

PFAPA Sendromlu Hastalarda Adenotonsillektominin Etkinliği

The Efficacy of Adenotonsillectomy in Patients with PFAPA Syndrome

Mustafa Cem ÖZBEK^a

^aKulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği,
Memorial Ankara Hastanesi,
Ankara, TÜRKİYE

Received: 01.01.2019
Received in revised form: 04.02.2019
Accepted: 07.02.2019
Available online: 18.02.2019

Correspondence:
Mustafa Cem ÖZBEK
Memorial Ankara Hastanesi,
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği,
Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
mcemozbek@yahoo.com

ÖZET Amaç: Adenotonsillektominin, PFAPA (periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenit) tedavisindeki etkinliğini değerlendirmektir. **Gereç ve Yöntemler:** Kasım 2013-Aralık 2017 tarihleri arasında PFAPA tanısı almış ve adenotonsillektomi uygulanan 11 çocuk hastanın en az bir yıllık takip sonrasındaki ateşli periyotları retrospektif olarak değerlendirildi. **Bulgular:** Ameliyat edilen hastaların ortalama yaşı $46,36 \pm 3,75$ ay idi. On bir hastanın dokuzunda bir yıllık izlem sonunda ateşli periyotlar tamamen sona erdi. İki hastada ateşli periyotlar üç-altı haftalık aralıktan dört aya kadar uzadı. Her iki hastada da FMF (ailesel Akdeniz ateşi) mutasyon geni pozitif saptandı. **Sonuç:** Hasta sayısı az olmasına karşın, bu çalışmadaki PFAPA tanısı almış tüm çocuklarda dramatik iyileşme sağladığından, adenotonsillektomi tedavide etkin bir çözüm olarak ailelere sunulabilmektedir. PFAPA ile FMF birlikteliği olan çocuklarda ise adenotonsillektomi, ateşli dönemleri bitirmese de dönemler arasındaki süreyi uzattığından ailelere önerilebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tonsillektomi; adenoidektomi; ateş; farenjit; lenfadenit

ABSTRACT Objective: To evaluate the efficacy of adenotonsillectomy in the treatment of PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis). **Material and Methods:** Eleven children with PFAPA diagnosed between November 2013-December 2017 were evaluated retrospectively after at least one year follow-up. **Results:** The mean age of the operated patients was 46.36 ± 3.75 months. At the end of one-year follow-up, in 9 of 11 patients, the febrile periods ended completely. Time between fever periods in two patients, increased from 3-6 weeks to 4 months. FMF (familial Mediterranean fever) mutation gene was positive in both of these patients. **Conclusion:** Although the number of patients is small in this study, adenotonsillectomy can be offered to families as an effective solution for treatment, because surgery dramatically ended febrile periods in all children with PFAPA. In children having PFAPA together with FMF, adenotonsillectomy may be offered to families, as it extends the time between the periods, although it does not finish the attacks.

Keywords: Tonsillectomy; adenoidectomy; fever; pharyngitis; lymphadenitis

Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenit [periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA)], çocukluk çağının en sık görülen periyodik ateş sendromudur.¹ Norveç'te yapılan bir çalışmada, her yıl her 10.000 çocuğun 2,3'ünde görüldüğü saptanmıştır.² Günümüzde otoinflamatuar bir hastalık olarak değerlendirilmektedir.¹ Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, interlökin (IL)-1 yanıtındaki regülasyon bozukluğunun neden olduğu düşünülmektedir.¹

İlk kez 1987 yılında Marshall ve ark. tarafından tanımlanmıştır.³ 1999 yılında Thomas ve ark., teşhis kriterlerinde modifikasyon yapmışlardır.⁴ Uluslararası literatürde, genellikle Thomas tarafından yapılan klasifikasyon kullanılmaktadır (Tablo 1).

TABLO 1: Periyodik ateş, aftöz, stomatit, farenjit ve adenit için teşhis kriterleri.

