

CUERPO EDITORIAL

DIRECTOR

- Dr. Esteban Sanchez Gaitan, Dirección regional Huetar Atlántica, Limón, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlín, Ministerio de Salud (MINSa). Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSa), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario Jose Maria Cabral y Baez, Republica Dominicana.
- Dra. Caridad María Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.
- Mg. Luis Eduardo Traviezo Valles, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.
- Dr. Pablo Paúl Ulloa Ochoa, Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Guayaquil, Ecuador.

EQUÍPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srta. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

EDITORIAL ESCULAPIO

50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica
Teléfono: 8668002
E-mail: revistamedicasinerгия@gmail.com



ENTIDAD EDITORA

SOMEA

SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA

Frente de la parada de buses Guácimo, Limón. Costa Rica
Teléfono: 8668002
Sociadamedicosdeamerica@hotmail.com
<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>





Colchicina como tratamiento del síndrome de fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical pediátrico (PFAPA): un estudio de caso

Colchicine as the treatment for pediatric periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA): a case study



¹**Dra. Karolina González Houdelath**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0003-0599-166X>

²**Dra. Ana Cristina Varela Moreno**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-1192-3957>

³**Dr. Gerald Josué Barrantes Astorga**

Investigador independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0001-5119-902X>

RECIBIDO

20/07/2020

CORREGIDO

05/08/2020

ACEPTADO

16/08/2020

RESUMEN

El síndrome fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical (PFAPA) es un tipo frecuente de fiebre recurrente en infantes. Entre las opciones de tratamiento se encuentran: antiinflamatorios no esteroideos, cimetidina, esteroides, colchicina y la amigdalectomía. La colchicina funciona como un modulador del sistema inmunológico, sin producir inmunosupresión, y es el tratamiento profiláctico de elección en el PFAPA, disminuyendo la duración e intensidad de las crisis febriles y aumentando el intervalo entre episodios.

PALABRAS CLAVE: fiebre; estomatitis; faringitis; linfadenitis; colchicina.

ABSTRACT

Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA) is a common type of relapsing fever in infants. Treatment options include: non-steroidal anti-inflammatory drugs, cimetidine, steroids, colchicine, and tonsillectomy. Colchicine acts as a modulator of the immune system, without producing immunosuppression, and is the prophylactic treatment of choice in PFAPA, reducing the duration and intensity of febrile attacks and increasing the interval between episodes.

¹Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). cod.[MED15826](#)
kgh_cr@hotmail.com.

²Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR).cod.[MED15848](#).
cvarelam28@gmail.com

³Médico general, graduado de la Universidad de Costa Rica(UCR). cod.[MED15899](#).
geraldba93@gmail.com



KEYWORDS: fever; stomatitis; pharyngitis; lymphadenitis; colchicine.

INTRODUCCIÓN

El síndrome PFAPA es un conjunto de síntomas específicos, de etiología multifactorial, que se presenta principalmente en la población pediátrica. La importancia de esta patología radica en que afecta de forma importante la calidad de vida de los pacientes portadores, razón por la que es fundamental ofrecer un tratamiento efectivo. A lo largo de los años, se ha utilizado la colchicina como un tratamiento modulador eficaz en el manejo de patologías de etiología inflamatoria. En este artículo se pretende, por medio de un caso clínico, ejemplificar la efectividad de la colchicina como medicamento profiláctico para el PFAPA, respaldado por la evidencia científica existente, así como explicar, de forma clara un algoritmo adecuado para el manejo de esta enfermedad.

MÉTODO

Se realizó un resumen de la historia clínica de una paciente pediátrica con diagnóstico de PFAPA, tratada con colchicina y se evaluó su respuesta clínica a dicho medicamento. Posteriormente, se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos Science Direct, Google Scholar y Springer, para un total de 42 artículos revisados, en inglés, incluyendo los que se basaban en las palabras clave “colchicina” y “PFAPA”. Luego de una lectura completa de los artículos, se seleccionaron 33 artículos, bajo los siguientes criterios de inclusión: la

mayoría publicados del 2015 al 2020, basados en el PFAPA y el uso de colchicina en su tratamiento. Se excluyeron los artículos que no se refieren a PFAPA en población pediátrica o aquellos que se enfocaban en un tratamiento distinto a la colchicina.

