

Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit ve Adenit (PFAPA) Sendromu: Dört Vakanın Sunumu

Emine YURDAKUL ERTÜRK*, Abdullah DAĞLI**, Abdullah ERDİL*

Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit ve Adenit (PFAPA) Sendromu: Dört Vakanın Sunumu

Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenit (PFAPA) sendromu, periyodik yüksek ateş dönemleri, aftöz stomatit, farenjit, ve servikal adenit ile karakterize, etiyojisi bilinmeyen bir hastalıktır. Ender olarak görülmekle birlikte, sıklığının bildirilenden fazla olduğu düşünülmektedir. Bu makalede altı ay-bir yıldır üst solunum yolu enfeksiyonu semptomlarının eşlik ettiği yineleyen ateş atakları nedeni ile defalarca antibiyotik tedavisi alan ancak yalnızca oral kortikosteroid tedavisine dramatik yanıt veren PFAPA sendromlu dört çocuk hasta sunuldu. Yineleyen ateş, antibiyotik ve antipiretiklere dirençli tonsillit ile başvuran çocuklarda PFAPA sendromu düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: Çocukluk, periyodik ateş, PFAPA sendromu

Çocuk Dergisi 2017; 17(3):131-135

Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Cervical Adenitis Syndrome: Report of Four Cases

PFAPA is a syndrome with unknown etiology which is characterized by periodic fever episodes, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. Although it is rare, its incidence is thought to be higher than it is reported. In this paper four children with PFAPA syndrome who have received antibiotherapies many times but responded only oral corticosteroid therapies dramatically were presented because of recurring fever attacks accompanied by upper respiratory tract infection for six months-one year. PFAPA syndrome should be considered in children who presented with recurrent fever in addition to antibiotic and antipyretic-resistant tonsillitis.

Keywords: Childhood, periodic fever, PFAPA syndrome

J Child 2017; 17(3):131-135

GİRİŞ

Ateş, çocukluk çağında sık görülen bir semptom olup, öncelikle enfeksiyon hastalıklarını akla getirir. Bunun yanında, periyodik ateş sendromları adı altında, enfeksiyon dışı nedenlerle oluşan, yineleyen ateş atakları ile seyreden ve ataklar arasındaki dönemlerin sağlıklı olduğu bazı hastalıklar da tanımlanmıştır. Bu hastalıkları bazı klinik ve laboratuvar özelliklerinden yararlanarak birbirinden ayırmak olasıdır (Tablo 1) ^(1,2).

Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenit ile karakterize PFAPA sendromu gerçek insidansı bilinmeyen, çocukluk çağının ender olmayan bir periyodik ateş tablosudur ⁽³⁾. İlk kez 1987 yılında Marshall

ve ark. ⁽⁴⁾ tarafından tanımlanmıştır. Daha sonra 1989 yılında İngilizce “periodic fever”, “aphthous stomatitis”, “pharyngitis”, “adenitis” sözcüklerinin baş harflerinden türetilen PFAPA ismi ile anılmaya başlanmıştır ⁽⁵⁾.

Hastalığın etiyojisine ilişkin şimdiki kadar enfeksiyöz ajanlar, immunolojik mekanizmalar ve genetik yatkınlık dâhil, pek çok olası neden araştırılmıştır. Ancak hastalığın etiyojisi hâlâ bilinmemektedir. Sitokin üretiminin düzenlenmesindeki bozulmanın, PFAPA'nın patogenezi ile ilişki olabileceği belirtilmektedir ^(6,7).

Sendromun karakteristik özelliği, hastaların hepsinde görülen ve 3-6 haftada bir düzenli olarak yineleyen, 3-6 gün süren, ani başlayan ve 41°C'ye kadar ulaşabilen yüksek ateştir. Ataklar arasında hastalar tamamen sağlıklıdır. Hastalığın başlangıç yaşı beş yaşından öncedir ve erkeklerde daha sık görülmektedir ^(3,8,9). Sendromun klinik tablosu iyi tanımlanmış olmasına rağmen, hastalığa özgü bir laboratuvar bulgusunun olmayışı tanı koymayı zorlaştırır. Uzun dönemde

Alındığı tarih: 11.04.2017

Kabul tarihi: 02.06.2017

*Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**Dicle Memorial Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü

Yazışma adresi: Yard. Doç. Dr. Emine Yurdakul Ertürk, 1Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ordu

e-posta: eyurdakul52@hotmail.com

Tablo 1. Yineleyen ateş nedenleri.

