

doi: 10.3897/bgcardio.29.e106652

МУЛТИСИСТЕМЕН ВЪЗПАЛИТЕЛЕН СИНДРОМ ПРИ ВЪЗРАСТНИ: НОВИ ПОЗНАНИЯ ЗА РЯДКО СРЕЩАНО, НО СЕРИОЗНО УСЛОЖНЕНИЕ НА COVID-19

М. Рушид, А. Кишева, Й. Йотов

*Първа катедра по вътрешни болести, Факултет по медицина, МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна
Втора кардиологична клиника – неинвазивна, УМБАЛ „Света Марина“ – Варна*

MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN ADULTS: NEW INSIGHTS INTO A RARE BUT SERIOUS COMPLICATION OF COVID-19

M. Rushid, A. Kischeva, Y. Yotov

*First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, MU “Prof. Dr. Paraskev Stoyanov” – Varna
Second cardiology clinic – non-invasive, UMHAT “Sveta Marina” – Varna*

Резюме. От 2019 г. човечеството води неуморна борба с пандемията, предизвикана от SARS-CoV-2 вирус. Респираторният дистрес синдром е основното клинично проявление на COVID-19, при който най-често се постига пълно излекуване, но нерядко приключва летално. Интерес за съвременната медицина представлява малка група от пациенти, при които заболяването персистира до месеци, т.нар. „Long COVID“. Това състояние предразполага за развитието на макар и рядък, но животозастрашаващ синдром, който се манифестира и определя като едно от най-сериозните усложнения на SARS-CoV-2 инфекция, а именно мултисистемен възпалителен синдром при възрастни (MIS-A). За първи път този синдром беше описан при деца и наречен мултисистемен възпалителен синдром при деца (MIS-C). Засегнатата популация са пациенти ≥ 21 години, независимо от половата принадлежност. Въпреки множеството проучвания, клинично-лабораторни и демографски анализи все още съществуват разногласия по отношение на честота на разпространение, патогенезата и диагностично-терапевтичния алгоритъм на поведение при тези болни. Целта на настоящата статия е да систематизира натрупания опит и познания, както и да демонстрира тяхното приложение в клиничната практика.

Ключови думи: SARS CoV-2 инфекция, мултисистемен възпалителен синдром при възрастни

Адрес за кореспонденция: д-р Месут Рушид, Втора кардиологична клиника – неинвазивна, УМБАЛ „Света Марина“, бул. „Христо Смирненски“ № 1, 9010 Варна, e-mail: mesutrushid@gmail.com

Abstract. Since 2019, humanity has been relentlessly fighting the pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus. Respiratory distress syndrome is the main clinical manifestation of COVID-19, which often results in full recovery but can also end fatally. Of interest to modern medicine is a small group of patients in whom the disease persists for months, known as “Long COVID.” This condition predisposes to the development of a rare but life-threatening syndrome, manifested and defined as one of the most serious complications of SARS-CoV-2 infection – multisystem Inflammatory Syndrome in Adults (MIS-A). This syndrome was first described in children and called MIS-C (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children). The affected population consists of patients ≥ 21 years old, regardless of gender. Despite numerous studies, clinical-laboratory and demographic analyses, there are still disagreements regarding the frequency of occurrence, pathogenesis, and diagnostic-therapeutic algorithm for these patients. The purpose of this article is to systematize the congested experience and knowledge, as well as to demonstrate their application in clinical practice.

Key words: SARS-CoV-2 infection, multisystemic inflammatory syndrome in adults

Address for correspondence: Mesut Rushid, MD; Second Cardiology Clinic – noninvasive, UMHAT “Sv. Marina”, 1 “Hristo Smirnenski” Blvd., BG – 9010 Varna, e-mail: mesutrushid@gmail.com

ВЪВЕДЕНИЕ

COVID-19 е заболяване, което се предизвиква от SARS-CoV-2 вирус. За първи път светът се запозна с този вирус през декември 2019 г., когато бе открит в Ухан (Китай), след което се разпространи с много бързи темпове и засегна целия свят, като предизвика пандемия [1]. По данни на Световната здравна организация (СЗО) към 26 април 2023 г., над 760 млн. души в световен мащаб са били диагностицирани с COVID-19, като само две години по-рано пациентите с положителни тестове са наброявали 121 млн. По актуални данни на СЗО до настоящия момент почти 7 млн. души са загубили борбата с този нов световен бич [2]. Въпреки че смъртността при пациентите е около 2,5%, тя се повишава до 16,6% при тежко болни пациенти с придружаващи заболявания [3]. Най-често засегнатата популация пациенти са тези с хронични белодробни заболявания, хронично бъбречно заболяване, имунокомпрометирани пациенти – диабетици, онкологично болни, пациенти със сърдечно-съдови заболявания, при които клиничната изява на заболяването е най-манифестна.

Клинично COVID-19 протича с остър респираторен дистрес синдром. Нормалната еволюция на заболяването включва респираторна симптоматика предимно от страна на горните (80%) и по-рядко от страна на долните (15%) дихателни пътища. Около 5% от инфектираните обаче развиват тежки форми, с необходимост от неинвазивна/инвазивна вентилация и нерядко приключват фатално [4].

Ключова роля в патогенезата на COVID-19 играят ACE2 рецепторите. Те най-често се експресират в алвеолоцитите, но също така и в кардиомиоцитите, които SARS-CoV-2 използва за интрацелуларна пенетрация. Такива са доказани и в черен дроб, бъбреци, черва и мозък. Хиперреактивността на имунната система, характеризираща се с цитокинова буря, определя високия процент на заболяемост и смъртност при пациенти със SARS-CoV2. Тя включва TNF α и IL-6, както и лимфопения на Т-клетките, относителна интерферонова резистентност и увеличават риска от вторични инфекции. Тази цитокинова буря определя втората фаза на заболяването със SARS-CoV2, при която настъпва клинично влошаване и декомпенсация, следващи първоначално възстановяване, обикновено ~10 дни след началото на симптомите [5, 6]. Резултатът е мултиорганна увреда и поради тази причина днес COVID-19 се разглежда като заболяване на целия организъм [7].