SÍNDROME PFAPA

El síndrome PFAPA corresponde a la asociación entre fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical. Fue descrito en 1987 como un tipo de fiebre recurrente compatible con neutropenia cíclica y anteriormente fue denominado como síndrome de Marshall. Actualmente, es la causa más frecuente de fiebre periódica de origen autoinflamatorio en población pediátrica. Tiene una incidencia de 2,3 por cada 10 000 infantes hasta los cinco años de edad y se presenta con mayor frecuencia en varones (1-5).

Su fisiopatología involucra factores genéticos, inmunológicos e infecciosos. Entre los genes investigados, el que arrojó resultados más concluyentes en cuanto a su relación con el desarrollo de PFAPA fue el brazo largo del cromosoma 8 (8q24.1 y 8q24.3, específicamente). Se ha asociado la microbiota de las amígdalas palatinas con el desarrollo de PFAPA, principalmente cianobacterias, y es común encontrar *Candida albicans*, mientras que se encontró menor prevalencia de *S. aureus* (6). En cuanto a los mecanismos inmunológicos y autoinflamatorios que median la

patogénesis del PFAPA se encuentran: activación de caspasa-1, IL-1B, 6 y 18, neutrófilos, monocitos, TNF-alfa e interferón gamma (7). Entre los factores de riesgo para presentar PFAPA en la infancia están el fumado materno, la falta de lactancia materna, presencia de peceras en los hogares, uso de productos naturales compuestos por hierbas y deficiencia de vitamina D (8, 9). El diagnóstico de PFAPA está basado en la clínica y en los criterios de Marshall, los cuales se enumeran en la **TABLA 1**. No hay pruebas de laboratorio específicas para el diagnóstico de la patología (4,10).

TABLA 1. Criterios diagnósticos de Marshall para PFAPA.

Fiebre recurrente de inicio en pacientes menores de 5 años

Ausencia de infección de vía respiratoria superior, y presencia de al menos uno de los siguientes signos:

- Estomatitis aftosa
- Linfadenitis cervical
- Faringitis

Exclusión de neutropenia cíclica

Intervalo entre episodios completamente asintomático

Desarrollo y crecimiento normal en el infante

Fuente: Modificado de Perko D, Debeljak M, Toplak N, Avčin T. Clinical Features and Genetic Background of the Periodic Fever Syndrome with Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis: A Single Center Longitudinal Study of 81 Patients. *Mediators of Inflammation*.

Se han identificado diferentes opciones de tratamiento para el PFAPA, entre las cuales se encuentran (11):

- Tratamiento de rescate: corticosteroides y antiinflamatorios no esteroideos.

- Tratamiento profiláctico: colchicina, cimetidina e inhibidores de la IL-1.
- Tratamiento definitivo: amigdalectomía.

COLCHICINA

La colchicina es el tratamiento preferido para la profilaxis del PFAPA, con el cual se ha mostrado una reducción significativa en el número de episodios febriles y la duración de los mismos (11,12). Es un alcaloide tricíclico, liposoluble, derivado de una planta de la familia *Colchicum autumnale*, y su aplicación en la medicina se remonta a los años 1500 A.C. en el antiguo Egipto (13,14). Desde los años 90, se ha utilizado este medicamento en las enfermedades inflamatorias, como lo era el caso de la estomatitis recurrente, dando buenos resultados clínicos; pero fue hasta 2009 cuando fue debidamente aprobado por la FDA (14,15). En cuanto a su mecanismo de acción, este fármaco se une de forma equimolar y escasamente reversible a la forma soluble de la tubulina no polimerizada, lo cual forma un complejo que modifica la migración y adhesión de los neutrófilos, al alterar la estructura de su citoesqueleto (16).

