

Viêm Cơ Tim Cấp: Cập nhật Chẩn đoán và Điều trị 2017

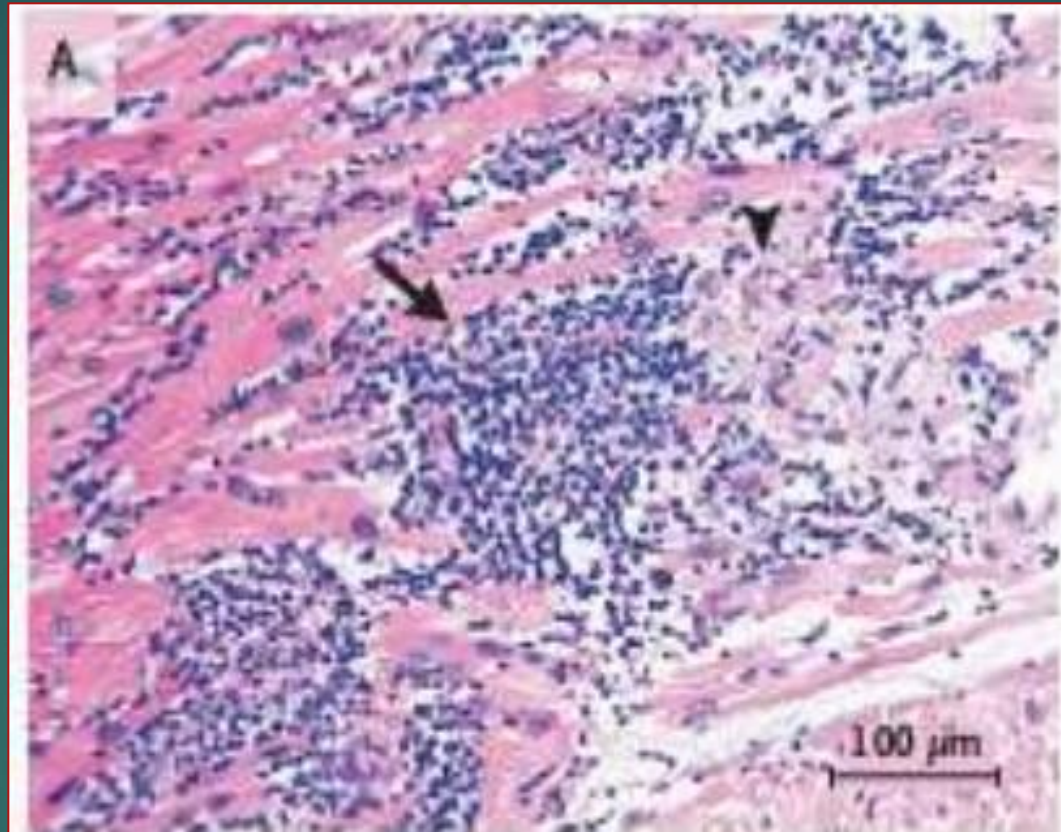
PGS.TS. TẠ MẠNH CƯỜNG
PHÓ VIỆN TRƯỞNG
TRƯỞNG PHÒNG CẤP CỨU VÀ HỒI SỨC TÍCH CỰC TIM MẠCH C1
VIỆN TIM MẠCH VIỆT NAM

Định nghĩa và tần suất mắc bệnh

- Viêm cơ tim cấp là tình trạng viêm của cơ tim mà trong đó, tế bào viêm có mặt đồng thời với hiện tượng cơ tim bị hoạt tử trong cùng một đơn vị cơ tim.
- Viêm cơ tim có thể biểu hiện với nhiều triệu chứng và dấu hiệu, từ khó thở mức độ vừa, đau ngực không đỡ với các điều trị đặc hiệu đến sốc tim và tử vong.
- Bệnh cơ tim giãn với suy tim mạn tính là hậu quả lớn nhất của viêm cơ tim.