Въпреки че при преобладаващата част от болните настъпва пълна конвалесценция, то при 25% от заразените се наблюдават постакутни последствия, наричани още „Long COVID-19“, особено

INTRODUCTION

COVID-19 is a disease that is caused by the SARS CoV-2 virus. The world first clashed with this virus in December 2019, when it was discovered in Wuhan, China, after which it spread at a very high rate and affected the whole world, causing a pandemic [1]. According to data from the World Health Organization (WHO), as of April 26, 2023, more than 760 million people worldwide have been diagnosed with COVID-19, and just two years earlier, patients with positive tests were just 121 million. According to current WHO data, almost 7 million people have lost the fight to this new global threat [2]. Although patient mortality is about 2.5%, it rises to 16.6% in critically ill patients with comorbidities [3]. The most frequently affected patient population are those with chronic lung diseases, chronic kidney disease, immunocompromised patients – diabetics, oncological patients, patients with cardiovascular diseases, in which the clinical manifestation of the disease is most manifest.

Clinically, COVID-19 presents with acute respiratory distress syndrome. The normal evolution of the disease includes respiratory symptoms mainly from the upper (80%) and less often from the lower (15%) respiratory tracts. About 5% of those infected, however, develop severe forms, with the need for non-invasive/invasive ventilation and often end fatally [4].

ACE2 receptors play a key role in the pathogenesis of COVID-19. They are most often expressed in alveolocytes, but also in cardiomyocytes, where SARS-CoV-2 uses them for intracellular penetration. These have also been discovered in the liver, kidneys, intestines and brain. The hyperreactivity of the immune system, characterized by a cytokine storm, determines the high morbidity and mortality rates in patients with SARS-CoV2. It includes TNF α and IL-6, as well as T-cell lymphopenia, relative interferon resistance, and increase the risk of secondary infections. This cytokine storm defines the second phase of SARS-CoV-2 disease, in which clinical deterioration and decompensation occur, following initial recovery, typically about 10 days after symptoms onset. [5, 6]. The result is a multi-organ damage, and for this reason, today, COVID-19 is seen as a disease of the whole organism [7].

Although the majority of patients fully recover, 25% of those infected have post-acute complications, also called “Long COVID-19”, especially in hospitalized patients, which are usually manifested

при хоспитализирани пациенти, като обикновено се проявяват с умора, главоболие, диспнея, нарушения на съня и ставен болков синдром, които могат да персистерат до месеци [8]. По-остро и сериозно последствие на заразяването с SARS-CoV-2 бе описано за първи път при деца, представящи се по подобен начин на болестта на Кавасаки (KD) и токсичен шок синдром [9], наречен мултисистемен възпалителен синдром при деца (MIS-C) [10-14], а след това състоянието бе описано и при възрастни (дефинирани като ≥ 21 години) (MIS-A) [10].

Мултисистемният възпалителен синдром при възрастни (MIS-A) е рядко, постинфекционно и потенциално опасно заболяване, което се развива като усложнение при COVID-19. То се проявява 4-6 седмици след прекарана инфекция с COVID-19, като най-често се засягат млади пациенти и тези на средна възраст [15]. MIS-A е хиперинфламаторен синдром, с полиорганно засягане. При повечето от заразените със SARS-CoV-2, освен треска и миалгии, са налице и множество екстрапулмонални прояви като гастроинтестинални, сърдечно-съдови (СС) и неврологични [16].

MIS-A все още не е добре проучен и са необходими множество клиничко-научни изследвания и аргументи, за да се определят причините, рисковите фактори и опциите за лечение. MIS-A е описан за първи път в литературата през август 2020 г. [17] и в хода на пандемията с COVID-19 са докладвани още случаи. Въпреки че съществуват множество неизвестни, важно е здравните специалисти да бъдат запознати с клиничната презентация на MIS-A и да го включат в диференциалната диагностика на пациенти със скорозна или текуща инфекция с COVID-19. Целта на тази статия е да се направи преглед на състоянието на познанията относно MIS-A, с фокус върху епидемиологията, патофизиологията, клиничната презентация, диагностиката, лечението и прогнозата, както и да се представи клиничен случай от практиката.

Епидемиология

MIS-A е докладван във всички географски региони, включително САЩ, Европа, Азия и Южна Америка [18]. Синдромът е описан във всички възрастови групи и при двата пола, но всъщност се среща най-често при млади пациенти. Според различни литературни източници, честотата му на разпространение варира в твърде широки граници – 0.2%-11.7% при болните със SARS-CoV-2, а смъртността, свързана с него, е сравнително висока и достига 35.3% [18, 19]. Като основен предиктор за поява на MIS-A и на повишена смъртност се посочва отношението лактат дехидрогеназа/лимфоцити (LDH/lymphocyte ratio – LLR). Установено е, че при ниво на LRR над

by fatigue, headache, dyspnea, sleep disorders, and joint-pain syndrome and which can persist for months [8]. A more acute and serious consequence of SARS-CoV-2 infection was first described in children presenting similarly to Kawasaki disease (KD) and toxic shock syndrome [9]. It was initially called multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) [10-14], but similar condition was then also described in adults (defined as ≥ 21 years) (MIS-A) [10].

Multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A) is a rare, post-infectious and potentially dangerous disease that develops as a complication of COVID-19. It appears 4-6 weeks after a past infection with COVID-19, with young and middle-aged patients most often affected [15]. MIS-A is a hyperinflammatory syndrome with multiorgan involvement. In most of those infected with SARS-CoV-2, in addition to fever and myalgia, there are also numerous extrapulmonary manifestations, such as gastrointestinal, cardiovascular (CV) and neurological symptoms [16].

MIS-A is still insufficiently investigated, and a lot of clinical research and arguments are needed to determine the causes, risk factors and treatment options. MIS-A was first described in the literature in August 2020 [17] and more cases have been reported during the COVID-19 pandemic. Although many unknowns exist, it is important that healthcare professionals become familiar with the clinical presentation of MIS-A and include it in the differential diagnosis of patients with recent or ongoing COVID-19 infection. The aim of this article is to review the state of knowledge regarding MIS-A, focusing on epidemiology, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis, treatment and prognosis, and to demonstrate a clinical case from practice.

Epidemiology

MIS-A has been reported in all geographic regions, including the United States, Europe, Asia, and South America [18]. The syndrome has been described in all age groups and in both sexes, but in fact it occurs most often in young patients. According to various literature sources, its prevalence varies within very wide limits – from 0.2% to 11.7% in patients with SARS-CoV-2, and the mortality associated with it is relatively high and reaches up to 35.3% [18, 19]. The lactate dehydrogenase/lymphocyte ratio (LDH/lymphocyte ratio (LLR) is indicated as a main predictor of occurrence of MIS-A and increased mortality. It was found that at a level of LRR above 0.24 it is a

0,24 е предиктор за развитието на MIS-A, с чувствителност 70% и специфичност 65,2%. При нива на LRR над 0,24, рискът от развитието на този синдром е с 3,64 по-висок пъти в сравнение с тези с нива на LRR 0,24 или по-ниски. При пациентите с MIS-A ниво на LRR над 0,32 предсказва по-висока смъртност със 78% чувствителност и със 70% специфичност [19].

