

# PFAPA综合症的诊治进展

卢 唯, 张志勇\*

重庆医科大学附属儿童医院临床研究科, 儿童少年健康与疾病国家临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童感染与免疫罕见病重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2026年2月18日; 录用日期: 2026年3月11日; 发布日期: 2026年3月23日

## 摘 要

本综述系统性总结PFAPA (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis, 周期性发热 - 阿弗他口炎 - 咽炎 - 淋巴结炎)综合症的流行病学、病因学、诊断与治疗进展。PFAPA综合征多见于儿童, 通常为自限性良性病程, 多数患儿在发病5年内或青春期前缓解; 亦有少数病例成年后复发。MEFV、CARD8、NLRP3等基因变异与疾病表型可能存在相关性。发病机制涉及先天免疫失衡、IL-1、IFN相关通路及趋化因子(CXCL9、CXCL10、GCSF、IL-18)升高及抗mCRP介导的补体过度激活。诊断仍以临床标准为主(修订后马歇尔、Vanoni、Takeuchi、CARRA等)。治疗分急性期对症与长期维持治疗, 其中秋水仙碱与扁桃体切除在多中心队列中显示较高应答率。其他治疗(沙利度胺、阿普米司特、益生菌、维生素D、西咪替丁等)证据有限。需进一步建立统一的诊断、分层策略及开展前瞻性研究, 以指导个体化治疗与长期随访管理。

## 关键词

PFAPA综合征, IL-1抑制剂, 秋水仙碱, 基因突变, 儿童风湿病

# Advances in the Diagnosis and Management of PFAPA Syndrome

Wei Lu, Zhiyong Zhang\*

Department of Clinical Research, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Child Rare Diseases in Infection and Immunity, Chongqing

Received: February 18, 2026; accepted: March 11, 2026; published: March 23, 2026

\*通讯作者。

文章引用: 卢唯, 张志勇. PFAPA 综合症的诊治进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 3650-3656.  
DOI: 10.12677/acm.2026.1631173

## Abstract

This review provides a structured overview of recent progress in the epidemiology, aetiology, diagnosis and treatment of PFAPA (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis) syndrome. PFAPA predominantly affects children and usually follows a benign, self-limiting course. Most children achieve remission within five years of onset or before puberty, although a minority experience recurrence in adulthood. Genetic variation in MEFV, CARD8 and NLRP3 may contribute to phenotypic heterogeneity. Proposed mechanisms include innate immune imbalance, activation of IL-1- and IFN-associated pathways, elevated chemokines (CXCL9, CXCL10, G-CSF and IL-18), and anti-mCRP-mediated overactivation of the complement system. Diagnosis still relies mainly on clinical criteria, including the revised Marshall criteria and the Vanoni, Takeuchi and CARRA criteria. Management comprises symptomatic treatment during flares and longer-term maintenance strategies; colchicine and tonsillectomy have demonstrated comparatively high response rates in multicentre cohort studies. Evidence supporting other interventions—such as thalidomide, apremilast, probiotics, vitamin D and cimetidine—remains limited. Future priorities include harmonising diagnostic and risk-stratification approaches and conducting prospective studies to better inform individualised care and long-term follow-up.

## Keywords

PFAPA Syndrome, IL-1 Inhibitors, Colchicine, Genetic Variants, Paediatric Rheumatology

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 研究背景

PFAPA 综合征的全称为周期性发热 - 阿弗他口炎 - 咽炎 - 淋巴结炎综合征, 是儿童最常见的周期性发热疾病, 主要表现为反复规律性的发热, 并伴有阿弗他口炎、咽炎、颈部淋巴结炎中至少一种表现。本病为自限性自身炎症性疾病, 预后较好, 常呈良性病程, 发热间期往往无明显症状, 多数患儿在发病 5 年内或青春期前自愈[1] [2]。部分患者会在幼年病情缓解后, 在成年或缓解多年后复发[2]。