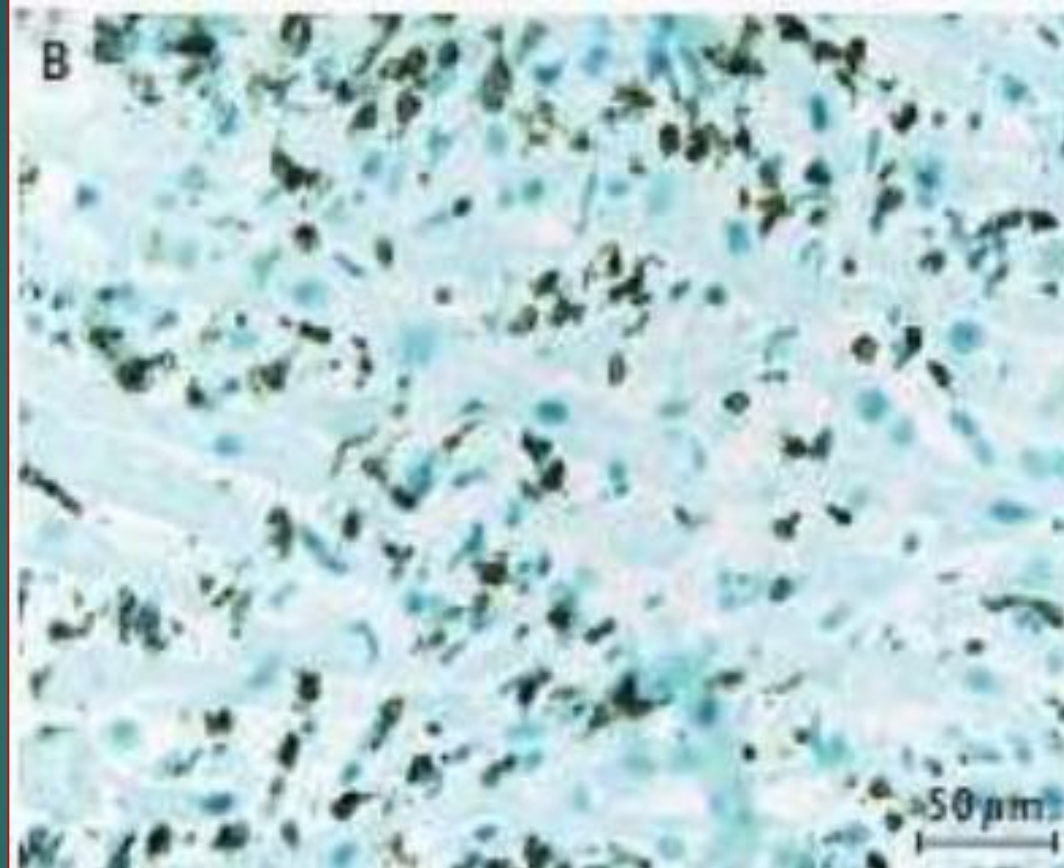
- u Theo WHO/ISFC: viêm cơ tim là tình trạng cơ tim bị viêm, chẩn đoán bằng tế bào học, miễn dịch học và hóa miễn dịch tế bào.
- u Có 3 thể viêm cơ tim (viêm cơ tim phối hợp với rối loạn chức năng tim): tự phát (idiopathic), tự miễn (autoimmune) và nhiễm trùng (infectious)
- u Nhiều tác nhân nhiễm khuẩn gây viêm cơ tim nhưng chủ yếu là viêm cơ tim do virus.

- ❖ Tiêu chuẩn Dallas kinh điển (Classic Dallas Criteria) chẩn đoán bệnh học viêm cơ tim bao gồm các tế bào viêm xuất hiện trên cùng một mẫu cơ tim với bằng chứng của viêm cơ tim hoại tử.
- ❖ Viêm cơ tim gianh giới (bordeline myocarditis) đặc trưng là tế bào viêm xâm nhiễm nhưng không có hiện tượng cơ tim hoại tử.



Tế bào viêm (inflammatory cells) và tế bào cơ tim bị phá hủy

- Tiêu chuẩn Dallas có một số giới hạn khi phân tích, thiếu giá trị tiên lượng và độ nhạy thấp.
- Phân loại bệnh học bổ sung dựa trên nhuộm miễn dịch đặc hiệu tế bào (cell specific immunoperoxidase stains) đối với kháng thể bề mặt (surface antigen); anti-CD3, anti-CD4, anti-CD20, anti-CD68, anti-HLA
- Tiêu chuẩn chẩn đoán trên có độ nhạy cao hơn và có ý nghĩa tiên lượng.



