%10) nedeni bilinmeyen ateş ön tanıları ile Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'ne yönlendirilmişti. Atak sırasında hastaların hepsinde ateş ve farenjit, çoğunda servikal adenit ve kriptik tonsilit vardı. Aftöz stomatit sıklığı ise literatürde %40 ila 80 olarak bildirilirken bizim hastalarımızda belirgin olarak daha düşüktü (8). Bu bulgu PFAPA'da aftın az ağırlı ve küçük olması ve skarsız iyileşmesi gibi nedenlerle gözden kaçmasına veya küçük yaştaki hastaların durumu ifade edememesine bağlı olabilir. Ayrıca PFAPA'nın tanı kriterlerini tam karşılamayan, sadece ateşle sey-

Tablo 3. Hastaların laboratuvar bulguları

	Ortalama±SS	Medyan	Min.-maks.	İncelenen/toplam hasta sayısı
Lökosit (/mm <sup>3</sup> )	15,393±5,743	15,24	5,73-31,51	69/82
Nötrofil (/mm <sup>3</sup> )	10,436±5,404	9,98	1,90-25,30	67/82
Lenfosit (/mm <sup>3</sup> )	3,438±1,936	3,11	0,6-9,95	53/82
Hemoglobin (g/dl)	11,76±1,20	11,9	8,5-16	67/82
Trombosit (/mm <sup>3</sup> )	322±91,55	312	122-479	68/82
Alanin aminotransferaz (U/L)	15,75±8,42	12	7-48	32/82
Aspartat aminotransferaz (U/L)	27,87±9,29	26	10-53	30/82
Kreatinin (mg/dl)	0,46±0,08	0,5	0,3-0,7	80/82
C-reaktif protein (mg/dl)	82,28±62,57	69,9	6,19-279	67/82
Sedimentasyon hızı (mm/saat)	40,23±25,86	36	7-101	26/82

maks.: maksimum; min.: minimum; SS: standart sapma

redip tonsilektomiye cevap veren farklı fenotiplerinin de olduğu göz önüne alınırsa (9), hastalarımızın farklı fenotip vakaları olması da mümkündür.

Hastalarımızın tanı sonrası kontrollere düzenli gelmemiş olması atak aralığına dair objektif verileri engelse de, alınan anamnezlerden ortalama ve medyan atak aralığı sırasıyla 30,36±18,07 gün ve 30 (7-90) gün olarak hesaplandı.

Çalışmamızda dikkat çeken bir durum da ailevi kümelenme idi. Hastalarımızın birinci derece akrabalarında sık tonsilit ve/veya tonsilektomi hikayesi vardı. Birçok çalışmada PFAPA vakalarının bir kısmında hastalığın ailesel olduğu ve ailesel vakaların çoğunda otozomal dominant kalıtım görüldüğü belirtilmiştir (4,10-13). Bununla birlikte ailesel vakaların gen analizi tek bir ortak gende, nadir varyantlar ortaya koyamamıştır (13). Yeni çalışmalarda gen analizleri devam etmektedir (7).

Hastalarımızın laboratuvar bulgularında lökositöz, nötrofili ve de daha az oranda olmak kaydıyla lenfopeni mevcuttu. Çalışmamızdaki verilerle de uyumlu şekilde, PFAPA'da enflamasyonun doğal immün sistemin aktivasyonundan kaynaklandığı, ateşli dönemlerde nötrofil-monosit sayılarının arttığı, lenfositlerin ise sıklıkla azaldığı bildirilmiştir (14-16). Dytrych ve ark. periferik lenfopeniyi atak sırasında poliklonal T hücrelerinin hastanın tonsillerinde toplanmasına bağlamıştır (16). Trombositlerin ateşsiz atak aralığında arttığı belirtilse de, bizim hastalarımızda atak sırasında trombosit sayıları normaldi, atak aralığı ise incelenmemiştir. Hastalarda atak döneminde karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri dahil biyokimyasal değerler normaldi.

Bu bulgu, eksüdatif farenjitte genellikle lenfositöz ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklikle seyreden, Epstein-Barr virüsü (EBV) gibi etkenlerden kaynaklı viral hastalıklardan ayırıcı tanıda önemlidir.

