



ARTIGO ORIGINAL

## Long-term follow-up of tonsillectomy efficacy in children with PFAPA syndrome<sup>☆</sup>



Ozturk Aktas<sup>a</sup>, Hande Gurbuz Aytuluk<sup>b,\*</sup>, Sebla Kumas Caliskan<sup>c</sup>, Omer Erdur<sup>d</sup> e Ahmet Adnan Cirik<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Kocaeli State Hospital, Department of Otolaryngology, Kocaeli, Turquia

<sup>b</sup> Kocaeli State Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Kocaeli, Turquia

<sup>c</sup> Derince Training and Research Hospital, Department of Otolaryngology, Kocaeli, Turquia

<sup>d</sup> Selcuk University, Department of Otolaryngology, Konya, Turquia

<sup>e</sup> Umraniye Training and Research Hospital, Department of Otolaryngology, Istanbul, Turquia

Recebido em 20 de setembro de 2017; aceito em 27 de outubro de 2017

Disponível na Internet em 21 de fevereiro de 2018

### KEYWORDS

Fever;  
Lymphadenitis;  
Stomatitis aphthous;  
Pharyngitis;  
Tonsillectomy

### Abstract

**Introduction:** The role of tonsillectomy in the periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome, is controversial. Although some studies reported high success rates with tonsillectomy, further investigations are needed with larger numbers of patients.

**Objective:** To seek the long-term outcomes of tonsillectomy in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome.

**Methods:** Case series; multi-center study. The study comprised 23 patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome who underwent surgery (tonsillectomy with or without adenoidectomy) between January 2009 and November 2014.

**Results:** 21 (91%) of 23 patients had complete resolution immediately after surgery. One patient had an attack 24h after surgery, but has had no further attacks. One patient had three attacks with various intervals, and complete remission was observed after 3 months.

**Conclusions:** Tonsillectomy is a good option for the treatment of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome.

© 2017 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.10.012>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Aktas O, Aytuluk HG, Caliskan SK, Erdur O, Cirik AA. Long-term follow-up of tonsillectomy efficacy in children with PFAPA syndrome. Braz J Otorhinolaryngol. 2019;85:78–82.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [handegrbz@gmail.com](mailto:handegrbz@gmail.com) (H.G. Aytuluk).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

**PALAVRAS-CHAVE**

Febre;  
Linfadenite;  
Estomatite aftosa;  
Faringite;  
Tonsilectomia

**Acompanhamento em longo prazo da eficácia da tonsilectomia em crianças com síndrome de PFAPA****Resumo**

**Introdução:** O papel da tonsilectomia na síndrome da febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite é controverso. Embora alguns estudos tenham relatado altas taxas de sucesso com a tonsilectomia, são necessárias mais pesquisas com um número maior de pacientes.

**Objetivo:** Avaliar os resultados em longo prazo da tonsilectomia na síndrome de febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite.

**Método:** Série de casos; estudo multicêntrico. O estudo avaliou 23 pacientes com síndrome de febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite submetidos a cirurgia (tonsilectomia com ou sem adenoidectomia) entre janeiro de 2009 e novembro de 2014.

**Resultados:** Dos 23 pacientes, 21 (91%) apresentaram resolução completa imediatamente após a cirurgia. Um paciente apresentou um episódio 24 horas após a cirurgia, mas sem recorrência posterior. Um paciente teve três episódios com vários intervalos e a remissão completa foi observada após 3 meses.

**Conclusões:** A tonsilectomia é uma boa opção para o tratamento da síndrome de febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite.

© 2017 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Introdução**

A síndrome de febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite cervical (PFAPA) foi descrita pela primeira vez por Marshall et al. em 1987;<sup>1</sup> no entanto, sua causa ainda é desconhecida. Ela geralmente se inicia antes dos cinco anos e termina antes da puberdade. O principal sintoma dessa síndrome consiste em episódios de febre que duram três a seis dias com recorrência a cada 3-8 semanas. Um ou mais dos seguintes sintomas podem ser observados durante um ataque: estomatite aftosa, faringite e adenopatia cervical. Os pacientes raramente apresentam erupções cutâneas, dores de cabeça, dor abdominal ou artralgia. Os pacientes são assintomáticos entre os episódios e têm crescimento e desenvolvimento normais.