Tế bào lympho trong viêm cơ tim cấp

- Tỷ lệ mắc chính xác viêm cơ tim khó xác định chính xác
- Các thống kê trên người trưởng thành bị đột tử gợi ý tỷ lệ mắc VCT khoảng 8.6%.

Fabre A, Sheppard MN: Heart 92:316, 2006

- Ở bệnh nhân mắc bệnh cơ tim giãn thấy có viêm cơ tim từ 10-40%

Nugent et al, NEJM 348:1639, 2003

Tác nhân gây bệnh

- Virus là nguyên nhân thường gặp nhất
- Phổ virus đã chuyển từ coxsackievirus B sang adenovirus từ cuối những năm 1990
- Enterovirus (1980s) → Adenovirus (1990s) → parvovirus B19 và human herpesvirus 6
- Nhiễm Adenovirus có thể nặng hơn coxsackievirus và có thể tế bào cơ tim chết nhiều hơn mức độ đáp ứng viêm.

- Bowles và CS phân tích mẫu sinh thiết của 624 BN bằng PCA thấy dương tính với virus 38% (239/624)
- 22% dương tính với adenovirus, 13,6% với enterovirus và 1% với parvovirus.

Nguyên nhân viêm cơ tim

- Virus (adenovirus, coxsakievirus, HCV, HIV)
- Vi khuẩn (mycobacterial, streptococcal species, mycoplasma pneumoniae)
- Nấm (aspergillus, candida...)
- Ký sinh trùng
- Toxin (anthracyclines, cocaine...)
- Quá mẫn (sulfonamides, cephalosporins, lợi tiểu, digoxin, thuốc chống trầm cảm 3 vòng)
- Miễn dịch

Nguyên nhân viêm cơ tim

Table 1 Causes of myocarditis

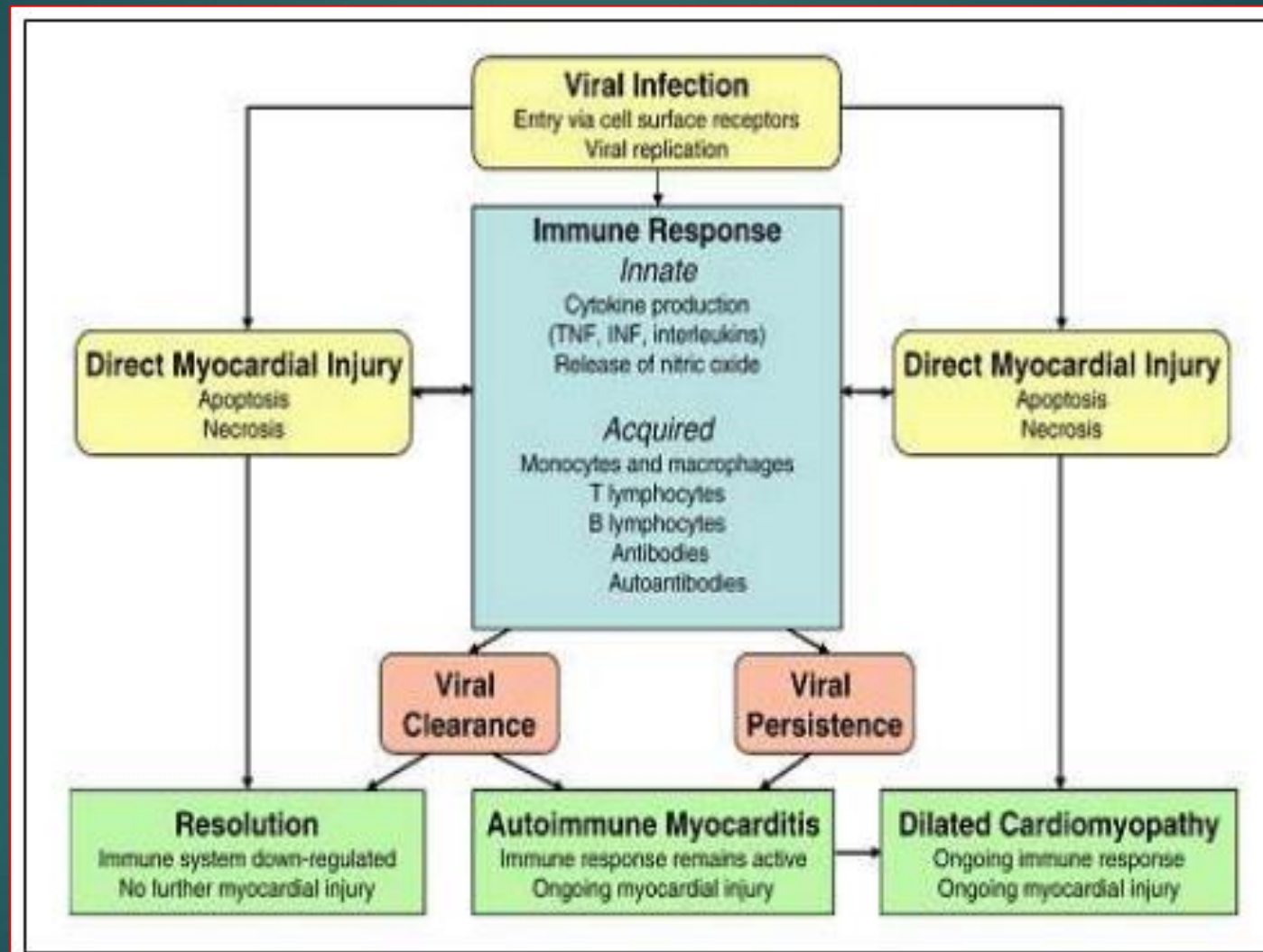
Viruses/disorders	Bacteria/disorders	Cardiotoxins	Hypersensitivity
Adenovirus*	<i>Chlamydia</i>	Ethanol*	Cephalosporins
Coxsackievirus B*	Cholera	Anthracycline drugs*	Clozapine
Cytomegalovirus*	<i>Mycoplasma</i>	Arsenic	Diuretics
Epstein-Barr virus	<i>Neisseria</i>	Carbon monoxide	Insect bites
Hepatitis C virus	<i>Salmonella</i>	Catecholamines	Lithium
Herpes simplex virus	<i>Staphylococcus</i>	Cocaine*	Snake bites
HIV*	<i>Streptococcus</i>	Heavy metals	Sulfonamides
Influenza virus	Tetanus	Copper	Tetanus toxoid
Mumps	Tuberculosis	Mercury	Tetracycline
Parvovirus B19		Lead	
Poliovirus	Spirochetal		Systemic disorders
Rabies	Leptospirosis	Protozoa	Hypereosinophilia
Rubella	Lyme disease	Chagas disease	Kawasaki disease
Varicella zoster virus	Relapsing fever	Leishmaniasis	Sarcoidosis
Yellow fever	Syphilis	Malaria	Wegener granulomatosis