Патофизиология

Патофизиологията на MIS-A до момента все още не е напълно ясна. Съществуват множество теории за възникването на синдрома, като например наличието на вирулентни суперантигени („s-протеин“); автоимунна молекулярна мимикрия, открита при пациенти с MIS-C месеци след излекуване; наличие на активирани имунни клетки след преболедуване; продължаваща инфекция от SARS-CoV-2 [10, 20, 21]. Най-добра и най-научно обоснова теория за патофизиологията е активирането и увеличаването на макрофагите чрез антияло-зависимото усилване (ADE). ADE се наблюдава при множество вирусни инфекции, включително такива с респираторен синцитиален вирус (RSV), морбили, а при денга вируса се смята, че стои в основата на патогенезата на денга хеморагичната треска. Механизмът на ADE е явление, при което свързването на вируса със субоптимални антитела улеснява навлизането му във фагоцитите чрез рецептора Fc Gamma (FcγRIIa), което се последва от вирусна репликация. Това от своя страна води до освобождаването на проинфламаторни цитокини, както и до развитието на имунни комплекси, които допълнително потенцират възпалението [22, 23]. Въпреки че до момента ADE не е наблюдавано клинично при реинфектирани пациенти с различни щамове на SARS-CoV2, съществува реален риск от развитието му, имайки предвид прогресивните промени в S-протеина на отделните щамове на SARS-CoV2. Това може също да обясни връзката между ваксинацията и развитието на MIS-A [24].

Клинична изява

Симптомите на MIS-A са разнообразни. Според Центъра за контрол на заболяванията на САЩ (CDC) [<https://www.cdc.gov/mis/mis-a/hcp.html>] обаче състоянието се дефинира при лица ≥ 21 години, които са хоспитализирани за ≥ 24 часа или са със заболяване, завършило летално, и които изпълняват следните клинични и лабораторни критерии. Болните не трябва да имат по-вероятна друга диагноза, която да обясни заболяването им (напр. бактериален сепсис, екзацербация на хронично здравно състояние):

predictor of the development of MIS-A, with a sensitivity of 70% and 65.2% specificity. With LRR levels above 0.24, the risk of developing this syndrome is 3.64 times higher compared to those with LRR levels 0.24 or lower. In patients with MIS-A, an LRR level above 0.32 predicts higher mortality, with 78% sensitivity and 70% specificity [19].

Pathophysiology

The pathophysiology of MIS-A is still not fully understood. There are many theories about the origin of the syndrome, such as the presence of virulent superantigens (“s-protein”); autoimmune molecular mimicry detected in MIS-C patients months after cure; presence of activated immune cells after relapse; ongoing infection by SARS-CoV-2 [10, 20, 21]. The best and most scientifically sound theory of its pathophysiology is the activation and increase of macrophages by antibody-dependent enhancement (ADE). ADE is seen in numerous viral infections, including respiratory syncytial virus (RSV), measles, and dengue virus, which is thought to be the basis of the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. The mechanism of ADE is a phenomenon in which binding of the virus to suboptimal antibodies facilitates its entry into phagocytes via the Fc Gamma receptor (FcγRIIa), which is followed by viral replication. This, in turn, leads to the release of proinflammatory cytokines, as well as the development of immune complexes that further potentiate inflammation [22, 23]. Although ADE has not been observed clinically in patients reinfected with different SARS-CoV-2 strains to date, there is a real risk of developing one, given the progressive changes in the S-protein of individual SARS-CoV-2 strains. This may also explain the association between vaccination and the development of MIS-A [24].

Clinical manifestation

The symptoms of MIS-A are variable. But according to the US Center for Disease Control (CDC) [<https://www.cdc.gov/mis/mis-a/hcp.html>] the condition is defined in individuals ≥ 21 years of age who are hospitalized for ≥ 24 hours or have a fatal illness and who meet the following clinical and laboratory criteria. Patients must not have another diagnosis more likely to explain their illness (eg, bacterial sepsis, exacerbation of a chronic medical condition):

I. Клинични критерии

Субективно треска или документирана треска ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) за ≥ 24 часа преди хоспитализацията* или през първите три дни от хоспитализацията* и поне три от следващите клинични критерии, които са се появили преди хоспитализацията или през първите три дни от приемането в болница*. Поне един от тях трябва да е основен клиничен критерий.

A. Основни клинични критерии

1. Тежко сърдечно заболяване. *Включва: миокардит, перикардит, дилатация/аневризма на коронарна артерия или новопоявила се деснокамерна или левокамерна дисфункция (ЛКИФ $< 50\%$), II/III степен AV блок или камерна тахикардия (Забележка: сърдечен арест самостоятелно не изпълнява този критерий).*

2. Обрив и негноен конюнктивит.

B. Вторични клинични критерии

1. Новопоявили се неврологични симптоми и клинични белези. *Включва: енцефалопатия при болен без предшестващо когнитивно нарушение, гърчове, белези на менингеално дразнене или периферна невропатия (включително синдром на Guillain-Barré).*

2. Шок или хипотония, която не се дължи на терапия (напр. седирание, бъбречна заместителна терапия).

3. Коремна болка, повръщане или диария.

4. Тромбоцитопения (брой тромбоцити $< 150\,000/\text{mL}$)

II. Лабораторни доказателства:

Наличие на лабораторни доказателства за възпаление и за SARS-CoV-2 инфекция.

A. Повишени нива на поне два от следните тестове: C-реактивен протеин, феритин, IL-6, СУЕ, procalcitonin.

B. Позитивен за SARS-CoV-2 тест за настояща или скорошна инфекция чрез RT-PCR, ерология или антигенен тест.

Почти всички пациенти с MIS-A са с фебрилна температура, достигащо до 39°C . Над 50% от тях са с диарийен синдром. Много характерен белег са кожно-лигавичните изменения, които се наблюдават при 57,8% от тях и включват: двустранна конюнктивална инекция или конюнктивит; язви и зачервяване на устна лигавица, подути зачервени напукани устни; обрив по кожата (дифузен макулопапуларен или еритематозен, засягащ предимно торса, горните крайници и палмарни повърхности) или язви до периферни гангрени; еритема и излющване на длани и

I. Clinical criteria

Subjective fever or documented fever ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) for ≥ 24 hours before hospitalization* or in the first three days of hospitalization and at least three of the following clinical criteria that occurred before hospitalization or in the first three days of hospital admission*. At least one of these must be a primary clinical criterion.