Además, la colchicina modifica las selectinas E y L y disminuye la secreción del agente quimiotáctico de leucotrienos, lo cual disminuye la extravasación y el reclutamiento de neutrófilos. También, modula la actividad inflamatoria de los leucocitos, disminuye su capacidad de liberar superóxidos, citoquinas y pirógenos, y suprime la actividad de las caspasas e interleucinas 1 y 8 en los inflamomas. Todo esto hace a la colchicina un medicamento adecuado

para el tratamiento de patologías que tienen relación con la activación de neutrófilos o monocitos-macrófagos; es decir, con el sistema inmune innato (17,18).

Es metabolizada en el tracto gastrointestinal por el citocromo P3A4 y la P-glicoproteína 1, por lo que los medicamentos que interactúan con estas proteínas pueden afectar el metabolismo del fármaco. Entre las sustancias que producen interacción con la colchicina se encuentran: macrólidos, algunos antidepresivos, antiepilépticos, antifúngicos, lovastatina, verapamilo, hidrocortisona, jugo de uva, entre otros. Entre sus efectos adversos se encuentran: dolor abdominal, diarrea, vómitos, cefalea, dolores musculares, hepato o nefrotoxicidad, y a largo plazo podría producir infertilidad, alteraciones menstruales y retraso en el crecimiento. El efecto adverso más importante del uso de la colchicina es la hepatotoxicidad, por lo que se debe monitorear al paciente por ictericia en piel o mucosas, dolor en hipocondrio derecho y realizar pruebas de función hepática periódicamente (13,19-22).

REPORTE DE CASO

Femenina de 3 años de edad, con antecedente de prematuridad a las 35 semanas de edad gestacional e ictericia neonatal que resolvió con administración de fototerapia, con esquema de vacunación al día, recibió lactancia materna hasta los 2,5 años. La paciente inició, a partir del primer año de edad, con fiebre cuantificada en $>39^{\circ}\text{C}$, recurrente, con periodicidad cada 22 días, de duración aproximada de 3 días, con resolución espontánea. Además de

la fiebre, asocia inapetencia, dolores articulares, adenopatías cervicales, faringitis y cefalea, algunos de estos ejemplificados en la **FIGURA 1**. Se llevó en varias ocasiones al Servicio de Emergencias, sin hallazgo de un foco claro de infección. Se inició manejo en el servicio de Inmunología, donde se realizaron estudios de laboratorio tanto durante el episodio febril como después de resuelto el mismo, obteniendo los resultados presentados en la **TABLA 2**.

TABLA 2. Comparación entre los resultados de laboratorio durante y después del episodio febril.

Prueba	Durante el episodio	Después del episodio
Hemograma completo	Leucocitosis, plaquetopenia	Dentro del rango normalidad
Proteína C reactiva	168.2 mg/L	0,5 mg/L
Velocidad de eritrosedimentación	50 mm/h	2 mm/h
Examen general de orina	Dentro del rango de normalidad	Dentro del rango de normalidad

Fuente: elaborada por Dra. Karolina González-Houdelath.

Dada la historia clínica y pruebas de laboratorio, y posterior a descartar otras causas frecuentes de fiebre periódica, se realizó el diagnóstico de PFAPA y se inició tratamiento con colchicina 0,5 mg/d por seis meses. A partir del tercer mes de tratamiento, se observó una disminución en la frecuencia e intensidad de la fiebre, presentándose $<39^{\circ}\text{C}$, de forma ocasional y no periódica, con una duración menor a 24 horas en cada episodio y con resolución espontánea.

Además de esto, se programó amigdalectomía, la cual aún se encuentra pendiente de realizar.

FIGURA 1. Faringitis del paciente del caso clínico



A



B

Nota: **A.** Ejemplo de faringitis de la paciente en cuestión. **B.** Eritema amigdalino de la paciente, sin evidencia de faringoamigdalitis bacteriana o viral.

Fuente: fotografías tomadas por los autores.

DISCUSIÓN

En el caso clínico de la paciente, se ve ejemplificado el protocolo de diagnóstico del síndrome PFAPA, donde no son necesarias pruebas específicas de laboratorio o gabinete, pero sí deben

descartarse otras causas frecuentes de fiebre periódica dentro del diagnóstico diferencial (4,10).