*Frequent cause of myocarditis.

Sinh lý bệnh học viêm cơ tim

- Sinh bệnh học gồm 3 pha:
 - Pha 1: tổn thương cơ tim và hoạt hóa đáp ứng miễn dịch của cơ thể
 - Pha 2: viêm cơ tim cấp (đòi hỏi có đáp ứng miễn dịch)
 - Pha 3: phục hồi hoặc mắc bệnh cơ tim mạn tính

N Engl J Med 2009;360:1526-38



Bệnh cảnh lâm sàng

- Bệnh cảnh lâm sàng đa dạng, có thể không có dấu hiệu trên ECG hoặc ECHO, hoặc cũng có thể biểu hiện bằng suy tim, loạn nhịp hoặc sốc tim.
- Viêm cơ tim điển hình là hay gặp ở người trẻ hoặc người có tuổi
- Viêm cơ tim cấp thường gặp ở người trẻ, ngược lại, thể lâm sàng không điển hình hoặc cực kỳ nặng, đôi khi là có bệnh cơ tim giãn, suy tim lại hay gặp ở người có tuổi.

Thể lâm sàng

- Viêm cơ tim cấp (acute myocarditis)
- Viêm cơ tim tối cấp (fulminant myocarditis)
- Viêm cơ tim tế bào khổng lồ (giant cell myocarditis)
- Viêm cơ tim mạn tính tiến triển (chronic active myocarditis)
- Bệnh cơ tim sau đẻ (peripartum cardiomyopathy)