O papel da tonsilectomia na síndrome de PFAPA é controverso. Embora alguns estudos tenham relatado altas taxas de sucesso com tonsilectomia, são necessárias mais investigações com um número maior de pacientes. Neste estudo, relatamos a eficácia da tonsilectomia na síndrome de PFAPA em 23 crianças.

**Material e métodos**

Foram identificados 23 pacientes com síndrome de PFAPA submetidos a cirurgia (tonsilectomia com ou sem adenoidectomia) em três hospitais (Kocaeli State Hospital, Golcuk Government Hospital e Derince Training and Research Hospital) em Kocaeli, entre janeiro de 2009 e novembro de 2014. Todos foram diagnosticados de acordo com os critérios para PFAPA estabelecidos por Thomas et al.<sup>2</sup> Cada paciente apresentava febre recorrente regularmente, com idade precoce de início (menos de cinco anos), sintomas na ausência de infecção do trato respiratório superior, com pelo menos um sintoma de estomatite aftosa, linfadenite cervical

e faringite, intervalos completamente assintomáticos entre episódios, crescimento e desenvolvimento normais. Todos os 23 pacientes foram monitorados durante cada episódio durante seis meses antes da cirurgia e avaliados uma vez por mês pelo menos por 12 meses após a cirurgia. Foram submetidos 21 pacientes à adenotonsilectomia e dois à tonsilectomia sem adenoidectomia devido à ausência de sintomas obstrutivos e achados clínicos.

Hemograma completo pré-operatório foi obtido durante todos os episódios febris para excluir neutropenia cíclica. Não foram observadas alterações anormais nas análises bioquímicas de rotina. Os níveis de vitamina D de todos os pacientes estavam dentro da faixa normal. Os pacientes foram encaminhados para a clínica pediátrica antes da cirurgia. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética de Pesquisas Não Invasivas da Kocaeli University (26.04.2017, protocolo n° 2017/130, decreto n° 2017/6.25) e os pais de cada criança incluída no estudo foram informados sobre o objetivo do estudo e forneceram o consentimento informado por escrito antes da inclusão no estudo.

**Resultados**

Foram incluídos no estudo 23 pacientes (14 do sexo masculino, nove do feminino) com síndrome de PFAPA, entre 36 e 84 meses. A idade média de início dos sintomas foi de 27 meses (intervalo, 12-36). Os episódios apresentavam recorrência a cada 3-8 semanas (média: 3,9). Durante os episódios, a ocorrência de febre foi observada por uma média de 3,7 dias. Faringite (18/23) foi a manifestação clínica mais comum. Adenite cervical (14/23) e estomatite aftosa (10/23) também foram observadas. A idade média no momento da cirurgia (tonsilectomia com ou sem adenoidectomia) foi de 50 meses (intervalo, 36-84). Não foram observadas complicações maiores após a cirurgia. Todos

os pacientes completaram o estudo. Dos 23 pacientes, 21 tiveram resolução completa de sintomas imediatamente após a cirurgia. Apenas dois não apresentaram resolução da febre após a cirurgia. Um paciente apresentou um episódio 24 horas após a cirurgia, mas não teve mais crises (caso 11). Um paciente apresentou três ocorrências com vários intervalos e a remissão completa foi observada após três meses (caso 18). As características demográficas e clínicas dos pacientes são apresentadas nas tabelas 1 e 2.

## Discussão

A síndrome de PFAPA pode ser diagnosticada pela exclusão de outras causas de episódios regulares e repetidos de febre, como a neutropenia cíclica, a febre familiar do Mediterrâneo (FFM), a síndrome da hiperglobulinemia D, a doença de Behcet, a artrite reumatoide juvenil e a síndrome de febre

periódica hereditária (FPH) autossômica dominante.<sup>2,3</sup> Acreditamos que o critério mais importante dos estudos sobre a síndrome de PFAPA deve ser a seleção do paciente. Consequentemente, prestamos muita atenção a isso em nosso estudo. Na maioria dos estudos, observamos que muitos pacientes não atendem a todos os critérios da síndrome de PFAPA. Em contraste, todos os diagnósticos no presente estudo foram feitos de acordo com os critérios para PFAPA estabelecidos por Thomas et al.<sup>2</sup> Hemogramas completos foram obtidos durante todos os episódios febris para excluir a neutropenia cíclica. As culturas de garganta foram negativas para todos os pacientes durante os ataques. Os pacientes foram encaminhados para a clínica pediátrica para excluir outras causas.