A. Primary clinical criteria

1. Severe heart disease: *Includes myocarditis, pericarditis, coronary artery dilatation/aneurysm or new-onset right ventricular or left ventricular dysfunction (LVEF $< 50\%$), II/III degree AV block or ventricular tachycardia. (Note: cardiac arrest alone does not meet this criterion).*

2. Rash and non-purulent conjunctivitis.

B. Secondary clinical criteria

1. New onset neurological symptoms and clinical signs. *Includes encephalopathy in a patient without prior cognitive impairment, seizures, signs of meningeal irritation, or peripheral neuropathy (including Guillain-Barré's syndrome).*

2. Shock or hypotension not due to therapy (eg, sedation, renal replacement therapy).

3. Abdominal pain, vomiting or diarrhea.

4. Thrombocytopenia (platelet count $< 150,000/\text{mL}$)

II. Laboratory evidence:

Presence of laboratory evidence of inflammation and of SARS-CoV-2 infection.

A. Elevated levels of at least two of the following tests: C-reactive protein, ferritin, IL-6, ESR, procalcitonin.

B. Positive SARS-CoV-2 test for current or recent infection by RT-PCR, serology, or antigen test.

Almost all patients with MIS-A have a febrile temperature reaching 39°C . Over 50% of them have diarrheal syndrome. A very characteristic sign is skin-mucosal changes, which are observed at 57.8% of them and include: bilateral conjunctival injection or conjunctivitis; ulcers and redness of the oral mucosa, swollen red chappy lips; skin rash (diffuse maculopapular or erythematous, mainly affecting the torso, upper extremities, and palmar surfaces) or ulcers up to peripheral gangrenes; erythema and desquamation of the palms and soles, "COVID fingers" – swell-

*Тези критерии трябва да са налице до края на 3-тия ден от болничния престой, като датата на хоспитализацията се счита за болничен ден 0.

*These criteria must be present by the end of the 3rd day of hospital stay, with the date of hospitalization considered as hospital day 0.

ходила, "COVID пръсти" – подуване и оцветяване на пръстите в розово, червено или лилаво, понякога с зачервяване на пръст с периунгвална десквамация, оток на краката и ръцете [15]. Други често срещани симптоми са коремната болка при около 40,6%, мигалгии в 39,1% и главоболие в 25% [25].

Еволюцията на MIS-A е сравнително бърза, което прави тези пациенти изключително рискови. Състоянието им може да се влоши за дни до часове поради динамичното увреждане на сърдечната функция и развитието на кардиогенен шок. Това много често налага медицинските грижи при тях да се извършват в интензивни отделения. При 46,1-58,5% от тях се налага включване на инотропна медикация, макар и рядко при някои се налага имплантиране на интрааортен балонен контрапулсатор, както и екстракорпорална мембранна оксигенация (ECMO) [15, 25, 26]. Трансторакална ехокардиография (ТТЕ) е златен стандарт за оценка на сърдечната функция при тези пациенти. При 81% от случаите се наблюдава бивентрикулярно засягане [25]. Интересен факт е, че и при MIS-A, и при SARS-CoV-2 се наблюдава миокардит, но ендомиокардната биопсия не разкрива позитивност на S-протеин при MIS-A, за разлика от предхождащото остро инфекциозно състояние [27]. Острата сърдечна дисфункция обаче може да бъде тежка. В серия от случаи средната левокамерна фракция на изтласкване (LVEF) намалява до 35%, като > 70% от пациентите с MIS-A имат LVEF < 50% [25, 27]. Счита се, че тази сърдечна дисфункция зависи от IL-6 и по този начин възпалението може да доведе до зашеметяване на миокарда. Важно е, че често има бързо и пълно възстановяване на сърдечната функция без последствия с подходящо лечение [26, 28].

По отношение на лабораторната констелация, все още липсват категорични диагностични показатели при пациенти с MIS-A. Например прокалцитонинът е пептиден прекурсор, който е диагностичен и прогностичен биомаркер при SARS-CoV-2. Той много добре корелира с тежестта на заболяването и може да подскаже за изхода от него, както и за подлежаща бактериална инфекция. Той е по-чувствителен от CRP и IL-6 в хода на диагностиката на COVID-19. За съжаление обаче, това е биомаркер, който много лесно се повлиява и от други състояния, като кардиогенен шок, органна дисфункция и аутоимунно заболяване. Като такъв, той може да бъде фалшиво повишен в условията на MIS-A и не е ясно дали предлага подобна допълнителна прогностична информация, както при инфекция със SARS-CoV-2 [29, 30]. В серия от случаи, включваща девет пациенти с MIS-A, средният серумен PCT е 6,91 ng/mL, като са отбелязани два случая на стойности > 80 ng/mL [31]. Необходими са допълнителни

ing and coloring of the fingers in pink, red or purple, sometimes with reddening of the extremity with periungual desquamation, edema of the feet and hands [15]. Other common symptoms are abdominal pain in about 40.6%, myalgia in 39.1% and headache in 25% [25].

The evolution of MIS-A is relatively rapid, posing these patients at extreme risk. Their condition can deteriorate over days to hours due to the dynamic impairment of cardiac function and the development of cardiogenic shock. This very often requires their medical care to be carried out in intensive care units. In 46.1-58.5% of them, it is necessary to initiate inotropic medications, although rarely in some it is necessary to implant an intra-aortic balloon counterpulsator, as well as extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) [15, 25, 26]. Transthoracic echocardiography (TTE) is the gold standard for assessing cardiac function in these patients. Biventricular involvement was observed in 81% of all cases [25]. An interesting fact is that in MIS-A, as well as in SARS-CoV-2, myocarditis was observed, but endomyocardial biopsy did not reveal positive S-protein in MIS-A biopsies, in contrast to the preceding acute infectious state [27]. Acute cardiac dysfunction, however, can be severe. In one case series, the mean left ventricular ejection fraction (LVEF) decreased to 35%, with > 70% of MIS-A patients having an LVEF < 50% [25, 27]. This cardiac dysfunction is thought to be dependent on IL-6 and thus inflammation can lead to myocardial stunning. Importantly, there is often rapid and complete recovery of cardiac function without sequelae with appropriate treatment [26, 28].