Triệu chứng lâm sàng

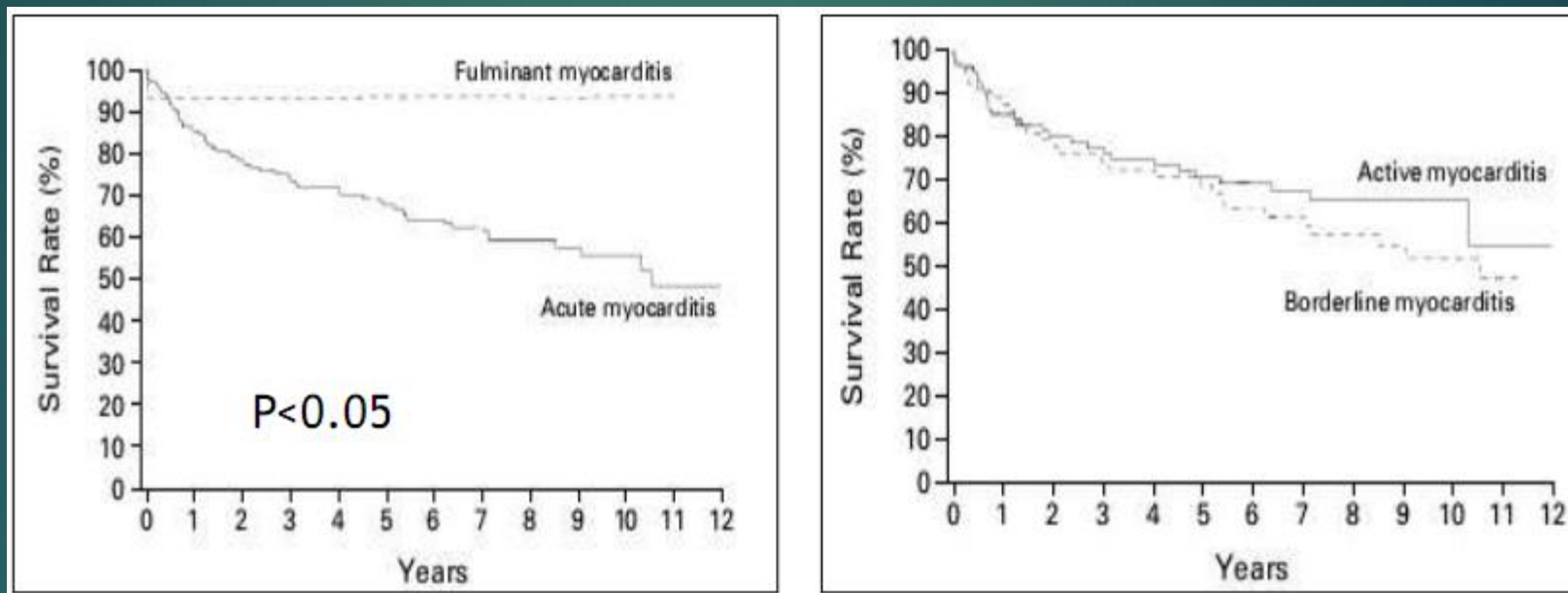
- Triệu chứng nhiễm virus: sốt, lạnh người, đau cơ... có ở 20-80% bệnh nhân (có thể không gặp - không cho phép loại trừ chẩn đoán)
- Viêm cơ tim tối cấp:
 - thường xảy ra đột ngột (sau khoảng 2 tuần nhiễm virus)
 - sốc
 - thường phải có dụng cụ hỗ trợ thất trái cơ học.
 - có thể phục hồi

**LONG-TERM OUTCOME OF FULMINANT MYOCARDITIS AS COMPARED WITH
ACUTE (NONFULMINANT) MYOCARDITIS**

ROBERT E. MCCARTHY III, M.D., JOHN P. BOEHMER, M.D., RALPH H. HRUBAN, M.D., GROVER M. HUTCHINS, M.D.,
EDWARD K. KASPER, M.D., JOSHUA M. HARE, M.D., AND KENNETH L. BAUGHMAN, M.D.

- Trong tổng số 147 bệnh nhân (15 BN tối cấp và 132 BN viêm cơ tim cấp) theo dõi trong 5.6 năm,
- Viêm cơ tim tối cấp là một yếu tố dự đoán độc lập đối với sự sống sót sau khi điều chỉnh theo tuổi, tế bào học và các thông số về huyết động.

Viêm cơ tim tối cấp ở người ghép tim sống sót 93% trong 11 năm



Tỷ lệ sống sót ở người thay tim trong dài hạn không khác biệt có ý nghĩa với mức độ viêm trên sinh thiết.