I. Düzenli olarak tekrarlayan ve beş yaşın altında ortaya çıkan 3-5 gün süren ateşli periyotlar
II. Üst solunum yolu enfeksiyonu belirtileri olmadan, aşağıdaki klinik bulgulardan herhangi birinin bulunması a) Aftöz stomatit, b) Servikal lenfadenit, c) Tonsillofarenjit
III. Ateşli dönemler arasında tam iyileşme hâli
IV. Normal büyüme ve gelişmenin olması

PFAPA, neredeyse her ay (üç-altı haftalık periyotlar) ortaya çıkan ve bu nedenle periyodik olarak nitelendirilen yüksek ateş (<39-40°C), boğaz ağrısı, tonsillerin hipertrofisi ve eksüdatif görünümü, ağızda aftlar ve boyunda lenfadenopati ile karakterize bir hastalıktır. Sıklıkla ve yanlılıkla antibiyotik verilerek tedavi edilmeye çalışılmaktadır. Bakteriyel bir etken olmadığından, antibiyotik tedavisine rağmen, yüksek ateş üç-beş gün kadar devam etmektedir. Boğaz kültüründe üreme olmamaktadır. Bu hasta grubu tipik olarak kortizona çok hızlı yanıt vermektedir.⁵ Tek doz olarak uygulanan kortizon tedavisi, ateşin hızla düşmesini sağlayıp semptomları geriletse de, hastalığın frekansında azalma, yani kalıcı tedavi sağlamamaktadır. Teşhis, günümüzde hâlen daha klinik bulgulara göre konulmaktadır (Tablo 1). PFAPA için henüz belirli bir tedavi protokolü veya ilaç bulunmamaktadır. Kulak burun boğaz hekimleri tarafından tam olarak bilinmemektedir. Bu hastalara sıklıkla poliklinikte tam teşhis yapılamadan, rekürrens akut tonsillit gibi genel bir tanı konularak tonsillektomi yapılmaktadır.

PFAPA tedavisinde tonsillektominin yararı birçok çalışmada belirtilmesine karşın, hâlen daha tartışmalı bir konudur.

Bu çalışmada, PFAPA sendromu tanısı almış 11 hastanın, tonsillektomi sonrası atak sayılarının ve böylelikle tonsillektominin faydalı olup olmadığının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kasım 2013-Ekim 2017 tarihleri arasında aynı cerrah tarafından PFAPA teşhisi konularak ameliyatı yapılan 11 çocuğun, postoperatif dönemdeki ateşli periyotları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışma Helsinki Deklarasyonu 2008 Prensipleri'ne uygun olarak yürütülmüştür. Tüm hastalarda teşhis Thomas ve ark.nın belirlediği kriterlere göre konulmuştur (Tablo 1).⁴ Öyküsü PFAPA ile uyumlu olanlar operasyon öncesinde en az üç atak olarak izlenmiştir. Periyodik ateşten şüphelenilen hastalarda, atakların izlemi sırasında siklik nötropeni ekartasyonu ve ateş etiyojisi için, tam kan sayımı ve C-reaktif protein (CRP) de rutin olarak bakılmıştır. Hastaların tümü pediatri kliniğince değerlendirilerek tanıda kesinleşme sağlanmıştır. Polikliniğe boğaz ağrısı şikâyeti ile başvuran tüm çocuklara boğaz kültürü rutin olarak yapıldığından, bu hasta grubuna da boğaz kültürü rutin olarak yapılmıştır. İzlemede PFAPA ile uyumlu ateşli periyotları olup tonsillit atağı geçirenlere adenotonsillektomi önerilmiş ve tümüne adenotonsillektomi uygulanmıştır. Tüm çocukların ebeveynlerinden ameliyat öncesinde "bilgilendirilmiş olur" alınmıştır. İki çocukta (58 ve 68 aylık) adenoid hipertrofisi solunum sıkıntısı yaratacak kadar büyük olmamasına karşın, ataklar sırasında adenoidit tablosu da olması nedeni ile alınmıştır. Ateşli dönemlerde tüm çocuklarda tek doz kortizon ile saatler içerisinde dramatik iyileşme sağlanmaktadır. Kortizon olarak, metilprednizolon ampul, 1 mg/kg olacak şekilde oral yoldan ibuprofen veya parasetamol süspansiyona karıştırılarak verilmiştir. Ateşli periyotlar sırasında karın ağrısı olan dört çocuğun ikisinde aynı zamanda ailesel akdeniz ateşi [familial Mediterranean fever (FMF)] geni pozitifliğinin bulunduğu saptanmıştır. Steroide dramatik yanıt vermelerinden dolayı FMF ve PFAPA birlikteliği düşünülerek, pediatri kliniğinin de onayı ve isteğiyle bu iki hastada da ameliyat kararı alınmıştır. Hasta aileleri ile operasyon öncesi ve sonrasında bire bir yakın ilişki içerisinde olduğundan, operasyon sonrasında yakın ve yeterli takip edilebil-