Regarding the laboratory constellation, definitive diagnostic indicators in patients with MIS-A are still lacking. For example, procalcitonin is a peptide precursor that is a diagnostic and prognostic biomarker in SARS-CoV-2. It correlates very well with the severity of the disease and can suggest the outcome as well as an underlying bacterial infection. It is more sensitive than CRP and IL-6 in the course of diagnosing COVID-19. But unfortunately, it is a biomarker that is very easily affected by other conditions, such as cardiogenic shock, organ dysfunction and autoimmune disease. As such, it may be falsely elevated in the setting of MIS-A and it is unclear whether it offers similar additional prognostic information as in SARS-CoV-2 infection [29, 30]. In one case series involving nine patients with MIS-A, the mean serum PCT was 6.91 ng/mL, with two cases with values > 80 ng/mL [31].

проучвания, за да се види дали серумният PCT и други възпалителни маркери имат диагностични и прогностични свойства в контекста на MIS-A.

Лечение на пациенти с мултисистемен възпалителен синдром

Лечението на тези пациенти на първо място включва овладяване на остро състояние: инвазивна/неинвазивна вентилация; инотропна поддръжка, обем-заместващи вливания и на следващ етап повлияване на основните патогенетични процеси, обуславящи клиничната им изява, а именно – имунната хиперреактивност и интравасалния хиперкоагулабилитет. Лечението трябва да включва кортикостероиди във висока доза и антикоагуланти. Въпреки че липсват убедителни данни за ефекта му, на този етап все още се препоръчва включване на венозен имуноглобулин (IVIg) [25, 26, 32]. Tocilizumab и Anakinra са биологични медикаменти, повлияващи IL-6 и IL-1 рецепторите, които намират все по-голямо приложение в лечението на пациенти със SARS-Cov-2 и MIS-A [33]. Колхицинът също може да се разгледа като медикамент с имunosупресивен ефект, тъй като притежава множество противовъзпалителни механизми на действие, включително намаляване на миграцията на имунните клетки, освобождаване на провъзпалителни цитокини и активиране на инфламасома. Освен това той проявява ефикасност при периодични трески, при които е налице свръхпроизводството на IL-1 [34].

Клиничен случай

Става въпрос за 44-годишен мъж, който в края на май 2022 г. след положителен PCR-тест за SARS-CoV-2 и рентгенологични данни за двустранни инфилтративни засенчвания в белодробния паренхим е лекуван в клиника по пулмология в продължение на 2 седмици. След изписването обаче персистират оплаквания от задух, лесна уморяемост, интермитентна фебрилна температура, суха кашлица и обща отпадналост. По този повод е прегледан от амбулаторен кардиолог и на 14.07.22 г. постъпва в нашата клиника с клинична констелация на застойна сърдечна недостатъчност и фебрилно-интоксикационен синдром.

Физикален статус

Мъжът е на видима възраст, отговаряща на действителната, в средно увредено общо състояние. Заема полуортопноично положение в леглото. Авто- и алоориентиран е. Фебрилен - 38.6° C. Налице е хиперстеничен хабитус.

Кожата и видимите лигавици са с изразена периферна и централна цианоза.

Further studies are needed to see whether serum PCT and other inflammatory markers have diagnostic and prognostic properties in the context of MIS-A.

Treatment of patients with multisystem inflammatory syndrome

Management of these patients primarily includes management of the acute condition: invasive/non-invasive ventilation; inotropic support, volume replacement infusions and, at the next stage, influencing the main pathogenetic processes determining their clinical manifestation, namely immune hyperreactivity and intravasal hypercoagulability. Treatment should include high-dose corticosteroids and anticoagulants. Although there is a lack of convincing data on its effect, at this stage it is still recommended to include intravenous immunoglobulin (IVIg). [25, 26, 32]. Tocilizumab and Anakinra are biologic drugs affecting IL-6 and IL-1 receptors that find increasing application in the treatment of patients with SARS-Cov-2 and MIS-A [33]. Colchicine can also be considered as a drug with an immunosuppressive effect, as it possesses multiple anti-inflammatory mechanisms of action, including reduction of immune cell migration, release of pro-inflammatory cytokines, and activation of the inflammasome. In addition, it shows efficacy in intermittent fevers in which IL-1 overproduction is present [34].

A CLINICAL CASE

It is a 44-year-old man who at the end of May 2022 after a positive PCR-test for SARS-CoV-2 and X-ray data of bilateral infiltrative shadows in the lung parenchyma was treated in a pulmonology clinic for 2 weeks. After discharge, however, complaints of shortness of breath, easy fatigue, intermittent febrile temperature, dry cough and general weakness persisted. On this occasion, he was examined by an outpatient cardiologist on 14.07.22. entered our clinic with a clinical constellation of congestive heart failure and febrile intoxication syndrome.

Physical status

A man of apparent age corresponding to actual age. He was in averagely damaged overall condition. Takes a semi-orthonotic position in bed. Auto- and allo-oriented. Febrile – 38.6° C. Hypersthenic habitus.

Skin and visible mucous membranes: with pronounced peripheral and central cyanosis.

От страна на дихателната система се наблюдава изразена тахидиспнея; симетричен гръден кош. Има притъпен перкуторен тон в белодробната основа вдясно. Аускултаторно се долавя везикуларно дишане, липсващо в дясна белодробна основа, с прибавени дребни влажни хрипове двустранно.

От страна на сърдечно-съдовата система (ССС) е налице ритмична, тахикардична сърдечна дейност, сърдечната честота (СЧ) е 110 уд./min. Аускултаторно се долавят ясни тонове, без шумове. Артериалното налягане (АН) е 90/60 mm Hg.

Коремът е над нивото на гръдния кош, с физикални данни за асцит, оточна коремна стена, неболезнен, с изразена подкожна мастна тъкан (ПМТ). Черният дроб и слезката не могат да се палпират.

Сукусио реналис е двустранно отрицателно.

Крайниците са с дискретни претибиални отоци и със запазени периферни пулсации.

Ехокардиография (при постъпването)

ЛКТДР е 59 mm, ЛК (Симпсън) – **ТДО – 167 ml**, **ТСО – 91 ml**, **ФИ – 46%**, МКП – 13 mm, ЗСЛК – 13 mm, ДК – 38 mm, аортен корен – 22 mm, възходяща аорта – 32 mm, ЛП – 42 mm, митрален кръвоток: VT.E – 0.7 m/s, VA – 0.9 m/s, митрална регургитация – I ст.; аортен кръвоток V макс. – 1.2 m/s, пиков градиент – 6 mm Hg, трикуспидална регургитация – II ст., наличие на **перикарден излив** пред ДК и ДП, отслюващ до 6 mm в диастола.