	PFAPA	Ailevi Akdeniz ateşi	TRAPS	Hiper IgD sendromu	Siklik nötropeni	Juvenil idiopatik artrit
Başlangıç yaşı	Okul öncesi	Çocukluk çağı	Değişken	Bebeklik	Bebeklik	Okul çağı
Prednizona yanıt	Dramatik (tek doz)	Yok	Var (>tek doz)	Yok	Ender olarak	Var (>tek doz)
Aftöz stomatit	Genellikle	Yok	Yok	Yok	Mukozit	Yok
Farenjit	Genellikle	Yok	Yok	Yok	Var	Yok
Adenit	Servikal	Yok	Yok	Servikal	Servikal	Jeneralize
Ateş süresi	3-6 gün	1-3 gün	1-3 hafta	4-6 gün	3-6 gün	>7 gün
Ateş atakları arasındaki süre	21-42 gün	Haftalar-aylar	Haftalar-aylar	Haftalar-aylar	21 gün	Değişken
Periyodik ateş	Var	Yok	Yok	Yok	Var	Yok
Ailesele oluş	Yok	Otozomal resesif	Otozomal dominant	Otozomal resesif	Otozomal dominant	Ender olarak
Laboratuvar tanısı	Yok	Gen analizi	TNF reseptör serum düzeyi Gen analizi	IgD (>100 U/mL) İdrarda MVK artışı Gen analizi	Nötropeni	Yok

TRAPS: Tümör nekrozis faktör ile ilişkili periyodik sendrom, TNF: Tümör nekrozis faktör, MVK: Mevalonat kinaz

Tablo 2. 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 olmasıdır: Aftöz stomatit, farenjit, servikal lenfadenit
3. Siklik nötropenin ekarte edilmiş olması
4. Ataklar arasında hastanın semptomsuz olması
5. Büyüme ve gelişmenin normal olması

sekel bırakmayan PFAPA sendromunun tanısı diğer periyodik ateş nedenleri ekarte edildikten sonra klinik olarak konmaktadır. Tanı kriterleri Thomas ve ark. (3) tarafından tanımlanmıştır (Tablo 2).

Bu makalemizde yeterince tanımadığı için gözden kaçtığını ve gereksiz antibiyotik kullanımına yol açtığını düşündüğümüz PFAPA sendromunu, dört vaka sunumu ile bir kez daha gündeme getirmeyi amaçladık.

VAKA SUNUMLARI

VAKA 1

Üç buçuk yaşında erkek çocuğu 2 gündür devam eden yüksek ateş, boğaz ağrısı ve boyunda şişlik yakınmalarıyla kliniğimize getirildi. Fizik muayenesinde genel durumu iyi, vücut sıcaklığı 39.8°C, nabız 140/dk., kan basıncı 90/55 mmHg, vücut ağırlığı 12,5 kg (%3p) ve boyu 97 cm (%10p) olarak saptandı, motor ve mental gelişimi yaşına göre normaldi. Tonsiller bilateral hiperemik ve hipertrofik olup, üzeri yaygın eksüdatif membran ile kaplıydı. Boyunda ön servikal bölgede bilateral 2x1 cm boyutunda ağrılı, mobil lenfadenopati (LAP) saptandı. Diğer bölgelerde LAP, ağız içinde aftöz stomatit yoktu. Hastanın

öyküsünden aynı klinik tablonun son bir yıldır ayda bir yinelediği ve her defasında yüksek ateş yakınmasının yaklaşık bir hafta kadar devam ettiği, ateş düşürücü ve çeşitli antibiyotiklere rağmen, düşmediği ve ataklar arasında hiçbir yakınmasının olmadığı öğrenildi. Laboratuvar incelemesinde, beyaz küre 23600/mm³ (%80 nötrofil), C-reaktif protein (CRP): 17 mg/L (N: 0-0,5 mg/L), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH): 28 mm/saat (N: 0-15 mm/saat) idi. Boğaz kültüründe üreme olmadı. Viral panel negatif geldi. Kollagen vasküler hastalıklar açısından bakılan ANA, anti-ds DNA, antinötrofilik sitoplazmik antijen (ANCA) ve romatoid faktör (RF) normal değerlerdedi. Serum IgA: 221 mg/dL, IgG: 1131 mg/dL, IgM: 88 mg/dL olup, yaşına göre normal sınırlarda belirlendi. Hastaya PFAPA sendromu ön tanısı ile 1 mg/kg metil prednisolon oral yolla verildi. Hastanın ateşi yedi saat içinde kontrol altına alındı ve 48 saat sonraki kontrolünde bulguların gerilediği görüldü. Yedi aydır takip edilen hasta iki kez atak geçirdi.