mişlerdir. Hastaların tamamı kontrollerine düzenli olarak gelmiştir. Ateş olduğu zaman mutlaka aramaları söylenmiştir. Hastalar ameliyat sonrasında en az bir yıl süre ile izlenmişlerdir. Şehir dışında olanlarla da telefon ile iletişim sağlanarak operasyon sonrasında atak olup olmadığı sorgulanmıştır.

BULGULAR

Ameliyat edilen 11 hastanın beşi erkek idi. Hastalığın başlangıcının 17-40 ay arasında ($26,6 \pm 2,46$) değiştiği saptandı. Ameliyat edildiklerinde çocukların en küçüğü 32, en büyüğü 68 ($46,36 \pm 3,75$) aylık idi. Tonsillofarenjit, istisnasız hastaların tümünde mevcuttu. Tonsillofarenjite ek olarak servikal adenit hastaların %72 (8/11)'sinde, aftöz stomatit ise %36 (4/11)'sında bulunmakta idi. Boğaz kültürü sonuçları normal saptandı. Kan tetkiklerinde lökosit normal sınırlarda veya yüksek bulundu. Ancak, lökositozu olan hastaların tamamında monositin de yükselmiş olduğu görüldü. CRP'nin, ataklar sırasında tüm çocuklarda çok arttığı ve 40-203 mg/L arasında olduğu belirlendi (üst sınır 5 mg/L). Dört hastada değişik seviyelerde karın ağrısı da bulgulara eşlik etmekte idi. Pediatri kliniğinde araştırılan hastaların ikisinde FMF için *MEFV* geninde mutasyon saptandı. FMF mutasyonu olan iki çocuk dışındaki tüm çocuklarda, en fazla dört atak sonrasında ateşli dönemlerin tamamen ortadan kalktığı saptandı. Üç çocukta ateşli periyot erken postoperatif döneme rastladı. Bir çocukta postoperatif ikinci, bir çocukta üçüncü

ve diğer çocukta da beşinci gün yüksek ateş ortaya çıktı ve kortizon verildiği zaman düştü. İki çocukta yüksek ateşli ($>38,5^{\circ}\text{C}$) üç atak (bu çocuklardan ikisi de postoperatif üçüncü ve beşinci günlerde ateşlenenlerdi) ve ardından düşük ateşli ($<38,5^{\circ}\text{C}$) bir atak, iki çocukta yüksek ateşli iki (biri postoperatif ikinci günde) ve düşük ateşli bir atak, iki çocukta yüksek ateşli bir ve sonrasında düşük ateşli iki atak, üç çocukta ise yüksek ve düşük ateşli birer atak oldu. FMF mutasyonu olan çocuklarda ise ateşli periyotların arası açılmakla birlikte atakların devam ettiği gözlemlendi. Bu çocuklardan biri çalışma yazıldığı sırada 13 ay takip (üç atak), diğeri 19 ay takip (dört atak) süresi geçirmişti. Hastaların ameliyat edildikleri ay, takip süreleri ve geçirdikleri ateşli ataklar Tablo 2'de görülmektedir.