- Viêm cơ tim tế bào khổng lồ sống sót dưới 6 tháng và cải thiện với điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch.
- Viêm cơ tim tế bào khổng lồ đôi khi đi kèm những rối loạn miễn dịch như u tuyến ức hoặc bệnh Crohn.
- Viêm cơ tim mạn tính tiến triển có thể khởi đầu nặng và gặp ở người có tuổi.
- Viêm cơ tim tế bào ưa kiềm (eosinophilic myocarditis) là dạng viêm cơ tim do phản ứng quá mẫn với thuốc hoặc xảy ra ở những bệnh nhân rối loạn eosin hệ thống (systemic eosinophilic disorders).



Chẩn đoán

Tiêu chuẩn mở rộng chẩn đoán viêm cơ tim

Gợi ý viêm cơ tim	2 đặc tính (categories) dương tính
Tương đồng với viêm cơ tim	3 đặc tính dương tính
Khả năng cao vị viêm cơ tim	Cả 4 đặc tính dương tính

Bất cứ đặc điểm nào trong mỗi đặc tính phù hợp = dương tính cho đặc tính đó

Đặc tính I

- Triệu chứng lâm sàng:
 - Suy tim lâm sàng
 - Sốt
 - Tiền triệu nhiễm virus
 - Mệt mỏi
 - Khó thở khi gắng sức
 - Đau ngực
 - Hồi hộp
 - Xỉu hoặc ngất

Đặc tính II

- Bằng chứng cấu trúc hoặc chức năng tim bị tổn thương trong khi không có dấu hiệu bệnh tim thiếu máu cục bộ:

- Siêu âm tim: buồng tim giãn, phì đại từng vùng
- Men troponin tăng

Và

- Động mạch vành bình thường hoặc
- Không có sự phục hồi thiếu máu do phân bố máu mạch vành trong thì tưới máu trên scintigraphy

Đặc tính III

- Cộng hưởng từ hạt nhân:
 - Tăng tín hiệu T2 cơ tim trong pha phục hồi ngược (inversion recovery sequence)
 - Động thuốc đối quang từ sau tiêm gadolinium-DTPA

Đặc tính IV

- Phân tích giải phẫu bệnh lý cơ tim hoặc phân tử
 - Dấu hiệu bệnh lý tương ứng với tiêu chuẩn Dallas
 - Tìm thấy gen virus trên PCA.

XÉT NGHIỆM

Các yếu tố viêm

- Các marker viêm không đặc hiệu như ESR, CPR và bạch cầu thường tăng trong viêm cơ tim nhưng ít khi dùng để chẩn đoán
- Tăng nồng độ huyết thanh các cytokines $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL}1\beta$ và IL10 báo hiệu tăng nguy cơ tử vong của bệnh nhân viêm cơ tim.

JACC 2004;44:1292-7

Heart 2004;90:464-70

Các tự kháng thể

- Kháng thể kháng myosin phối hợp với rối loạn chức năng tâm thu thất trái và độ giãn tâm trương ở bệnh nhân viêm cơ tim mạn tính.

Lauer B et al, JACC 2000;35:11-18

- Kháng thể kháng receptor β_1 phối hợp với nguy cơ tử vong nhiều hơn hoặc phải thay tim.

Stork S et al, Am Heart J 2006;152:697-704

- Gần 59% bệnh nhân viêm cơ tim trong một nghiên cứu dương tính với kháng thể tim đặc hiệu trên XN immunofluorescence.

Neumann DA et al, JACC 1990;16:839-46

Troponins

- Troponins hiệu quả hơn khi dùng các troponin độ nhạy cao ($> 0.1 \text{ ng/ml}$)
- Troponins tăng dần sau 24h, đạt đỉnh cao trong ngày hoặc cao hơn mức tăng ban đầu có thể giúp ích cho chẩn đoán phân biệt thiếu máu tổn thương cơ tim cấp.

Điện tim

- ECG: nhịp xoang, đoạn ST-T biến đổi không đặc hiệu, ST chênh lên hoặc sóng Q bệnh lý.
- Độ nhạy của ECG với viêm cơ tim thấp (47%).

Am Heart J1992;124:455-67

- QRS rộng và sóng Q phối hợp với tỷ lệ chết do tim và số bệnh nhân phải thay tim tăng.