A patogênese desconhecida da síndrome de PFAPA traz incerteza ao seu tratamento e existem poucos estudos sobre o tratamento dessa síndrome. Os tratamentos sugeridos consistem em terapias conservadoras (farmacológicas) e intervenção cirúrgica. O tratamento com corticosteroides parece ser a terapia não cirúrgica mais efetiva. A prednisona (1-2 mg/kg) ou betametasona (0,1-0,2 mg/kg) são agentes eficazes para resolver ataques de febre em poucas horas.<sup>4-6</sup> Entretanto, outros sintomas podem demorar mais tempo para ser resolvidos. Não foram relatados toxicidade sistêmica ou efeitos adversos relacionados com essas doses de corticosteroides. A desvantagem da terapia com corticosteroides é que ela não evita futuros ataques de febre e pode reduzir o intervalo entre os ataques.<sup>4,7-10</sup> A resposta aos esteroides pode ser útil para distinguir os episódios de PFAPA de outros diagnósticos diferenciais como FFM ou FPH<sup>5,11</sup> e pode ser usada para critérios de diagnóstico adicionais.<sup>12</sup> Apesar de os esteroides serem os fármacos mais eficazes para o tratamento de sintomas, não acreditamos que sejam uma boa opção para o uso em longo prazo, porque não resolvem a raiz do problema ou prolongam intervalos entre os episódios febris.

A colchicina é um bom medicamento para reduzir a inflamação. A colchicina oral a uma dose de 0,5-1 mg por dia pode reduzir a frequência da febre. Como os esteroides,

**Tabela 1** Características demográficas e clínicas pré-operatórias dos pacientes com PFAPA

Característica	Pacientes com PFAPA (n = 23)
Sexo masculino; n (%)	14 (61%)
Sexo feminino; n (%)	9 (39%)
Idade de início; média (variação), meses	27 (12-36)
Recorrência de episódios; média (variação), semanas	3,9 (3-8)
Duração da febre; média (variação), dias	3,7 (3-5)
Faringite; n (%)	18 (78%)
Adenite cervical; n (%)	14 (61%)
Estomatite aftosa; n (%)	10 (43%)
Idade à cirurgia; média (variação), meses	50 (36-84)

**Tabela 2** Apresentação clínica e cirúrgica

Caso n°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Sexo masculino/feminino	M	F	M	M	M	M	M	F	M	F	F	M	F	M	M	M	F	F	F	M	M	M	F
Idade de início, meses	12	12	13	14	14	18	22	24	24	28	28	32	32	32	33	34	34	35	36	36	36	36	36
Recorrência de episódios, semanas	3	8	3	3	3	6	3	4	3	4	4	4	3	5	3	3	4	3	3	4	3	6	4
Duração da febre, dias	3	3	4	3	3	5	5	3	4	3	3	5	3	3	5	3	5	3	3	3	5	5	3
Faringite	-	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
Estomatite aftosa	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-
Adenite cervical	-	-	-	+	-	+	+	-	-	+	+	-	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+
AT/T	AT	T	AT	AT	AT	AT	AT	AT	T	AT	AT	AT											
Idade à cirurgia, meses	48	40	55	44	36	36	39	36	36	41	37	38	52	84	72	50	40	80	42	60	68	70	46

Os casos são ordenados de acordo com as idades.

AT, adenotonsilectomia; T, tonsilectomia.

a colchicina não resulta em remissão completa.<sup>13</sup> A justificativa para o uso de colchicina na profilaxia de PFAPA é baseada nas semelhanças clínicas e laboratoriais entre FFM e PFAPA. Consequentemente, se a colchicina é eficaz em um paciente com PFAPA, um diagnóstico diferencial de FFM deve ser considerado.<sup>4,13-15</sup>

A cimetidina tem efeitos imunomoduladores através da inibição da quimiotaxia e da ativação das células T. Uma dose oral de cimetidina 20-40 mg/kg por dia também pode ser usada na profilaxia.<sup>2,16</sup> Entretanto, estudos demonstraram que a terapia com cimetidina não promete muita esperança.<sup>5,13,17,18</sup>

A interleucina-1 desempenha um papel fundamental na patogênese de PFAPA. Em uma pequena amostra, foi demonstrado que uma única injeção subcutânea de anakinra melhorou drasticamente o quadro clínico e os parâmetros laboratoriais.<sup>6,19,20</sup> Nesse ponto, novas investigações são necessárias, com um número maior de pacientes.