TARTIŞMA

PFAPA, ilk kez Marshall tarafından tanımlanmıştır.³ Periyodik ateş yapan çocukluk çağı hastalıkları arasında en sık görülenidir. Sıklıkla iki-dört yaş civarında başlamakta ve puberte ile birlikte ateşli dönemler sona ermektedir. Ancak, erişkin hastalarda da nadir de olsa görülebilmektedir.⁶ Nedeni tam olarak anlaşılamamış otoinflamatuar bir hastalık olan PFAPA'nın en önemli özelliği, neredeyse dakik bir şekilde ortaya çıkan ve üç-beş gün devam eden ve üç-altı haftalık döngülerle tekrar eden yüksek ateşli periyotlardır. Hastalık sırasında ortaya çıkan yüksek ateş tipik bir şekilde bir kez ağızdan içirilen kortizon ile düzelmektedir. Kortizon,

TABLO 2: Hastaların ameliyat edildikleri ay, takip süresi ve geçirdikleri ateşli ataklar.

Hasta	Hastalık başlangıcı (ay)	Ameliyat edildiği (ay)	Takip süresi (ay)	Ameliyat sonrası geçirilen atak sayısı
1	17	32	16	Yüksek ateşli (3), düşük ateşli (1)
2	20	32	21	Yüksek ateşli (2), düşük ateşli (1)
3	36	50	42	Yüksek ateşli (1), düşük ateşli (2)
4	24	49	14	Yüksek ateşli (2), düşük ateşli (1)
5	24	41	19	FMF mutasyon + 4 ateşli atak devam ediyor
6	34	68	27	Yüksek ateşli (1), düşük ateşli (1)
7	36	58	12	Yüksek ateşli (1), düşük ateşli (2)
8	40	63	18	Yüksek ateşli (1), düşük ateşli (1)
9	21	39	17	Yüksek ateşli (3), düşük ateşli (1)
10	19	34	13	FMF mutasyon +, 3 ateşli atak devam ediyor
11	22	44	27	Yüksek ateşli (1), düşük ateşli (1)

FMF: Ailesel Akdeniz ateşi.

bu hastalıkta hem teşhisin hem de tedavinin en önemli parçasıdır. Antibiyotikler çoğunlukla gereksiz yere kullanılmaktadır. Birlikte karın ağrısının olması, diğer bir periyodik ateş olan FMF hastalığını akla getirmelidir. FMF olan hastaların PFAPA'dan farklı olarak kortizona dramatik yanıt vermediğini belirten yazılar mevcuttur.^{1,6} Ancak, bu çalışmanın yazarı, periyodik tonsillofarenjit nedeni ile takip ettiği ve FMF mutasyonu olan iki hastasında da kortizona dramatik yanıt almıştır. Bu nedenle periyodik ateşli hasta grubunda FMF yanında PFAPA birlikteliği de olabileceği mutlaka akılda bulundurulmalıdır. Nitekim, her iki hastanın da operasyon sonrasında periyodik ateşleri devam etmekle birlikte; yılda üç gibi oldukça düşük bir frekansa gerilemiş, ateşli dönemler ise 39-40°C gibi yüksek değil, 38,5°C civarında daha düşük seyretmiştir.

Periyodik ateş yapabilen, ancak çok daha nadir görülen mevalonat kinaz eksikliğindeki hiperimmunoglobulin D sendromu olarak bilinmektedir, ateşli dönemlerde artmış mevalonat asit mevcuttur. Periyodik ateş yapan bir diğer hastalık olan siklik nötropeni ise 21 günlük periyotlarda kandaki nötrofil sayısının düşmesi ile karakterizedir.⁷ Bu nedenle, periyodik yüksek ateşi ve bakteriyel olmayan tonsillit atakları olan çocukların, diğer periyodik ateş yapabilecek nedenler için pediatri kliniklerince de değerlendirilmesi doğru olacaktır. Burada üzerinde durulması gereken önemli bir yanlış da sıklıkla yapıldığı gibi, akut tonsillit geçiren ve tonsillerde eksüdası olan hastalara, streptokok için hızlı antijen testi veya boğaz kültürü yapılmadan hemen antibiyotik başlanmasıdır. Bu uygulama, hem tanının gecikmesine ve gereksiz antibiyotik kullanımına hem de yüksek ateşin günlerce devam etmesine neden olmaktadır. Nitekim PFAPA'lı çocukların aileleri neredeyse her ay ortaya çıkan ve günlerce devam eden yüksek ateşli dönemlerden dolayı tedirgin ve endişelidirler. Antibiyotiklerin ateşi düşüreceğine, hem doğru tanı koyamamış hekim hem de aile inandığından antibiyotik faydalı olmasa da kullanmaya devam etmektedirler. Ancak, ilaca rağmen günlerce ateşin devam etmesi ve bunun bir sonraki ay tekrar olacağına bilinmesi, anne ve babayı doğal olarak kor-

kutmakta, diğer taraftan da her ay ebeveyn için iş kaybına neden olmaktadır.