VAKA 2

Altı yaşında erkek çocuğu 4 gündür devam eden yüksek ateş, boğaz ağrısı ve boyunda şişlik yakınmalarıyla getirildi. Fizik muayenesinde genel durumu

orta, vücut sıcaklığı 39°C, nabız 138/dk., kan basıncı 100/60 mmHg, vücut ağırlığı 20 kg (%25-50p) ve boyu 120 cm (%50-75p) olarak saptandı. Tonsiller bilateral hiperemik ve hipertrofik olup, üzeri gri beyaz membranlar ile kaplıydı. Ağız içinde 1 adet 0.2x0.2 mm çapında ülsere lezyonu vardı. Ön ve arka servikal zincirde bilateral, mobil, en büyüğü 2x1,5 cm olan çok sayıda LAP mevcuttu. Öykü derinleştirilince aynı klinik tablonun son 6 ay içinde 4 kez yinelediği ve her defasında yüksek ateş yakınmasının yaklaşık bir hafta kadar devam ettiği, ateş düşürücü ve çeşitli antibiyotiklere rağmen, ateşin düşmediği ve ataklar arasında hastanın hiçbir yakınmasının olmadığı öğrenildi. Beyaz küre 14000/mm³ (%76 nötrofil), CRP: 10 mg/L, ESH: 48 mm/saat idi. Boyun ultrasonografisinde solda en büyüğü üst servikal zincirde 3x0.7 cm boyutlarında, sağda en büyüğü üst servikal zincirde 2,5x1 cm boyutunda çok sayıda LAP olduğu, LAP'ların komşu dokulara fikse olmadığı ve kalsifikasyon içermediği saptandı. Son dört gündür antibiyotik tedavisi almasına rağmen, yüksek ateşi düşmeyen ve genel durumu düzelmeyen hastada PFAPA sendromu düşünüldü, antibiyotik tedavisi kesilerek, hastaya 1 mg/kg metil prednisolon oral yolla uygulandı. Sekiz saat içinde hastanın ateşi dramatik bir şekilde düştü. Boğaz kültüründe üreme saptanmayan hastanın bir gün sonraki muayenesinde LAP'larında gerileme belirlendi. Atak sonrası CRP: 5 mg/dl olarak ölçüldü. Atak sırasında uygulanan EBV, HSV, CMV ve Toxoplazma testleri negatifti. Hastanın serum IgA: 224 mg/dL, IgG: 894 mg/dL, IgM: 130 mg/dL ile yaşına göre normaldi. Kollagen doku belirleyicileri normal sınırlarda bulundu. Yedi aydır takip edilen hasta iki kez benzer şekilde atak geçirdi.

VAKA 3

İki yaş beş aylık erkek çocuğu, ilaç kullanmasına rağmen 6 gündür devam eden yüksek ateş, boğaz ağrısı, hâlsizlik ve boyunda hafif şişlik yakınmalarıyla acil polikliniğimize getirildi. Fizik muayenesinde bilinci açık, genel durumu orta, hâlsiz görünümde, ateş 39.1°C, nabız 136/dk., kan basıncı 88/51 mmHg, vücut ağırlığı 11 kg (%3-10p) ve boyu 85 cm (%10-25p) olarak saptandı. Muayenesinde tonsiller bilateral hiperemik, hipertrofik ve kriptomatik idi. Submandibüler ve bilateral büyüklükleri 0,5-1 cm olan birkaç adet LAP saptandı. Özgeçmişinde, benzer yakınmaları nedeni ile son 5-6 aylık dönemde üç defa