Nakasima et al, Intern Med 1994;33:659-66

Nakasima et al, Jpn Heart J 1998;39:763-74

Siêu âm tim

- Không có dấu hiệu cơ tim đặc hiệu của viêm cơ tim và thường dùng để loại trừ các nguyên nhân khác gây suy tim.
- Suy chức năng thất phải là yếu tố dự đoán mạnh đối với tử vong và thay tim trong một nghiên cứu gồm 23 bệnh nhân được sinh thiết chẩn đoán viêm cơ tim.

Mendes LA et al, Am Heart J 1994;128:301-7

- Trong thử nghiệm điều trị viêm cơ tim (Myocarditis Treatment Trial), tăng kích thước và thể tích thất trái xuất hiện ở những bệnh nhân viêm cơ tim tiến triển
- Viêm cơ tim tối cấp có thể phân biệt khi buồng thất nhỏ và bề dày thành tim tăng.

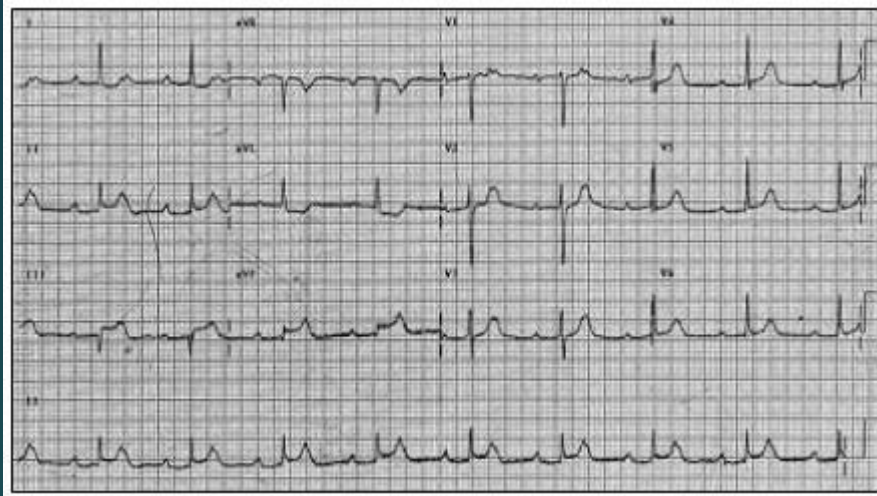
Am Heart J 1999;138:303-8

Felker et al, J Am Coll Cardiol 2000;36:227-32

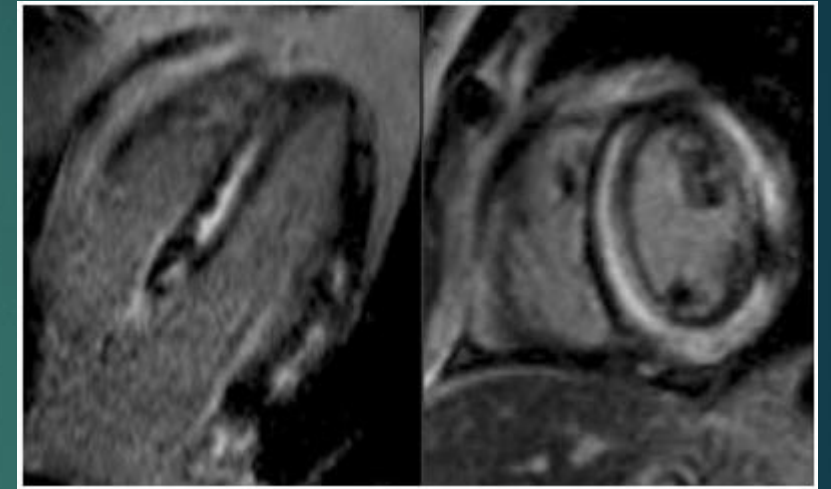
MRI tim

- MRI tim được dùng ngày càng nhiều ở bệnh nhân nghi ngờ viêm cơ tim
- MRI tim có thể đánh giá 3 markers tổn thương trong tế bào và phù khoảng kẽ (T2W), xung huyết và thoát quản (EGE), hoại tử và xơ hóa (LGE)
- Phối hợp trọng lượng hình ảnh T1 và T2 mang lại độ nhạy và độ đặc hiệu tối đa.