Лабораторни и образни изследвания

От диференциалната кръвна картина (ДКК) се установи левкоцитоза с лимфопения. Паралелно бяха завишени и острофазовите показатели на възпалението като CRP, LDH и ferritin, както и азотни маркери – урея и креатинин, като израз на бъбречна увреда. В деня на хоспитализацията се позитивира и PCR-тест за COVID-19. В хода на проследяването изследвахме прокалцитонин, IL-6 и фибриноген, които също бяха многократно над референтни граници.

След поставен интраабдоминален дренаж 8F фракционирано се евакуира около 10 литра мътна, жълтеникава асцитна течност, с биохимична констелация за **трансудат**, а цитологичният анализ бе представен от множество проинфламаторни клетки. Микробиологично се установиха данни за растеж на **Acinetobacter johnsonii**, чувствителен на към – **Gentamicin, Amikacin, Tobramycin u Colistin**.

Рентгенографията на гръдна клетка (в седнало положение) (фиг. 1) е слабо информативна, като десният диафрагмен купол, десният КДС и долните белодробни полета не могат да се интерпретират адекватно, поради суперпонираните меки тъкани. Има линейно засенчване в средно дясно белодробно поле ДД: 1. уплътнен интерлоб; 2. плоскостна ателектаза.

Respiratory system – with marked tachydyspnea; symmetrical chest. Dull percussion tone in the right lung base. On auscultation, vesicular breathing is detected, absent in the right base of the lung, with added rales bilaterally.

CVS – rhythmic, tachycardic, heart rate 110/min. On auscultation, clear tones are perceived, without murmurs. BP 90/60 mm Hg.

Abdomen - above the level of the groin, with physical evidence of ascites, swollen abdominal wall, painless, with marked subcutaneous fatty tissue. Liver and spleen cannot be palpated.

Succusio renalis – bilaterally negative.

Extremities – discrete pretibial swellings, preserved peripheral pulsations.

Echocardiography (on admission)

LVEDD 59 mm, LV (Simpson) – **EDV – 167 ml**, **ESV – 91 ml**, **EF – 46%**, IVS – 13 mm, PW – 13 mm, RVD – 38 mm, aortic root 22 mm, ascending aorta – 32 mm, LA – 42 mm, mitral blood flow – VE – 0.7 m/sec, VA – 0.9 m/sec, mitral regurgitation I deg; aortic blood flow: Vmax – 1.2 m/s, peak gradient – 6 mm Hg, tricuspid regurgitation II deg., **pericardial effusion** in front of RV and RA up to 6 mm in diastole.

Laboratory and imaging tests

Differential WBC revealed leukocytosis with lymphopenia. They were parallel increased acute-phase indicators of inflammation, such as CRP, LDH and Ferritin, as well as nitrogen markers – urea and creatinine, as an expression of kidney damage. On the day of hospitalization, a PCR test for COVID-19 was also positive. During follow-up, we examined procalcitonin, IL-6, and fibrinogen, which were also several times above reference limits.

After placing an 8 F intra-abdominal drain, about 10 liters of turbid, yellowish ascites fluid was evacuated fractionally, with a biochemical constellation for **transudate**, and the cytological analysis was represented by numerous proinflammatory cells. Microbiologically, growth of **Acinetobacter johnsonii**, sensitive to **Gentamicin, Amikacin, Tobramycin and Colistin**, was found.

The X-ray of the chest (in the sitting position) (Fig. 1) is poorly informative, as the lower diaphragmatic dome, right costodiaphragmal sinus and the lower lung fields cannot be adequately interpreted due to superimposed soft tissues. Linear shadowing in the middle right lung field – DD: 1. interlobe thickening; 2. atelec-

Не може да се изключи плеврален излив вдясно. Има уплътнени интерстициални пространства, вероятно като израз на застойни/възпалителни промени.

КТ на гръдна клетка и абдомен (фиг. 2) показва двустранни промени тип „матово стъкло“ с вид на възпалителни, обхващащи под 20% от белодробния паренхим. Наблюдават се белодробни вторични лезии и асцит.

tasis. A right pleural effusion cannot be ruled out. Thickened interstitial spaces, possibly as an expression of congestive/inflammatory changes.

CT scan of chest and abdomen (Fig. 2): Bilateral “ground glass” type changes with an inflammatory appearance spreading to less than 20% of the lung parenchyma. Pulmonary secondary lesions. Ascites.

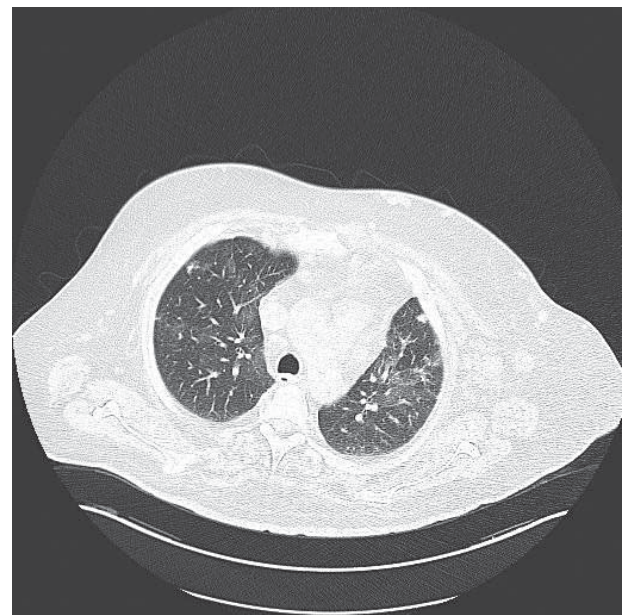
Таблица 1. Лабораторни резултати в динамика // Table 1. Laboratory results in dynamics