hastaneye yatırıldığı ve en az 5-6 kez antibiyotik kullandığı, geçirdiği her atağın ilaç kullanmasına rağmen, bir hafta-on gün kadar sürdüğü ve ataklar arasında hastanın hiçbir yakınmasının olmadığı öğrenildi. Hastanın son yatışı sırasındaki laboratuvar incelemesinde, beyaz küre 23100/mm³ (%64 nötrofil), CRP: 10 mg/L, ESH: 23 mm/saat, tam idrar tahlili normal olarak bulundu. Boyun ultrasonografisinde, bilateral servikal zincirde, en büyüğü 0.6x1.2 cm boyutlarında, çok sayıda LAP olduğu ve komşu dokulara fikse olmadığı, kalsifikasyon içermediği saptandı. Özgeçmişini bilinen ve altı gündür antibiyotik tedavisi almasına rağmen, yüksek ateşi devam eden hastaya, PFAPA sendromu düşünülerek, 1 mg/kg metil prednisolon IV yolla uygulandı. On iki saat sonra hastanın ateşi düştü ve sonrasında yinelemedi. İdrar ve boğaz kültüründe üreme saptanmadı. EBV ve CMV testleri negatifti. Hastanın serum immunoglobulin düzeyleri yaşına göre normaldi. Yaklaşık sekiz aydır takip edilen hasta iki kez atak geçirdi.

VAKA 4

Üç yaşında erkek çocuğu üç gündür devam eden yüksek ateş, boğaz ağrısı ve boyunda şişlik yakınmalarıyla kliniğimize getirildi. Fizik muayenesinde genel durumu orta, vücut sıcaklığı 39°C, nabız 138/dk., kan basıncı 85/55 mmHg, vücut ağırlığı 14 kg (%50p) ve boyu 95 cm (%25-50p) olarak saptandı. Tonsiller bilateral hiperemik ve hipertrofik olup, üzeri gri beyaz membranlar ile kaplıydı. Ağız içinde 1 adet 0.2x0.1 mm çapında ülsere lezyonu vardı. Ön ve arka servikal zincirde bilateral, mobil, en büyüğü 2x1 cm olan birkaç adet LAP mevcuttu. Hastanın öyküsünden, aynı klinik tablonun son 6 ay içinde 4 kez yinelediği ve her defasında yüksek ateş yakınmasının yaklaşık bir hafta kadar devam ettiği, ateş düşürücü ve çeşitli antibiyotiklere rağmen, ateşin düşmediği ve ataklar arasında hastanın hiçbir yakınmanın olmadığı öğrenildi. Laboratuvar incelemesinde, beyaz küre 15600/mm³ (%70 nötrofil), CRP: 11 mg/L, ESH: 24 mm/saat olarak bulundu. Boyun ultrasonografisinde sol submandibüler alanda en büyüğü 2.2x1.2 cm, sağda ise 1.6x0.9 cm boyutlarında çok sayıda reaktif görünümlü LAP olduğu saptandı. Son 3 gündür antibiyotik tedavisine rağmen, yüksek ateşi düşmeyen, genel durumu düzelmeyen hastada, PFAPA sendromu ön tanısı ile antibiyotik tedavisi kesildi ve hastaya 1 mg/kg metil prednisolon oral

yolla uygulandı. Sekiz saat içinde hastanın ateşi düzeldi. Boğaz kültüründe üreme saptanmayan hastanın bir gün sonraki muayenesinde LAP'larında gerileme olduğu görüldü. Atak sonrası CRP: 2 mg/dL olarak ölçüldü. Atak sırasında alınan viral panel negatifti. Hastanın serum IgA, IgG, IgM normal sınırlardaydı. Yaklaşık altı aydır takip edilen hasta iki kez atak geçirdi.

TARTIŞMA

Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenit birlikteliğinden oluşan PFAPA sendromu, ilk olarak Marshall ve ark. (4) tarafından 1987 yılında, 12 çocuk hastada tanımlanmıştır. Hastalığın tanısı diğer periyodik ateş nedenleri dışlandıktan sonra klinik olarak konur. Beş yaşın altında başlayan ve düzenli aralıklarla yineleyen yüksek ateş ataklarına, farenjit-eksüdatif tonsillit, aftöz stomatit ve servikal lenfadenopati eşlik edebilir. Titreme, bulantı, baş, kas ve karın ağrısı olabilir. Ataklar arasında hastalar tamamen sağlıklıdır (3,4).