PFAPA'nın tedavisi günümüzde hâlen daha tartışmalıdır. Tüm tedaviler içinde en fazla öne çıkan ve faydalı olan tonsillektomidir.^{6,8,9} Çalışmalar genellikle, bu çalışmada da olduğu gibi küçük hasta gruplarında yapılan araştırmalardır. Literatürde, PFAPA için tonsillektominin etkinliği ilk olarak Abramson ve ark. tarafından gösterilmiştir.⁸ Tonsillektomi yapılan dört çocukta ateşli periyotların sona erdiği belirtilmiştir. Tonsillektominin hangi nedenle faydalı olduğu ise hâlen daha tam anlaşılamamıştır. Literatürde, tonsillektominin faydası %66-97 arasında çok farklı oranlarda belirtilmiştir.⁹⁻¹¹ Tonsillektomi yanında adenoidektominin de yapılmasının ek bir katkısının olup olmadığı ise bilinmemektedir. Genellikle küçük yaşlarda operasyon gerekliliği ortaya çıktığından, tonsillektomiye çoğunlukla adenoidektominin de eklendiği görülmektedir. Bu çalışmada da tüm çocuklarda tonsillektomi ile birlikte adenoidektomi de yapılmıştır. Ataklar sırasında tüm çocuklarda solunum zorlaşmakta ve tonsillite adenoit de eşlik etmektedir. Bu nedenle Waldayer halkasındaki alınabilecek bu iki yapının eksize edilmesinin hastalığın iyileşmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

PFAPA'nın tedavisinde bugüne kadar çeşitli medikal tedaviler de denenmiştir. Bir histamin Tip 2 reseptör antagonisti olan simetidininin remisyon sağladığı belirtilmiş olmasına karşın, yakın zamanda yapılan bir çalışmada etkinliğinin olmadığı gösterilmiştir.^{4,6} Kolşisin, FMF'de başarı ile kullanılan bir molekül olmasına karşın; PFAPA'lı hastalarda periyotlar arasının açılmasını sağladığı, ancak rezolüsyon sağlamadığı gösterilmiştir.¹² Aviel ve ark.nın çalışmasında, sadece kortizon ile takip edilen 10 hastaya göre, kolşisin verilen sekiz çocuğun ateşli periyot aralıklarının uzadığı saptanmıştır.¹³ Ancak, bu sekiz çocuğun altısının heterozigot *MEFV* gen mutasyonu (FMF'de görülen bir mutasyon) olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada da iki hastada bu mutasyon mevcuttu. Başka bir çalışmada ise Padeh ve ark., altısının heterozigot *MEFV* gen mutasyonu olduğu 10 hastada kolşisin yanıtının yetersiz olduğunu ve bu nedenle tedavilerinin devam ettirilmediğini belirtmişlerdir.¹⁴

Kolşisin, gastrointestinal yan etkileri olan bir ilaçtır. Laktoz intoleransı artırdığı da belirtilmektedir.¹² Genellikle, kortizonun periyotlar arası süreyi çok kısalttığı hastalarda, ikinci seçenek medikal tedavi olarak düşünülebileceği belirtilmektedir.