		14.07.2022	20.07.2022	28.07.2022
Хемоглобин	Hemoglobin	108 g/l	104 g/l	125 g/l
Левкоцити	Leukocytes	15 10 ⁹ / L	12 10 ⁹ / L	9 10 ⁹ / L
Тромбоцити	Platelets	130 10 ⁹ / L	166 10 ⁹ / L	231 10 ⁹ / L
CRP		151 mg/l	123 mg/l	59 mg/l
GGT		148 U/l		109 U/l
Креатинин	Creatinine	295 mcmmol/l	309 mcmmol/l	183 mcmmol/l
Урея	Urea	49.8 mmol/l	40 mmol/l	37 mmol/l
Общ белтък	Total protein	66		
Албумин	Albumin	27 g/l		32 g/l
Пикочна киселина	Uric acid	1050 mcmmol/L		
NT-proBNP		1562 pg/ml		
Феритин	Ferritin	1438 ng/ml		732 ng/ml
Интерлевкин-6 (IL-6)	Interleukin-6 (IL-6)	398		177
Прокалцитонин	Procalcitonin	4.81 ng/mL		4.5 ng/mL
Холинестераза	Cholinesterase	3102 U/l		4732 U/l
Алкална фосфатаза	Alkaline phosphatase	376 U/l		200 U/l
PCR COVID-19		Положителен (+) Positive (+)		
D-димери	D-dimers	2.11 mg/l		0,87 mg/l
ASAT	ASAT	25 U/l		
ALAT	ALAT	12.6 U/l		
КАП	ABS	Респираторна ацидоза Respiratory acidosis		Нормален р-т Normal result



Фиг. 1. Рентгенография на гръдна клетка (в седнало положение)

Fig. 1. X-ray of the chest (in the sitting position)



Фиг. 2. КТ на гръдна клетка и абдомен

Fig. 2. CT scan of chest and abdomen

По време на болничния престой се организираха два мултидисциплинарни консилиума в присъствието на кардиолог, гастроентеролог, инфекционист, пулмолог и нефролог. Базирайки се на клиничните, лабораторните и образните данни и имайки предвид създадените до момента критерии на CDC за диагностика на MIS-A, се прие, че се касае за мултисистемен възпалителен синдром след прекарана COVID-19 инфекция. *Критерии:* фебрилитет със сърдечно засягане (основен критерий); болки в корема и диария; полиорганно засягане; тромбоцитопения; повишени инфламаторни маркери и позитивен резултат за COVID-19 инфекция. По време на обсъждането се определиха настоящи и бъдещи диагностично-терапевтични алгоритми.

Лечение, проведено в Клиниката: патогенетично, симптоматично и лечение на усложненията.

1. Неинвазивна вентилация, съобразена с кислородно-алкалния профил (КАП)
2. Инотропна поддръжка с допамин венозно
3. Колхицин 0,5 mg 2 x 1 табл.
4. Венозен бримков диуретик във висока доза – 120 mg
5. Ивабрадин 7,5 mg 2 x 1 табл.
6. Белтък-заместващи вливания (хуман албумин и плазма)
7. Метилпреднизолон в доза 1 mg/kg
8. Нискомолекулярен хепарин s.c.
9. Цефтриаксон 2 x 2,0 g венозно дн., левофлоксацин 500 mg x 1 фл. през ден (съобразен с бъбречната функция), гентамицин в редуцирана доза (съобразена с бъбречната функция)
10. Хепатопротектори.

Ехокардиография при изписване:

ЛК – 42/30 mm, ФС 27%, ФИ – 53%, по Симпсън – ТДО – 110 ml, ТСО – 40 ml, О – 70 ml, ФИ – 63%, МКП – 14 mm, ЗСЛК – 14 mm, запазена кинетика, ЛП – 40 mm, митрален кръвоток – т.Е 0.65 m/s, VT.A – 0.72 m/s, трикуспидален кръвоток V_{макс.} т.Е – 0.66 m/s, VT.A – 0.86 m/s, трикуспидална регургитация I ст., с неповишено налягане в а. пулмоналис; няма перикарден излив. *Заключение:* Запазена ЛК ФИ; дилатирано ЛП; хипертрофия на ЛК; диастолна дисфункция I ст.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

MIS-A е клиничен синдром с полисимптоматична изява. Много често той може да остане незабелязан и недиагностициран при пациентите след прекарана COVID-19 инфекция. Независимо че е рядко, той е животозастрашаващо състояние, което налага специално внимание.

During the hospital stay, two multidisciplinary councils were organized in the presence of a cardiologist, a gastroenterologist, an infectious disease specialist, a pulmonologist and a nephrologist. Based on the clinical, laboratory, and imaging data and considering the CDC criteria for the diagnosis of MIS-A established to date, it was assumed to be a multisystem inflammatory syndrome after a past COVID-19 infection. *Criteria:* fever with cardiac involvement (main criterion); abdominal pain and diarrhea; multiple organ involvement; thrombocytopenia; elevated inflammatory markers and a positive result for COVID-19 infection. During the discussion, current and future diagnostic-therapeutic algorithms were determined.

Treatment carried out in the clinic: pathogenetic, symptomatic and treatment of complications.

1. Non-invasive ventilation according to ABS (acid-base profile)
2. Inotropic support with intravenous dopamine
3. Colchicine 0.5 mg 2 x 1 tab.
4. Venous loop diuretic in a high dose – 120 mg
5. Ivabradine 7.5 mg 2 x 1 tab.
6. Protein replacement infusions (human albumin and plasma)
7. Methylprednisolone in a dose of 1 mg/kg/24 h
8. Low molecular weight heparin sc
9. Ceftriaxone 2 x 2.0 g intravenously daily, Levofloxacin 500 mg x 1 fl. every other day (in accordance with renal function), Gentamicin in a reduced dose (in accordance with renal function)
10. Hepatoprotectors

Echocardiography at discharge:

LV – 42/30 mm, Teiholz: FS – 27%, EF – 53%, LV according to Simpson – LVEDV – 110 ml, **LVESV – 40 ml, SV – 70 ml, EF – 63%**, IVS – 14 mm, LVP-W₁₄ mm, preserved kinetics, LA – 40 mm, mitral blood flow – VE – 0.65 m/s, VA – 0.72 m/s, tricuspid blood flow VE – 0.66 m/s, VA 0.86 m/sec, tricuspid regurgitation I deg, with normal pressure in a. pulmonalis; no pericardial effusion. *Conclusion:* Preserved LVEF; dilated LA; LV hypertrophy; diastolic dysfunction I deg.

CONCLUSION

MIS-A is a clinical syndrome with polyorgan symptomatic presentation. Very often, it can remain unrecognized and undiagnosed in a patient after recent COVID-19 infection. Although rare, it is a life-threatening condition that requires special atten-

Таргетната група, при която винаги трябва да се мисли за MIS-A, представлява 25% от всички случаи на SARS-CoV-2, и особено при тези с т.нар. „Long COVID“. Наличието на коморбидитет и имunosупресивни състояние допълнително усложняват клиничната изява и изхода от състоянието. Диагностичните критерии за MIS-A все още не са изцяло установени, но е предоставена временна дефиниция. Терапевтичният алгоритъм при MIS-A е предимно подпомагащо лечение и включва повлияване на дисфункцията на засегнатите органи и възпалението. Необходими са допълнителни изследвания, за да се определят най-добрите практики за диагностика и лечение на MIS-A.