Según un grupo de expertos en reumatología pediátrica, el tratamiento de rescate más efectivo para reducir la duración e intensidad de las crisis son los esteroides orales, como la Prednisona a 1-2 mg/kg. La prednisona inclusive podría aumentar el intervalo entre crisis febriles; sin embargo, en el caso de la paciente en estudio, no se utilizaron los esteroides como tratamiento de rescate para los episodios de inflamación (23,24). El tratamiento crónico y profiláctico de elección para el síndrome es la colchicina (0,5-2 mg/d), superando otros como la cimetidina, anakinra y montelukast, y únicamente siendo superado por la amigdalectomía, que es el tratamiento definitivo. Este medicamento permite disminuir la intensidad de las crisis y prolonga, de forma clínicamente significativa, el intervalo que existe entre episodios febriles. Se ha reportado que la colchicina, en dosis de 1-2 mg/d previene las crisis en los síndromes febriles recurrentes en un 90-95% (14,16,23-26). La respuesta a la colchicina ante la fiebre recurrente de origen inflamatorio se puede dividir en buena, parcial o nula. Se considera que existe una respuesta buena cuando disminuye la frecuencia, severidad y duración de los episodios febriles sin necesidad de medicamentos adicionales. Una respuesta parcial se define como una disminución de frecuencia, severidad o duración de los episodios, en los cuales puede ser necesaria la administración de otros fármacos. Por último, puede existir una respuesta nula cuando no se consigue ningún beneficio sobre el desarrollo de la

FIGURA 2. Algoritmo para el manejo adecuado del síndrome PFAPA pediátrico



Fuente: Gaggiano C, Rigante D, Sota J, Grosso S, Cantarini L. Treatment options for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome in children and adults: a narrative review. *Clinical Rheumatology*. 2018; 38(1): 11-17.

patología. Se ha observado en distintos estudios que los pacientes nativos de países europeos, como Italia, Francia y Alemania y americanos, como Cuba, Canadá, Puerto Rico y Costa Rica (27).

Existen variantes genóticas que pueden hacer a un paciente resistente a la colchicina, y es por esto que la farmacogenética funge como un excelente predictor para determinar la respuesta clínica a este medicamento. En caso de que un paciente sea resistente a la colchicina, existen otros fármacos que pueden utilizarse como profilaxis para el PFAPA, como los antagonistas de IL-1 (28-30).

En un estudio clínico, con datos retrospectivos, de pacientes con PFAPA estudiados durante los años 2010-2014, se observó la respuesta clínica de la colchicina como tratamiento profiláctico. En un 85% de los pacientes hubo una prolongación del intervalo entre episodios febriles, este tiempo aumento de 18,8 (+/- 7,9) días sin la colchicina a 49,5 (+/- 17,6) días al usarlo como medicación crónica, lo cual demuestra la eficacia del fármaco y su efecto beneficioso en el síndrome PFAPA (26).

La importancia principal de brindar tratamiento a un paciente con PFAPA se debe principalmente al compromiso en la calidad de vida que tienen estos niños, viéndose afectada su funcionalidad y su

desarrollo psicosocial. El riesgo del PFAPA ha sido subestimado, y se ha dejado de considerar una enfermedad completamente benigna, razón por la cual es necesario iniciar un tratamiento eficaz en cuanto se hace el diagnóstico e introducir un fármaco para disminuir la severidad y duración de los episodios febriles (31,32). Vemos que, en el caso clínico expuesto, se brindó el tratamiento profiláctico adecuado a la paciente, y se observó mejoría significativa en la duración, intensidad y recurrencia de los episodios febriles, tal y como lo demuestra la evidencia científica (26). Sin embargo, ante el conocimiento de que el tratamiento definitivo es la amigdalectomía, se decidió colocar en lista de espera para dicha cirugía (33). El algoritmo para el manejo óptimo del PFAPA se presenta en la **FIGURA 2** (11).