Çocukluk döneminde en sık görülen periyodik ateş sendromları, Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), PFAPA ve siklik nötropenidir. Ülkemizde yineleyen ateşe yol açan en önemli hastalık olan FMF, sıklıkla düzensiz aralıklı yineleyen ateşe ve poliserozit (artrit, peritonit, plevrit) ataklarına neden olur ve steroid tedavisine yanıt vermez (10). Vakalarımızda klinik bu yönde olmadığı için FMF düşünülmüdü. Siklik nötropeni genelde 21 günde bir, 3-6 gün süren nötropeni atakları ile karakterizedir (11). Hastalarımızın atak sırasında ve daha önceki tam kan sayımı tetkiklerinde nötropeniye rastlanmadı. Ayrıca hastalarımızda siklik nötropenide yaygın olarak görülen jinjivit, periodontal ve enfeksiyöz hastalığa ait herhangi bir bulgu yoktu. Yapılan laboratuvar incelemelerinde enfeksiyon, immün yetmezlik ve kollajen vasküler hastalık açısından da patolojik bulguya rastlanmadı.

PFAPA sendromunda, üst solunum yolu bulgularından özellikle eksüdatif membranlı tonsillit, tipiktir. Hemen hemen her atakta vardır. Lenfadenopati servikal yerleşimli, genellikle bilateral, hareketli ve ağrılıdır. Aftöz stomatit ise genellikle grup yapmayan 5 mm'den küçük, yüzeysel ülserler şeklindedir ve skar bırakmadan iyileşir (12). Bu sendrom ile ilgili ulaşılabilen geniş seri iki çalışma incelendiğinde, tüm has-

talarda görülen ateşe ek olarak sırasıyla, tonsillitin %65 ve %100, aftöz stomatitin, %67 ve %68, servikal LAP'ın ise %77 ve %100 oranında tespit edildiği görülmektedir (3,13). Ülkemizden Hızarcıoğlu ve ark. (14) PFAPA sendromlu 12 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında, vakaların hepsinde farenjit, %91'inde LAP, %66'sında aftöz stomatit, %58'inde eksüdatif tonsillit tespit etmişlerdir. Hastalarımızın da hepsinde, 4-6 hafta ara ile düzenli aralıklarla yineleyen yüksek (39°C ve üstü) ve dirençli ateşe ek olarak, eksüdatif tonsillit mevcuttu. Yine vakalarımızın hepsinde servikal bölgede hareketli, en büyüğü 3 cm çapında LAP'lar saptanırken, iki vakada ayrıca ağız içinde yüzeysel ülser belirlendi.

Hastalığa özgü bir laboratuvar bulgusu yoktur. Atak sırasında lökosit sayısı, ESH ve CRP düzeyi hafif artar, boğaz kültürü normal boğaz florası olarak saptanır, radyolojik bulgular normaldir (6,7,9). Atak aralarında ise klinik ve laboratuvar bulguları tamamen normale dönmektedir. Dört vakamızın da atak sırasındaki akut faz reaktan düzeyleri yüksekti, boğaz kültürlerinde üreme olmadı.

Hastalık erkeklerde kızlara oranla daha sık görülür ve genellikle beş yaşından önce başlar (13,14). Bizim hastalarımızın da hepsi erkekti. Üçü 5 yaşın altıdayken, biri tanı konulduğunda altı yaşındaydı.

Genellikle 4-8 yıl içinde kendiliğinden iyileşen PFAPA sendromu oldukça iyi prognozlu olup, hastalar normal büyüme ve gelişme gösterirler ve uzun dönemde sekel bildirilmemiştir (3,13).

Hastalığın tedavi seçenekleri arasında steroidler, simetidin ve tonsillektomi sayılabilir. Antibiyotikler, asetaminofen ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ise tedavide etkisizdir. Günümüzde yaygın olarak kullanılan tedavi yaklaşımı, bir veya iki doz prednizolon (1-2 mg/kg) tedavisinin oral yolla verilmesi şeklindedir. Hastaların steroide yanıtı tanı kriteri olarak da kullanılır (3,4,13). Hastalarımızın da hepsinde atakların 1 mg/kg tek doz, oral veya IV metil prednizolon ile dramatik şekilde düzeldiği ve izlemde atak sayılarının azaldığı görüldü.

Simetidin tedavisinin atakları immünomodülatör özelliği ile supresör T hücrelerini baskılamak, nötrofil ve eozinofillerin kemotaksisini engellemek suretiyle

önlediği düşünülmektedir. Simetidin, PFAPA sendromlu bazı hastalarda denenmiş ve orta derecede olumlu sonuçlar alınmıştır⁽¹⁵⁾. Daha büyük bir araştırma grubunda ise, simetidin etkinliği yalnızca %29 olarak bulunurken, atakları düzelen hastalarda ilacın kesilmesiyle atakların yinelediği bildirilmiştir⁽³⁾.