## 2. 流行病学特征

目前该疾病发病率数据有限, 大约在 0.86~2.3/100,000, 男性多见[3]-[5]。本病具有种族易感性, 研究显示, 具有地中海血统的患儿发病更早, 且家族中家族性地中海热(Familial Mediterranean Fever, FMF)的聚集现象更为常见, 提示特定遗传背景可能促进疾病发生。Amarilyo G 等人对以色列人群中的 PFAPA 综合征患儿进行了研究, 结果显示地中海后裔组出现症状的时间明显早于非地中海后裔组( $2.75 \pm 1.7$  岁 vs  $3.78 \pm 1.9$  岁,  $P < 0.04$ ), 疾病诊断时间较早( $4.77 \pm 2.3$  岁 vs  $6.27 \pm 2.9$  岁,  $P < 0.04$ ) [6]。不同种族组间的发作持续时间与间隔无显著差异。MEFV 基因变异可能增加复发风险, 且携带 MEFV 变异的患者发病年龄较晚、发作时间较短, 但对秋水仙碱、糖皮质激素或扁桃体切除术的治疗反应未见显著差异[7]。

## 3. 发病机制

PFAPA 综合征的发病机制尚未明确。目前认为是免疫功能失调、遗传易感性与维生素 D 缺乏等多因

素共同作用的结果。临床观察显示, 约 38.5% 的患儿存在家族史, 患者亲属中扁桃体炎、口腔溃疡等炎症性疾病的发生率较高, 提示遗传易感性可能通过多基因模式传递[2]。虽未发现单基因致病证据, 但其发病与 MEFV、CARD8、NLRP3 等基因突变关联密切[1] [7]。发作期间, IL-1 相关基因、IFN 诱导基因、IL12A (编码促炎细胞因子 IL-12 的亚基)、STAT4 (参与免疫信号传导)、IL-10 (抗炎细胞因子) 等免疫相关基因显著过表达, 可能导致免疫系统过度激活, 引发周期性炎症反应[7]。这些免疫通路与白塞病(Behçet's disease)存在重叠, 提示 PFAPA 综合征可能属于以阿弗他溃疡为特征的疾病谱系[2]。有研究证明, PFAPA 综合征发作与血清 IP10/CXCL10、MIG/CXCL9 和 GCSF 水平升高独立相关。Kubota 等人进行了 PFAPA 综合征队列研究, 发现 IL-18 水平在 PFAPA 综合征发作期和非发作期均升高[7], 认为血清 IL-18 水平与 PFAPA 综合征发作的显著关联与这三种趋化因子、细胞因子有关。在发热期 PFAPA 综合征患儿的一大特征是 CRP 的急剧升高, 在 Barbara Kraszewska-Gomba 等的研究已证实抗 mCRP 在该疾病患儿中普遍存在, 抗 mCRP 阻碍了 mCRP 的补体抑制作用, 导致补体的过度激活, 可能与发热发作时高热有关[4]。

#### 4. 临床特征及诊断标准

PFAPA 综合征诊断主要以临床诊断为主, 尚无统一诊断标准。当前诊断标准中以改良后马歇尔标准为基础的细化与延伸。修订后马歇尔标准(Thomas 标准)、Vanoni 标准、Takeuchi 等标准对患儿起病年龄均作出了限制, 要求在 5 岁或 6 岁前起病[3] [8] [9], 在 Takeuchi 等人制定的标准中, 起病年龄在 5 岁前作为支持条件出现。儿童关节炎和风湿病研究联盟(CARRA)制定的共识治疗方案中未对患儿起病年龄有严格限制, 但对反复发热的定义进行了细化, 要求规律发热  $\geq 6$  次, 且发热  $\geq 39^{\circ}\text{C}$  的发热持续至少 3 天, 每次发热周期需在 7 天以内, 同时对于部分发热周期规律性欠佳的患儿首次规定了发热周期的变异范围为: 发热周期为 2~4 周, 允许 1 周的变异度; 发热周期为 5~8 周, 则允许 2 周的变异度[6]。Takeuchi 等修订标准中对于发热特征放宽至热峰  $> 38^{\circ}\text{C}$ , 重复发作  $\geq 4$  次持续时间  $< 8$  天[9]。在发热期临床症状方面, 除需要满足发热时出现阿弗他口炎、咽炎、颈部淋巴结炎三种表现的至少一种的基础条件以外, Vanoni 标准还要求在大部分发作中至少出现 2 个主要症状; CARRA 标准要求发作期间无咽炎表现患儿需同时患有口炎及颈部淋巴结炎[6] [8]。Takeuchi 标准新增了发热期 SAA、CRP 等相关炎症指标升高、血清 IgD 水平升高等支持条件作为参考以增强诊断特异度[6] [9]。对于发热间期及排除诊断方面, 修正后马歇尔标准、Vanoni 标准、Takeuchi、CARRA 标准大致相同, 四版诊断标准均要求患儿在发热间期生长发育正常、无明显临床症状。Takeuchi 标准还强调发热间期患儿炎症指标正常。修订后马歇尔标准因其限制条件最少, 能够更加灵敏地识别出疑似 PFAPA 综合征患儿, 在临床实践应用最为广泛。Vanoni 标准和 CARRA 标准, 因其较为严苛, 在临床实践中灵敏度有限, 更加适用于 PFAPA 综合征的科学研究而非临床场景下诊断病例。需要强调的是, PFAPA 综合征诊断为排他性诊断, 需排除感染、其它自身炎症性疾病及引起发热的其他器质性疾病[3] [6] [8] [9]。