CONCLUSIONES

La colchicina, mediante su mecanismo inmunomodulador, permite reducir la actividad autoinflamatoria que explica la fisiopatología del síndrome PFAPA. La evidencia científica respalda la eficacia de este fármaco, al prolongar el intervalo entre episodios febriles y crisis inflamatorias, en la mayoría de los pacientes, con diferencias clínicamente

significativas, permitiendo así una mejoría en la calidad de vida de los infantes que se presentan con dicha patología. En el caso clínico presentado, se eligió el tratamiento profiláctico adecuado, dando buenos resultados sobre la paciente en estudio; sin embargo, no se utilizó la prednisona como tratamiento de rescate. En síntesis, el algoritmo de manejo para el PFAPA, una vez realizado el diagnóstico es:

prednisona (1 mg/kg/d) como tratamiento de rescate durante los episodios febriles, colchicina (0,5-2 mg/d) como tratamiento profiláctico y evaluar la respuesta clínica. En caso de que no se dé la respuesta esperada, se considera un caso refractario a la colchicina y se utilizarán antagonistas de la IL-. Por último, la amigdalectomía es el tratamiento definitivo y curativo para el PFAPA.

REFERENCIAS

1. Ali N, Sartori-Valinotti J, Bruce A. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome. *Clinics in Dermatology*. 2016; 34(4): 482-486. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.02.021>
2. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatric Rheumatology*. 2016; 14(1). <https://doi.org/10.1186/s12969-016-0101-9>
3. Theodoropoulou K, Vanoni F, Hofer M. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome: a Review of the Pathogenesis. *Current Rheumatology Reports*. 2016; 18(4). <https://doi.org/10.1007/s11926-016-0567-y>
4. Wekell P. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis síndrome - PFAPA syndrome. *La Presse Médicale*. 2019; 48(1): 77-87. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.08.016>
5. Batu E. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: main features and an algorithm for clinical practice. *Rheumatology International*. 2019; 39(6): 957-970. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04257-0>
6. Tejesvi M, Uhari M, Tapiainen T, Pirttilä A, Suokas M, Lantto U et al. Tonsillar microbiota in children with PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis) syndrome. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2016; 35(6): 963-970. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2623-y>
7. Kraszewska-Głomba B, Matkowska-Kocjan A, Szenborn L. The Pathogenesis of Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis Syndrome: A Review of Current Research. *Mediators of Inflammation*. 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/563876>
8. Kettunen S, Lantto U, Koivunen P, Tapiainen T, Uhari M, Renko M. Risk factors for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: a case-control study. *European Journal of Pediatrics*. 2018; 177(8): 1201-1206. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3175-1>
9. Nalbantoğlu A, Nalbantoğlu B. Vitamin D deficiency as a risk factor for PFAPA syndrome. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2019; 121: 55-57. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.02.047>