He e деклариран конфликт на интереси

Библиография/References:

1. Dhama K, Khan S, Tiwari R, et al. Coronavirus disease 2019-COVID-19. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33(4):e00028-e120. <https://doi.org/10.1128/CMR.00028-20>.
2. <https://covid19.who.int>.
3. Xu YH, Dong JH, An WM, et al. Clinical and computed tomographic imaging features of novel coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2. *J Infect.* 2020;80(4):394–400. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.017>.
4. Iliyan T. Clinical course, severity and prognosis of COVID-19 in comorbid patients; 2022, Varna Medical University „Prof. Dr. Paraskev Stoyanov“ (in Bulgarian)
5. Copaescu A, Smibert O, Gibson et al. The role of IL-6 and other mediators in the cytokine storm associated with SARS-CoV-2 infection. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020, 146, 518–534.
6. Feldman C, Anderson R. The role of co-infections and secondary infections in patients with COVID-19. *Pneumonia* 2021, 13, 5.
7. Aimes RT, Zijlstra A, Hooper JD, et al. Endothelial cell serine proteases expressed during vascular morphogenesis and angiogenesis. *Thromb Haemostasis.* 2003;89(03):561-572.
8. Stafie CS, Solomon SM, Sufaru IG et al. Pathogenic connections in post covid conditions: What do we know in the large unknown? A Narrative Review. *Viruses* 2022, 14, 1686.
9. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during the COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020;395(10237):1607-1608. doi:10.1016/S0140-6736(20)31094-1
10. Pérez-Gómez HR, Morfín-Otero R, González-Díaz E. et al. The multifaceted manifestations of multisystem inflammatory syndrome during the SARS-CoV-2 pandemic. *Pathogens* 2022, 11, 556.
11. Telcharova A. Multisystem inflammatory syndrome in children - what we have learned from the COVID-19 epidemic so far. *Pediatrics.* 2020; 4:9-14. (in Bulgarian)
12. Velikov P, Cherveniyakova T. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) with COVID-19. *Science Infectology/Parasitology.* 2020; 1:5-10. (in Bulgarian)
13. Elkina St., Bulgaranov N., Petrova Ch et al. M multisystem inflammatory syndrome in COVID-19 – a diagnostic and therapeutic

challenge in childhood – a clinical case. *Medical Review* 2021 ; 57 (No. 3): 61-66 (in Bulgarian)

14. Galabova Mq Hadjieva A, Shivachev P et al. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19 – experience with first patients in Varna. *Pediatrics* 2021; LXI (2): 52 (in Bulgarian)

15. Yao Q, et al. Adult presentation of multisystem inflammatory syndrome (MIS) associated with recent COVID-19 infection: lessons learned in timely diagnosis and management; *BMJ Case Rep* 2021;14:e243114. doi:10.1136/bcr-2021-243114

16. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol* 2020;19:767-83.

17. Chau VQ, Giustino G, Mahmood K, et al. Cardiogenic Shock and Hyperinflammatory Syndrome in Young Males With COVID-19. *Circ Heart Fail.* 2020; 13: e007485. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007485

18. Worku D. Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults (MIS-A) and SARS-CoV2: An Evolving Relationship; <https://doi.org/10.3390/biomed3010016>

19. Serin I, Sari ND, Gunaltili M, et al. Enigma of COVID-19: is “multisystem inflammatory syndrome in adults” (MIS-A) predictable? *BMC Infectious Diseases* 2022, 22: 300 <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07303-8>

20. Lai CC, Hsu CK, Hsueh SC et al. Multisystem inflammatory syndrome in adults: Characteristics, treatment and outcomes. *J. Med. Virol.* 2023, 95, e28426.

21. Burbelo PD, Castagnoli R, Shimizu C et al. Autoantibodies against proteins previously associated with autoimmunity in adult and pediatric patients with COVID-19 and children with MIS-C. *Front. Immunol.* 2022, 13, 841126

22. Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, et al. Antibody dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nat. Microbiol.* 2020, 5, 1185-1191.

23. Ulrich H, Pillat MM, Tarnok A. Dengue Fever, COVID-19 (SARS-CoV-2), and Antibody-Dependent Enhancement (ADE): A perspective. *Cytom. Part A* 2020, 97, 662–667.

24. Iida S, Arashiro T, Suzuki T. Insights into pathology and pathogenesis of coronavirus disease 2019 from a histopathological and immunological perspective. *JMA J.* 2021, 4, 179-186.

No conflict of interest was declared

25. Kunal S, Ish P, Sakthivel P et al. The emerging threat of multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A) in COVID-19: A systematic review. *Heart Lung*. 2022, 54, 7-18.
26. Patel P, DeCuir J, Abrams J et al. Clinical characteristics of multisystem inflammatory syndrome in adults a systematic review. *JAMA Netw. Open* 2021, 4, e2126456.
27. Melgar M, Haston J, DeCuir J et al. Multisystem inflammatory syndrome in adults: Case finding through systematic reviews of electronic medical records. *CID* 2022, 75, 1903-1911.
28. Ish P, Kunai S, Sakthivel P. MIS-A after COVID-19: Points to Ponder. *Indian J. Crit. Care Med*. 2022, 26, 531.
29. Covington EW, Roberts MZ, Dong, J. Procalcitonin Monitoring as a guide for antimicrobial therapy: A review of current literature. *Pharmacotherapy* 2018, 38, 569–581.
30. Farooq A, Colon-Franco, JM. Procalcitonin and its limitations: Why a biomarkers best isn't good enough. *JALM* 2019, 3, 716–719.
31. Das B, Joshi D, Vineeth VK et al. Post-COVID multisystem inflammatory syndrome in adults: A study from a tertiary care hospital in south India. *Indian J. Med. Res*. 2023, 156.
32. Park JW, Yu SN, Chang SH et al. Multisystem inflammatory syndrome in an adult after COVID-19 vaccination: A case report and literature review. *J. Korean Med. Sci*. 2021, 3, 312.
33. British National Formulary (BNF). Tocilizumab. Available online: <https://www.nice.org.uk/bnf-uk-only/#indications-and-dose> (accessed on 24 February 2023).
34. Slobodnick A, Shah B, Krasnokutsky S et al. Update on colchicine, 2017. *Rheumatology* 2017, 57, i4-i11.