#### 5. 治疗策略

PFAPA 综合征治疗主要分为急性期退热及长期维持治疗, 长期维持治疗主要目的为控制发热发作或延长发热间隔。

##### 5.1. 急性期发作的治疗方案

非甾体抗炎药(NSAIDs)是急性期退热的常用手段, 儿童期常用推荐药物有布洛芬、对乙酰氨基酚等, 但此类药物仅可用于单周期退热而无法延缓发热发作, 且作用时间短、频繁使用非甾体抗炎药物增加胃肠道负担。糖皮质激素在消除发热方面效果显著, 以致患儿如对激素无反应须怀疑诊断准确性, 但有缩

短发热间隔及产生激素依赖风险。Lachmann 等人的研究中, 超过 90% 的患者在发热期接受了单剂量激素治疗, 几乎所有患者在数小时内体温有所下降[2]。目前研究显示, 25%~50% 的病例可能在接受皮质类固醇治疗后出现发作频率增加[10] [11]。在发作开始时单剂量醋酸泼尼松(1~2 mg/kg)或倍他米松(0.1~0.2 mg/kg)可在几小时内缓解发热发作。当比较每天 0.5 mg/kg 和 2 mg/kg 的泼尼松剂量时, 疗效没有显著差异性[12]。

## 5.2. 预防性治疗

### 5.2.1. 秋水仙碱

秋水仙碱用于 PFAPA 综合征的预防性治疗方案, 最初参考其用于治疗 PFAPA 综合征相似疾病-家族性地中海热(FMF)。在其生物学功能上, 秋水仙碱具有基于抑制白细胞趋化性的抗炎特性[13], 秋水仙碱能够以可逆性方式与细胞内可溶性非聚合微管蛋白结合, 随后抑制细胞内颗粒的运动[14]。此外, 秋水仙碱还可通过减少巨噬细胞和内皮细胞上 TNF- $\alpha$  受体产生的 TNF- $\alpha$ , 以及消除中性粒细胞与血管内皮上粘附分子的结合发挥抗炎作用[13]。秋水仙碱在肝脏通过细胞色素 P (CYP) 450-3A4 和 P-GY-1 代谢, 最后主要通过胆道、肠和肾系统排出体外。故与抑制该同型酶的药物(如大环内酯类抗生素、他汀类药物)同时使用可能会导致秋水仙碱在体内积聚、血浆浓度升高, 产生毒性, 导致严重的甚至致命的并发症。但只要肝肾功能完好, 并将剂量控制在秋水仙碱的有效治疗范围内, 孕妇或哺乳期患者使用秋水仙碱被认为是相对安全的[13]。以色列的一项研究中报道了秋水仙碱的疗效可观, 地中海和多民族人群中 27% 的患者接受了秋水仙碱治疗, 应答率为 76%, 高于报道的 PFAPA 综合征患者 50% 的应答率[2]。在 303 名来自土耳其三级中心的 PFAPA 综合征患者中, 秋水仙碱被用作常规预防性治疗, 在减少发作频率方面有很高的反应率。多项研究表明, 45% 以上的 PFAPA 综合征患者对秋水仙碱治疗有良好应答, 主要表现为发作频率的减少以及热程的缩短。Welzer 等评估了秋水仙碱(0.5~2 mg/天)对遗传阴性 PFAPA 综合征和中高疾病活动性儿童患者的有效性和安全性, 50%~60% 的患儿报告了发作的完全停止, 在秋水仙碱剂量  $\geq 1$  mg/天时部分患儿出现如腹痛和腹泻的轻度消化道症状, 其他少数患者出现肝酶轻度无症状升高或白细胞减少, 继续治疗, 此类症状无进行性加重[15]。总体而言, 秋水仙碱在预防及控制 PFAPA 综合征的发热发作中展现出了较好的疗效, 但需在专业医师监测下使用, 并动态随访血象及肝肾功能, 必要时及时调整治疗方案。