Além dos achados de que os níveis de vitamina D estão associados a distúrbios inflamatórios, a vitamina D é considerada um possível regulador da inflamação.<sup>21</sup> Stagi et al. e Mahamid et al. encontraram uma correlação significativa entre PFAPA e deficiência de vitamina D em seus estudos; uma redução significativa na frequência de episódios febris foi observada em pacientes após suplementação com vitamina D.<sup>22,23</sup> Apesar desses dados limitados, não é possível concluir que a vitamina D é efetiva na síndrome de PFAPA.

O papel da cirurgia no tratamento da síndrome de PFAPA ainda é controverso. Embora a síndrome de PFAPA seja uma doença autolimitante, a tonsilectomia com ou sem adenoidectomia como procedimento cirúrgico parece ser uma boa opção para o tratamento de PFAPA. Vários estudos relataram anteriormente altas taxas de sucesso com a tonsilectomia. Ao contrário, um estudo observacional de longo prazo que comparou a eficácia da tonsilectomia e do tratamento clínico (prednisona e anti-inflamatórios não esteroides) não mostrou diferença significativa entre os dois métodos.<sup>24</sup> Infelizmente, períodos imprevisíveis, porém finitos, de episódios recorrentes em intervalos previsíveis exigem tempo fora da escola e a prescrição regular de medicamentos durante esse período pode ser muito traumática para pacientes e pais.<sup>25</sup>

Abramson foi o primeiro autor a relatar a eficácia da tonsilectomia em quatro crianças com PFAPA em 1989.<sup>26</sup> Em 2000, um estudo retrospectivo foi conduzido por Dahn et al. e incluiu cinco pacientes submetidos à tonsilectomia, nenhum deles apresentou episódios após a cirurgia.<sup>27</sup> Outro estudo feito por Galanakis et al., que incluiu 15 pacientes, apresentou sucesso de 100% após a tonsilectomia.<sup>3</sup> Posteriormente, um estudo controlado randomizado que comparou 14 pacientes submetidos à tonsilectomia e 12 pacientes controle não cirúrgicos foi feito por Renko et al.<sup>28</sup> A síndrome foi resolvida imediatamente em todos os 14 pacientes submetidos à cirurgia; em contraste, a síndrome foi resolvida espontaneamente em seis meses em seis pacientes não submetidos à cirurgia. No entanto, um ponto fraco de seu estudo foi que a maioria dos pacientes não preenchia os critérios de PFAPA. Em uma análise retrospectiva de nove pacientes submetidos à tonsilectomia por Wong et al., a remissão completa foi obtida imediatamente em oito pacientes e a frequência de ataques diminuiu no paciente que não

obteve remissão imediata.<sup>29</sup> O estudo prospectivo controlado e randomizado de Garavello et al. incluiu 39 pacientes com PFAPA.<sup>30</sup> Dezenove pacientes foram submetidos à adenotonsilectomia e 20 foram tratados com terapia clínica. Após 18 meses de acompanhamento pós-cirúrgico, os autores observaram resolução completa em todos os pacientes submetidos à cirurgia; apenas um paciente no grupo controle apresentou resolução espontânea. Pignataro et al. fizeram um estudo controlado randomizado,<sup>31</sup> incluíram 18 pacientes com PFAPA, divididos em dois grupos; nove cirúrgicos e nove não cirúrgicos. Todos os nove pacientes cirúrgicos apresentaram melhora sintomática, com recuperação clínica completa em cinco pacientes e redução significativa da frequência e duração dos episódios de febre nos quatro restantes. Dos nove pacientes no grupo não cirúrgico, oito tiveram períodos continuados de recidiva e remissão e um desses pacientes teve a cirurgia programada. O nono paciente foi perdido no seguimento. Licameli et al. demonstraram cessação completa dos sintomas em 26 dos 27 pacientes após a cirurgia em um estudo prospectivo em 2008; a criança que continuou a ter episódios febris apresentou intervalos tumultuosos.<sup>8</sup> Outro estudo prospectivo feito por Licamelli et al. avaliou a eficácia em longo prazo da adenotonsilectomia em 102 pacientes com uma ampla variação de idades (18 meses a 18 anos) em 2012:<sup>32</sup> 99 obtiveram resolução completa imediatamente após a cirurgia e um obteve resolução seis meses após a cirurgia. Dos dois restantes, um continuou a ter episódios e o outro foi investigado e diagnosticado com deficiência de mevalonatoquinase.