Boğaz kültürü 27 hastada çalışıldı; bunların 4'üne ait kültürlerde grup A streptokok (GAS) üredi. Hepsinin aminopenisilin veya sefalosporin grubu antibiyotikler kullanılmaktaydı; ancak hiçbirinde ateşte düşme ve klinik tabloda düzelme olmamıştı. GAS'ın penisilin direnci olmadığı bilgisiyle, bu üremelerin toplumda %5-25 oranında görülebilen GAS taşıyıcılığından olduğu düşünüldü (17,18). Hastalara PFAPA'ya yönelik metilprednisolon tedavisi uygulandı; hepsinde ateş düştü ve klinik tablo tamamen düzeldi.

Hastalarımızın hepsinde metilprednisolon tedavisine saatler içinde yanıt alındı. Ancak tedavinin ikinci gününde 9 hastada ateş yineledi, ikinci doz steroid ile yanıt alındı. Feder ve ark. (19) ile Butbul ve ark. (20) çalışmalarında hastaların çoğunda tek doz steroid cevap alındığını, vakaların %20-25'inde özellikle steroidin geciktirilmesi halinde ateşin tekrar ettiğini ve ikinci bir dozun gerekebileceğini belirtmişlerdir. Diğer bir istenmeyen durum ise steroid kullanılan PFAPA hastalarının %19-50'sinde atak aralığının kısalması, bu nedenle daha sık steroid kullanılması gerektiğidir (4,19,21). Literatürde PFAPA hastalarında uzun süre güvenle kullanılacak steroid dozu ile ilgili çalışmalar yoktur; ancak ayda 2 mg/kg/dozun aşılmasına özen gösterilmektedir. Bu düşük dozda, steroidin uygulandığı gün yaşanabilecek huzursuzluk ve ruh hali değişikliği dışında yan etki raporlanmamıştır (8). Bizim hastalarımızın 26'sında (%32) steroid tedavisi

sonrası atakların sıklığı, atak aralığının 7–10 güne kadar düşebildiği görüldü.

Gündemde olan ve hakkında az sayıda çalışma bulunan bir diğer tedavi seçeneği, simetidin ve kolşisin ile profilaktik tedavidir. Yapılan kohort çalışmalarda simetidin belli oranlarda etki göstererek atak şiddetini azaltıp atak aralığını uzattığı (%24–32) ve atakları sonlandırdığı (%24–27) raporlanmaktadır (4,19). Tedaviye cevap alınması durumunda, simetidin 6 ila 12 ay düzenli kullanıldıktan sonra kesilmesi önerilmektedir (8). Diğer bir ajan olan kolşisin ile yapılan çalışmalarda ailevi Akdeniz ateşi (*Mediterranean fever—MEFV*) geni mutasyonu olan ve olmayan hastalarda atak sıklığının azaldığı bildirilmiştir (20,22,23). Burada da atak tedavisinde steroid kullanılmaktadır. Bizim vakalarımızda, steroid ile atak tedavisi sonuçlarının henüz değerlendirilme aşamasında olması ve ailelerin uzun süreli profilaktik ilaç tedavisine sıcak bakmamaları nedeniyle simetidin veya kolşisin tedavisine başlanan bir hasta olmadı.

Takip ettiğimiz 3 hastaya tonsilektomi önerildi ve 2'si kabul etti. Tonsilektomi geçiren bu 2 hastadan 1'i bir yıl izlendi ve bu sürede yeni atak gözlenmedi. *PFAPA* tedavisinde tonsilektominin etkililiği ile ilgili en kapsamlı gözlemsel çalışma Licameli ve ark. tarafından yapılmıştır (24). Bu çalışmada 102 hasta tonsilektomi sonrası ortalama 43 ay boyunca takip edilmiş, bunların 99'unda (%97) *PFAPA* ataklarının tamamen kaybolduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızın temel limitasyonları retrospektif dizaynı ve hastaların izlem sürelerinin kısalığıdır. Tanı için önemli bir öneri olan üç stereotipik atağın izlenmesi, hem çalışmamızın retrospektif olması hem de hastalarımızın bir kısmının çevre illerden olması nedeniyle uygulanamamıştır. Bu sebeple hasta sayımız yüksek olabilir. Takip süremizin kısa olması tonsilektomi yapılan hastalarımızda klinik yanıtı izlememize de imkan vermemiştir.