### 5.2.2. 沙利度胺

沙利度胺是如严重黏膜溃疡、皮肤性红斑狼疮等严重皮肤病以及慢性移植物抗宿主病、难治性多发性骨髓瘤等疾病的常规治疗药物。关于沙利度胺治疗自身炎症性疾病的疗效证据仅限于零星报道, 但临床上仍有部分 PFAPA 综合征病例在使用该药物, 并对其表现出了良好的应答。沙利度胺通过抑制 TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  合成、白细胞趋化性和血管生成发挥其免疫调节和抗炎作用[13], 这些通路的作用为其治疗 PFAPA 综合征提供了可能性。

### 5.2.3. IL-1 抑制剂

目前 IL-1 抑制剂治疗 PFAPA 综合征尚未获得 EMA/FDA 批准, 但已有相关报道证明其疗效, 且可能可作为糖皮质激素耐药患者的潜在治疗方案[13]。在一份病例报告和一项对糖皮质激素耐药的 5 例 PFAPA 综合征患者的小队列研究中, 一名儿童病例和一名 PFAPA 综合征的成人病例分别以每 8 周 2 mg/kg 和 150 mg 的剂量给药, 提示其治疗有效[16] [17]。

### 5.2.4. 阿普米司特

阿普米司特(Apremilast, APR): 是一种磷酸二酯酶-4 抑制剂, 已被证明可有效减少 behet 病患者和少

数难治性复发性阿弗他口腔溃疡患者的阿弗他溃疡数量。因为阿普米司特减少了促炎细胞因子的产生, 可能对治疗 PFAPA 综合征有潜在疗效[18]。部分小型队列研究表明, 相比对照组, PFAPA 患者的维生素 D 水平更低, 意大利研究表明超过 50% 的患者发作频率有季节性变化, 在冬季补充维生素 D 后可有效减少发病的持续时间和次数[2]。

### 5.2.5. 西咪替丁

西咪替丁是一种组胺 h2 受体(H2R)拮抗剂, 主要用作抗酸剂, 但阻断组胺也具有免疫作用, 包括 Th1 细胞活化增强、IL-10 生成降低、B 细胞和 CD25 + T 细胞减少。已有报告显示西咪替丁阻断抗原提呈, 它可能通过阻止抗原提呈到 T 细胞而发挥作用。在其中一项研究中, 67 名伊朗儿童被随机分配到秋水仙碱或西咪替丁预防组; 这两种预防药物被发现具有相似的功效。一项日本研究中西咪替丁有效治疗的病例占其纳入 PFAPA 患者的 51.6%, 该部分患者在开始治疗后发烧症状完全消失[9]。

### 5.2.6. 益生菌

近期一项对 20 名接受益生菌治疗的 PFAPA 综合征儿童的分析显示, 在开始使用以乳酸杆菌为基础的益生菌后, 患儿发热发作的频率和严重程度较低[18]。一种口咽益生菌 - 化脓性链球菌 K12 (SSK12), 可抑制促炎细菌的生长, 一项涉及 SSK12 治疗 PFAPA 患者的多中心研究发现, 该种益生菌可使患儿每年发热发作减少 50%, 同时使发热发作持续时间缩短, 具有一定的类固醇节约效应[19]。