10. Perko D, Debeljak M, Toplak N, Avčin T. Clinical Features and Genetic Background of the Periodic Fever Syndrome with Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis: A Single Center Longitudinal Study of 81 Patients. *Mediators of Inflammation*. 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/293417>
11. Gaggiano C, Rigante D, Sota J, Grosso S, Cantarini L. Treatment options for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome in children and adults: a narrative review. *Clinical Rheumatology*. 2018; 38(1): 11-17. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4361-2>
12. Więsik-Szewczyk E, Wolska-Kuśnierz B, Jahnz-Różyk K. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome persisting to adulthood - an example of a diagnostic and therapeutic challenge. *Reumatologia/Rheumatology*. 2019; 57(5): 292-296. <https://doi.org/10.5114/reum.2019.89523>
13. Angelidis C, Kotsialou Z, Kossyvakis C, Vrettou A, Zacharoulis A, Kolokathis F et al. Colchicine Pharmacokinetics and Mechanism of Action. *Curr Pharm Des*. 2018; 24(6): 659-663. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180123110042>
14. Dasgeb B, Kornreich D, McGuinn K, Okon L, Brownell I, Sackett D. Colchicine: an ancient drug with novel applications. *British Journal of Dermatology*. 2018; 178: 350-356. <https://doi.org/10.1111/bjd.15896>
15. Katz J, Langevitz P, Shemer J, Barak S, Livneh A. Prevention of recurrent aphthous stomatitis with colchicine: An open trial. *J Am Acad Dermatol*. 1994; 31: 459-461. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(94\)70211-X](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(94)70211-X)
16. 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. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2016; 45(4): 471-474. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.07.005>
17. Slobodnick A, Shah B, Krasnokutsky S, Pillinger M. Update on colchicine. *Rheumatology*. 2017; 57(1): 4-11. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex453>
18. Dubey K, Kumar P, Labrou N, Shukla P. Biotherapeutic potential and mechanisms of action of colchicine. *Critical Reviews in Biotechnology*. 2017; 37(8): 1038-1047. <https://doi.org/10.1080/07388551.2017.1303804>
19. Abbott C, Xu R, Sigal S. Colchicine-Induced Hepatotoxicity. *ACG Case Reports Journal*. 2017; 4: 120-123. <https://doi.org/10.14309/crj.2017.120>
20. Ben-Chetrit E. Colchicine. *Textbook of Autoinflammation*. 2019. https://doi.org/10.1007/978-3-319-98605-0_40
21. Bueno L, Paiva D, Carvalho P. Síndrome PFAPA: Diagnóstico e Tratamento na Atenção Primária à Saúde. *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*. 2019; 14(41). [https://doi.org/10.5712/rbmfc14\(41\)1815](https://doi.org/10.5712/rbmfc14(41)1815)
22. Cabras M, Carrozzo M, Gambino A, Broccoletti R, Sciascia S, Baldovino S et al. Value of colchicine as treatment for recurrent oral ulcers: A systematic review. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2020. <https://doi.org/10.1111/jop.13020>
23. Manthiram K, Li S, Hausmann J, Amarilyo G, Barron K, Kim H et al. Physicians' perspectives on the

- diagnosis and management of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Rheumatology International*. 2017; 37(6): 883-889. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3688-3>
24. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatric Rheumatology*. 2016; 14(1). <https://doi.org/10.1186/s12969-016-0101-9>
 25. Dusser P, Hentgen V, Neven B, Koné-Paut I. Is colchicine an effective treatment in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome?. *Joint Bone Spine*. 2016; 83(4): 406-411. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.08.017>
 26. Gunes M, Cekic S, Kilic S. Is colchicine more effective to prevent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis episodes in Mediterranean fever gene variants?. *Pediatrics International*. 2017; 59(6): 655-660. <https://doi.org/10.1111/ped.13265>
 27. Hausmann J, Guven B, Anderson E, Dedeoglu F. Predicting Colchicine Response In Patients With Undefined Autoinflammatory Diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69 (4).
 28. Papa R, Rusmini M, Volpi S, Caorsi R, Picco P, Grossi A et al. Next generation sequencing panel in undifferentiated autoinflammatory diseases identify patients with colchicine-responder recurrent fevers. *Rheumatology*. 2020; 59(2): 344-360. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez270>
 29. Ozen S, Kone-Paut I, Gül A. Colchicine resistance and intolerance in familial mediterranean fever: Definition, causes, and alternative treatments. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2017; 47: 115-120. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.03.006>
 30. Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, Pras E, Feld O, Kivity S et al. Anakinra for Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis & Rheumatology*. 2017; 69(4): 854-862. <https://doi.org/10.1002/art.39995>
 31. Grimwood C, Kone-Paut I, Piram M, Rossi-Semerano L, Hentgen V. Health-related quality of life in children with PFAPA syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2018; 13(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0878-3>
 32. Kadhim C, Maiolini F, Cerrito L, Sicignano L, Giovinale M, Verrecchia E et al. Colchicine trial in PFAPA Syndrome and MEFV-negative patients. *Pediatric Rheumatology*. 2015; 13(1). <https://doi.org/10.1186/1546-0096-13-S1-O5>
 33. Batu E, Batu H. Recurrence of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome after tonsillectomy: case-based review. *Rheumatology International*. 2019; 39(6): 1099-1105. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04310-y>