PFAPA'lı çocuklarda vitamin D seviyesinin düşük olduğunu ve bunun düzeltilmesi ile ateşli periyotların azaldığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte, bu bilgi literatürde henüz tam açıklığa kavuşmamıştır.^{7,15} Bu çalışmada ameliyat edilen hastaların sonuçlarına bakıldığında, D vitaminine 11 çocuğun beşinde bakılmış olduğu ve normal sınırlarda olduğu görülmüştür. Benzer şekilde, anakinra gibi IL-1 blokerlerinin de faydalı olduğu belirtilmişse de bu konudaki çalışma sayısı az ve çok küçük gruplarda yapılmıştır.⁷

PFAPA, birçok kulak burun boğaz hekimi tarafından hâlen daha tam olarak bilinmemektedir. Bu grup hastalara genellikle antibiyotik verilerek tedavi edilmeye çalışılmakta ve klinikte çoğunlukla rekürrens akut tonsillit tanısı konularak tonsillektomi yapılmaktadır. Her ne kadar tedavide uygulanan tonsillektomi veya adenotonsillektomi, makalenin yazarı tarafından da isabetli bir karar olarak kabul edilse de teşhisin önceden doğru konulması, ameliyat endikasyonunun da doğruluğunu artıracak, operasyon öncesinde aileye hastalığın

seyri hakkında daha net bilgiler verilmesini sağlayacaktır. Neredeyse her ay tekrarlayan ateşli dönemlerden bıkmış olsalar ve hızlı, kalıcı, çözüm isteseler de ergenlik döneminde bu atakların büyük oranda geçeceğinin bilgisi aileye verilmelidir. Doğru tanı konulmasının bir diğer faydası da bu çalışmada olduğu gibi, ateşli periyot postoperatif erken döneme rastladığında, ameliyatı yapan hekim endişelenmeden, ateşin nedeninin büyük olasılıkla atak dönemi olduğunu bildiğinden, gereksiz antibiyotik değişimi veya başlaması yapmayacak, vereceği tek doz kortizon ile hem hastayı hem de aileyi rahatlatacaktır.

SONUÇ

PFAPA tedavisinde tonsillektomi veya adenotonsillektomi dramatik iyileşme sağlayan bir tedavi yöntemidir. Öncelikle bu grup hastalara rekürrens akut tonsillit gibi genel tanılar konulmadan dikkatli değerlendirme yapılmalı ve doğru teşhis konulmalıdır. Karın ağrısı olan çocuklar öncelikli olmak üzere, her çocuk pediatri kliniklerince de periyodik ateş yapabilecek nedenler bakımından değerlendirilmeli, bu konuda klinikler yakın iletişimde olmalıdır. Tanı konulduktan sonra ailelere hastalık hakkında bilgilendirme yapılarak, tonsillektomi veya adenotonsillektomi önerilebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Wekell P, Karlsson A, Berg S, Fasth A. Review of otolaryngological diseases, with a special focus on periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome. *Acta Paediatr*. 2016;105(10):1140-51. [Crossref] [PubMed] [PMC]
2. 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):187-92. [Crossref] [PubMed]
3. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr*. 1987;110(1):43-6. [Crossref]
4. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr*. 1999;135(1):15-21. [Crossref]
5. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: a review on the treatment and outcome. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14(1):38. [Crossref] [PubMed] [PMC]
6. ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, Anton J, Barron KS, Brogan PA, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(9):1636-44. [Crossref] [PubMed]
7. 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.
8. Abramson JS, Givner LB, Thompson JN. Possible role of tonsillectomy and adenoidectomy in children with recurrent fever and tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1989;8(2):119-20.
9. Garavello W, Pignataro L, Gaini L, Torretta S, Somigliana E, Gaini R. Tonsillectomy in children with periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr*. 2011;159(1):138-42. [Crossref] [PubMed]
10. Licameli G, Lawton M, Kenna M, Dedeoglu E. Long-term surgical outcomes of adenotonsillectomy for PFAPA syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;138(10):902-6. [Crossref] [PubMed]
11. Erdogan F, Kulak K, Öztürk O, İpek İÖ, Ceran Ö, Seven H. Surgery vs medical treatment in the treatment of PFAPA syndrome: a comparative trial. *Pediatr Int Child Health*. 2016;36(4):270-4. [Crossref] [PubMed]
12. Tasher D, Stein M, Dalal I, Somekh E. Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Paediatr*. 2008;97(8):1090-2. [Crossref] [PubMed]
13. 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;45(4):471-4. [Crossref] [PubMed]
14. 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(1):98-101. [Crossref]
15. 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;78(6):964-8. [Crossref] [PubMed]