### 5.2.7. 扁桃体手术

除药物治疗外, 相关研究表明, 扁桃体切除术可使 80%~90% 的患儿发作得以缓解[1], 但手术治疗后有复发风险[2]。并且在 MEFV 变异高发地区, 手术失败案例更多, 这提示基因评估在诊断中的重要性[2]。而该手术对于成人 PFAPA 综合征的治疗收效甚微。在日本的一项研究中, 53 名 PFAPA 综合征患儿有 39 名(74%)患儿接受扁桃体切除术后, 发作完全消退。发病年龄较晚且伴随头痛的患者更有可能对扁桃体切除术有较好的反应。术后发热症状仍然持续被认为与扁桃体组织再生相关。在芬兰队列中 94 名儿童中有 5 名(5%)在扁桃体切除术后仍有发作; 这 5 名儿童中有 4 名出现了扁桃体组织再生情况, 而 89 名完全消退的儿童中有 19 名扁桃体组织再生[18]。

## 6. 讨论

PFAPA 综合征的临床表现具有一定异质性, 但尚未发现疾病特异性生物标志物或单基因突变致病证据, 诊疗尚无统一标准而导致延迟诊断时间较长, 患儿家庭带养负担重, 临床医师需加强对疾病的认识, 尽早识别并展开个性化治疗。现有的 PFAPA 综合征相关研究主要集中于基因特征、疾病诊断及探索有效治疗方式等方面。PFAPA 综合征非单基因遗传性疾病, 但多项研究发现其发病与 MEFV、CARD8、NLRP3 等基因变异关联密切, 这些基因变异可导致家族性地中海热等其他自身炎症性疾病, 在临床实践中需注意鉴别。不同版本的 PFAPA 综合征诊断标准主要是 1999 年修订后马歇尔标准的延伸, 修订后马歇尔标准因限制条件较少, 可更加灵敏地识别出疑似 PFAPA 综合征患儿, 临床实践应用广泛。Vanoni 标准和 CARRA 标准, 更加适用于 PFAPA 综合征的科学研究而非临床场景下诊断病例。目前, 已有多项研究报道 PFAPA 综合征的潜在有效治疗方式, 急性期控制发热推荐非甾体抗炎药(NSAIDs)或单剂量激素, 同时需注意频繁发热患儿可能对退热药物出现耐药以及部分患儿使用激素后出现发热间隔缩短的情况, 相关研究表明 IL-1 抑制剂如阿那白滞素可作为糖皮质激素耐药患儿的潜在治疗方案, 在 PFAPA 综合征的长期维持治疗方式上, 秋水仙碱及扁桃体手术已被证实可有效控制部分 PFAPA 综合征患儿的发热情况, 但需临床医师严格把握治疗指证并在治疗过程中定期随访。其他如沙利度胺、维生素 D、西咪替丁等治疗方式缺乏高水平临床研究证据, 故 PFAPA 综合征的治疗手段仍较为局限, 需进一步开展前瞻性研究, 以