Hastalığın tonsillektomiye iyi yanıt verdiğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır^(16,17). Cochrane derlemesinin 2014 yılındaki son güncellemesinde tonsillektominin yararlı bir tedavi seçeneği olarak görüldüğü belirtilmektedir. Bunun yanında, ebeveynlerin cerrahinin riskleri ve sonuçları (hastanede kalma, ameliyat komplikasyonları, cerrahi sonrası okuldan uzak kalma) ile zamanla sona erecek atakların getirdiklerini (düzenli ilaç kullanma, okuldan uzak kalma) mukayese etmeleri gerektiği de vurgulanmaktadır⁽¹⁸⁾.

Sonuç olarak, antibiyotik ve antipiretik tedavi ile kliniği düzelmeyen, sık ateşlenme yakınması ile başvuran çocuk hastalarda, ateşin düzenli aralıklarla yineleme özelliği de mevcut ise PFAPA sendromundan şüphe edilmelidir. Tanı kriterlerini karşılayan hastalara, diğer periyodik ateş nedenleri dışlandıktan ve tek doz steroid tedavisine yanıt alındığı görüldükten sonra PFAPA sendromu tanısı konulabilir. Böylelikle gereksiz antibiyotik, antipiretik ilaç kullanımının önüne geçileceği gibi, hastalar bu ilaçların olası yan etkilerinden de korunmuş olacaktır.

KAYNAKLAR

1. **Feder HM Jr.** Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis: a clinical review of a new syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2000;12(3):253-6. <https://doi.org/10.1097/00008480-200006000-00014>
2. **Keleş S, Özdemir C, Bahçeciler NN, Barlan IB.** Periyodik ateş sendromları, *Güncel Pediatri* 2007;5(2):57-61.
3. **Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM.** Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999;135(1):15-21. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(99\)70321-5](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(99)70321-5)
4. **Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR.** Syndrome of periodic fever, pharyngitis and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987;110(1):43-6. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(87\)80285-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(87)80285-8)
5. **Marshall GS, Edwards KM.** PFAPA syndrome (letter). *Ped Infect Dis J* 1989;8(9):658-9. <https://doi.org/10.1097/00006454-198909000-00026>
6. **Padeh S.** Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin North Am* 2005;52(2):577-609. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2005.01.005>
7. **Jacobs Z, Ciaccio CE.** Periodic Fever syndromes. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010;10(6):398-404. <https://doi.org/10.1007/s11882-010-0141-z>
8. **Frenkel J, Kuis W.** Overt and occult rheumatic diseases: the child with chronic fever. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16(3):443-69. <https://doi.org/10.1053/berh.2002.0239>
9. **John CC, Gilsdorf JR.** Recurrent fever in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(11):1071-7. <https://doi.org/10.1097/00006454-200211000-00020>
10. **Meyerhoff J.** Familial Mediterranean fever: report of a large family, review of the literature, and discussion of the frequency of amyloidosis. *Medicine (Baltimore)* 1980;59(1):66-77. <https://doi.org/10.1097/00005792-198001000-00004>
11. **Dale DC, Bolyard AA, Aprikyan A.** Cyclic neutropenia. *Semin Hematol* 2002;39(2):89-94. <https://doi.org/10.1053/shem.2002.31917>
12. **Çiftçi E, Özdemir H, İncesoy S, İnce E, Doğru Ü.** Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenit (PFAPA) sendromlu bir vaka. *Türk Pediatri Arşivi* 2004;39(1):36-40.
13. **Padeh S, Brezniak N, Zemer D et al.** Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999;135(1):98-101. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(99\)70335-5](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(99)70335-5)
14. **Hızarcıoğlu M, Asılsoy S, Özek DG, Ağm H, Kayserili E, Gülez P.** Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenopati sendromlu vakalarımızın klinik ve laboratuvar özellikleri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28(5):648-52.
15. **Feder HM Jr.** Cimetidine treatment for periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11(4):318-21. <https://doi.org/10.1097/00006454-199204000-00011>
16. **Galanakis E, Papadakis CE, Giannoussi E, et al.** PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy. *Arch Dis Child* 2002;86(6):434-5. <https://doi.org/10.1136/adc.86.6.434>
17. **Licameli G, Jeffrey J, Luz J, Jones D, Kenna M.** Effect of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134(2):136-40. <https://doi.org/10.1001/archoto.2007.7>
18. **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. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008669.pub2>