Acreditamos que o presente estudo mostra que a cirurgia é uma opção de tratamento eficaz para a síndrome de PFAPA. Vinte e um (91%) dos 23 pacientes tiveram resolução completa imediatamente após a cirurgia. Um paciente teve um ataque 24 horas após a cirurgia, mas não teve episódios posteriores. É possível que o paciente tenha sido submetido a cirurgia no tempo de sobreposição de uma crise subclínica. Um paciente apresentou três ocorrências com intervalos diferentes, mas obteve remissão completa após três meses. Nosso estudo é limitado por não ter um grupo de controle para comparação.

## Conclusão

PFAPA apresenta resolução espontânea e o tratamento pode ser administrado para tentar reduzir a gravidade dos episódios individuais. As terapias farmacológicas reduzem a duração do ataque, mas não previnem futuros ataques de febre. Uma segunda opção é a tonsilectomia. No entanto, é um tratamento invasivo e os pais da criança devem pesar os riscos e as consequências da cirurgia. A alta taxa de sucesso na prevenção de futuros ataques de febre demonstra que a tonsilectomia (com ou sem adenoidectomia) é uma boa opção para o tratamento da PFAPA.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

- Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr*. 1987;110:43–6.
- Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr*. 1999;135:15–21.
- Galanakis E, Papadakis CE, Giannoussi E, Karatzanis AD, Bitsori M, Helidonis ES. PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy. *Arch Dis Child*. 2002;86:434–5.
- Padeh S, Brezniak 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.
- Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr*. 2010;99:178–84.
- Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P, Feder H, Salazar JC, Fleisher TA, et al. 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 USA*. 2011;108:7148–53.
- Tasher D, Somekh E, Dalal I. PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. *Arch Dis Child*. 2006;91:981–4.
- 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.
- 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*. 2010;74:1203–8.
- 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*. 2013;102:187–92.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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;45:471–4.
- Dusser P, Hengten V, Neven B, Koné-Paut I. Is colchicine an effective treatment in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome? *Joint Bone Spine*. 2016;83:406–11.
- Feder HM. Cimetidine treatment for periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. *Pediatr Infect Dis*. 1992;11:318–21.
- Wurster VM, Carlucci JC, Feder HM, Edwards KM. Long-term follow-up of children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr*. 2011;159:958–64.
- Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:678–85.
- Stojanov S, Hoffmann F, Kéry A, Renner ED, Hartl D, Lohse P, et al. Cytokine profile in PFAPA syndrome suggests continuous inflammation and reduced anti-inflammatory response. *Eur Cytokine Netw*. 2006;17:90–7.
- Frediana B, Cantarini L, Vitale A, Galeazzi M. A case of resistant adult-onset periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome responsive to anakinra. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30:593.
- Mangin M, Sinha R, Fincher K. Inflammation and vitamin D: the infection connection. *Inflamm Res*. 2014;63:803–19.
- Mahamid M, Agbaria K, Mahamid A, Nseir W. Vitamin D linked to PFAPA syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77:362–4.
- 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;78:964–8.
- Vigo G, Martini G, Zoppi S, Vittadello F, Zulian F. Tonsillectomy efficacy in children with PFAPA syndrome is comparable to the standard medical treatment: a long-term observational study. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:156–9.
- 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.
- Abramson JSTJ, Givner LB. Possible role of tonsillectomy and adenoidectomy in children with recurrent fever and tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis*. 1989;8:119–20.
- Dahn KA, Glode MP, Chan KH. Periodic fever and pharyngitis in young children: a new disease for the otolaryngologist? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;126:1146–9.
- 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.
- Wong KK, Finlay JC, Moxham JP. Role of tonsillectomy in PFAPA syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;134:16–9.
- Garavello W, Romagnoli M, Gaini RM. Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome: a randomized study. *J Pediatr*. 2009;155:250–3.
- Pignataro L, Torretta S, Pietrogrande MC, Dellepiane RM, Pavese P, Bossi A, et al. Outcome of tonsillectomy in selected patients with PFAPA syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;135:548–53.
- 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.