Özetle, tekrarlayan ateş ve tonsilit atakları ile getirilen, antibiyotik tedavisine rağmen ateşi düşmeyen ve tonsiliti olan 5 yaşından küçük hastalarda ayırıcı tanıda *PFAPA* olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu sayede erken tanı konabilir ve *PFAPA*'da sık karşılaşılan gereksiz tetkik, tedavi ve hospitalizasyonlar engellenebilir.

## Çıkar Çatışması ve Finansman Bildirimi

Yazar bildirecek bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder. Yazar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadığını da beyan eder.

## KAYNAKLAR

1. Marshall GS, Edwards KM, Lawton AR. PFAPA syndrome (letter). *Pediatr Infect Dis J*. 1989;8:658–9.
2. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis and aphthous stomatitis. *J Pediatr*. 1987;110:43–6.
3. Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P, Feder H, Salazar JC, Fleisher TA, ve ark. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) is a disorder of innate immunity and Th1 activation responsive to IL-1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:7148–53.
4. Manthiram K, Nesbitt E, Morgan T, Edwards KM. Family history in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis (PFAPA) syndrome. *Pediatrics*. 2016;138(3):e20154572.
5. 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.
6. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr*. 1999;135:15–21.
7. 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;29:493–9.
8. Manthiram K. Periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA syndrome). Erişim: [www.uptodate.com/contents/periodic-fever-with-aphthous-stomatitis-pharyngitis-and-adenitis-pfapa-syndrome](http://www.uptodate.com/contents/periodic-fever-with-aphthous-stomatitis-pharyngitis-and-adenitis-pfapa-syndrome) (erişildi: 9.11.2019).
9. Lantto U, Kolvunen P, Taplainen T, Renko M. Long-term outcome of classic an incomplete PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis) syndrome after tonsillectomy. *J Pediatr*. 2016;179:172–7.
10. Adachi M, Watanabe A, Nishiyama A, Oyazata Y, Kamioka I, Murase M, ve ark. Familial cases of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr*. 2011;158:155–9.
11. Sampaio IC, Rodrigo MJ, Monterio Margues JG. Two siblings with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis (PFAPA) syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:254–5.

12. Antön-Martin P, Movilla RO, Martin SG, Allende LM, Rubio MTC, Gonzalez MFL, ve ark. PFAPA syndrome in siblings. Is there a genetic background? *Eur J Pediatr.* 2011;170:1563–8.
13. Di Gioia SA, Bedoni N, von Scheven-Gete A, Vanoni F, Superti-Furga, Hofer M, ve ark. Analysis of the genetic basis of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Sci Rep.* 2015;5:10200.
14. Brown KL, Wekel P, Osla V, Sundqvist M, Savman K, Fasth A, ve ark. Profile of blood cells and inflammatory mediators in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) syndrome. *BMC Pediatr.* 2010;10:65.
15. Long SS. Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA)—what it isn't, what is it? *J Pediatr.* 1999;135:1–5.
16. Dytrych P, Krol P, Kotrova M, Kuzilkova D, Hubacek P, Krol L, ve ark. 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;65:139–47.
17. American Academy of Pediatrics. Group A streptococcal infections. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (ed.), *Red Book: 2018–2021 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 31. ed. Itasca, IL/ABD: American Academy of Pediatrics; 2018:748–62.
18. Toprak D, Demirdal T, Aşçı Z, Orhan S, Çetinkaya Z, Demirtürk N. Sağlıklı okul çocuklarında nazofarinkste A grubu beta hemolitik streptokok taşıyıcılığı. *Düzce Tıp Fakültesi Derg.* 2008;2:26–9.
19. Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (periodic fever syndrome). *Acta Paediatr.* 2010;99:178–84.
20. Aviel YB, Tatour S, Baruch RG, Brik R. Colchicine as a therapeutic option in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45:471–4.
21. Tasher D, Somekh E, Dalal I. PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. *Arch Dis Child.* 2006;91:981–4.
22. Tasher D, Stein M, Dalal I, Somekh E. Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Paediatr.* 2008;97:1090–2.
23. Dusser P, Hentgen V, Neven B, Kone-Paut I. Is colchicine an effective treatment in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis cervical (PFAPA) syndrome? *Joint Bone Spine.* 2016;83:46.
24. 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.