指导个体化治疗与长期随访管理。

## 参考文献

- [1] Hausmann, J., Dedeoglu, F. and Broderick, L. (2023) Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome and Syndrome of Unexplained Recurrent Fevers in Children and Adults. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **11**, 1676-1687. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.03.014>
- [2] Lachmann, H.J. (2017) Periodic fever syndromes. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, **31**, 596-609. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2017.12.001>
- [3] Thomas, K.T., Feder, H.M., Lawton, A.R. and Edwards, K.M. (1999) Periodic Fever Syndrome in Children. *The Journal of Pediatrics*, **135**, 15-21. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(99\)70321-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(99)70321-5)
- [4] Førsvoll, J., Kristoffersen, E.K. and Øymar, K. (2013) Incidence, Clinical Characteristics and Outcome in Norwegian Children with Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Cervical Adenitis Syndrome; A Population-Based Study. *Acta Paediatrica*, **102**, 187-192. <https://doi.org/10.1111/apa.12069>
- [5] Renko, M., Lantto, U. and Tapiainen, T. (2019) Towards Better Diagnostic Criteria for Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Adenitis Syndrome. *Acta Paediatrica*, **108**, 1385-1392. <https://doi.org/10.1111/apa.14792>
- [6] Amarilyo, G., Harel, L., Abu Ahmad, S., Abu Rumi, M., Brik, R., Hezkelo, N., et al. (2020) Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome—Is It Related to Ethnicity? An Israeli Multicenter Cohort Study. *The Journal of Pediatrics*, **227**, 268-273. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.033>
- [7] Asna Ashari, K. and Rezaei, N. (2021) PFAPA (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis) Syndrome: An Overview of Genetic Background. *Clinical Rheumatology*, **40**, 4437-4444. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05770-z>
- [8] Vanoni, F., Caorsi, R., Aeby, S., Cochard, M., Antón, J., Berg, S., et al. (2018) Towards a New Set of Classification Criteria for PFAPA Syndrome. *Pediatric Rheumatology*, **16**, Article No. 60. <https://doi.org/10.1186/s12969-018-0277-2>
- [9] Takeuchi, Y., Shigemura, T., Kobayashi, N., Nagumo, H., Furumoto, M., Ogasawara, K., et al. (2019) Clinical Features and New Diagnostic Criteria for the Syndrome of Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis. *International Journal of Rheumatic Diseases*, **22**, 1489-1497. <https://doi.org/10.1111/1756-185x.13610>
- [10] ter Haar, N., Lachmann, H., Özen, S., Woo, P., Uziel, Y., Modesto, C., et al. (2013) Treatment of Autoinflammatory Diseases: Results from the Eurofever Registry and a Literature Review. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **72**, 678-685. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201268>
- [11] Batu, E.D., Sener, S., Rodrigues, M., Vinit, C., Hofer, F., Laskari, K., et al. (2025) Corticosteroid Use in PFAPA Syndrome: Clinical Practice Data from the JIR-Clips Survey Study and a Comprehensive Literature Review. *Rheumatology*, **64**, 3787-3796. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaf036>
- [12] Amarilyo, G., Rothman, D., Manthiram, K., Edwards, K.M., Li, S.C., Marshall, G.S., et al. (2020) Consensus Treatment Plans for Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Adenitis Syndrome (PFAPA): A Framework to Evaluate Treatment Responses from the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) PFAPA Work Group. *Pediatric Rheumatology*, **18**, Article No. 31. <https://doi.org/10.1186/s12969-020-00424-x>
- [13] Soriano, A., Soriano, M., Espinosa, G., Manna, R., Emmi, G., Cantarini, L., et al. (2020) Current Therapeutic Options for the Main Monogenic Autoinflammatory Diseases and PFAPA Syndrome: Evidence-Based Approach and Proposal of a Practical Guide. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article ID: 865. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00865>
- [14] Andreu, J.M. and Timasheff, S.N. (1982) Interaction of Tubulin with Single Ring Analogs of Colchicine. *Biochemistry*, **21**, 534-543. <https://doi.org/10.1021/bi00532a019>
- [15] Welzel, T., Ellinghaus, M., Wildermuth, A.L., Deschner, N., Benseler, S.M. and Kuemmerle-Deschner, J.B. (2021) Colchicine Effectiveness and Safety in Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis. *Frontiers in Pediatrics*, **9**, Article ID: 759664. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.759664>
- [16] Cantarini, L., Vitale, A., Galeazzi, M. and Frediani, B. (2012) A Case of Resistant Adult-Onset Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome Responsive to Anakinra. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **30**, Article 593.
- [17] Stojanov, S., Lapidus, S., Chitkara, P., Feder, H., Salazar, J.C., Fleisher, T.A., et al. (2011) Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis (PFAPA) Is a Disorder of Innate Immunity and Th1 Activation Responsive to IL-1 Blockade. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **108**, 7148-7153. <https://doi.org/10.1073/pnas.1103681108>
- [18] Gattorno, M., Hofer, M., Federici, S., Vanoni, F., Bovis, F., Aksentjevich, I., et al. (2019) Classification Criteria for Autoinflammatory Recurrent Fevers. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **78**, 1025-1032.

<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215048>

- [19] La Torre, F., Sota, J., Insalaco, A., Conti, G., Del Giudice, E., Lubrano, R., *et al.* (2023) Preliminary Data Revealing Efficacy of *Streptococcus salivarius* K12 (SSK12) in Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome: A Multicenter Study from the AIDA Network PFAPA Syndrome Registry. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, **10**, Article ID: 1105605.