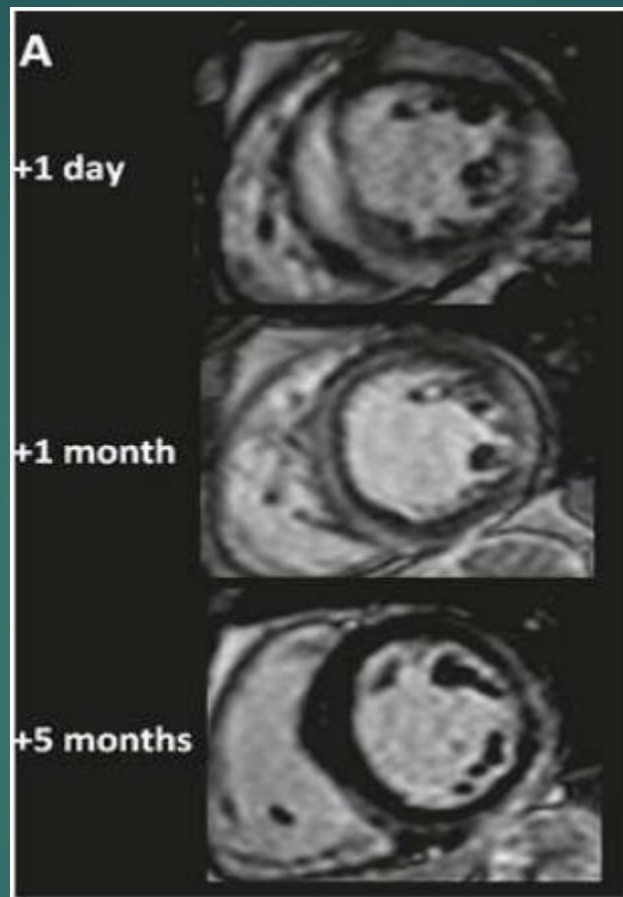
- Một báo cáo đồng thuận gần đây về CMRI trong viêm cơ tim cho thấy nên làm MRI cho những bệnh nhân có triệu chứng nghi ngờ viêm cơ tim.
- 3 tiêu chuẩn hình ảnh để khẳng định chẩn đoán viêm cơ tim (Lake Louise criteria) bằng MRI đã được trình bày.
- Ít nhất có 2 tiêu chuẩn trên CMR để chẩn đoán viêm cơ tim.



ĐTĐ của BN nam 35 tuổi, không có yếu tố nguy cơ tim mạch, nhập viện sau 8h bị đau ngực. BN đã được dùng thuốc tiêu sợi huyết. Troponin T (+) nhưng không thấy rối loạn vận động vùng trên siêu âm tim. Không xác định được động mạch thủ phạm trên chụp ĐMV.



Chậm ngấm thuốc trên MRI tim và vùng dưới nội tâm mạc ngấm thuốc đối quang từ ít, không tương ứng với vùng tưới máu của ĐMV.



Tiến triển theo thời gian và mức độ xơ hóa nặng trong viêm cơ tim cấp.

Circulation

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



Cardiovascular Magnetic Resonance Assessment of Human Myocarditis : A Comparison to Histology and Molecular Pathology

Heiko Mahrholdt, Christine Goedecke, Anja Wagner, Gabriel Meinhardt, Anastasios Athanasiadis, Holger Vogelsberg, Peter Fritz, Karin Klingel, Reinhard Kandolf and Udo Sechtem

Circulation. 2004;109:1250-1258; originally published online March 1, 2004;

doi: 10.1161/01.CIR.0000118493.13323.81

Circulation is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

Copyright © 2004 American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539

MRI tim...

- Contrast MRI tim có thể được sử dụng để hướng dẫn sinh thiết nội mạc cơ tim.
- Trong một nghiên cứu của Mahrholdt và cộng sự, đánh giá giải phẫu bệnh lý của mảnh sinh thiết dưới hướng dẫn của MRI cho thấy có viêm cơ tim 19 BN/21 BN.
- Ngược lại, sinh thiết không hướng dẫn của MRI chỉ phát hiện được 1/11 BN.
- Một điều đáng lưu ý là MRI tim phát hiện thấy tổn thương viêm hầu như ở thành bên chứ không phải ở vách liên thất

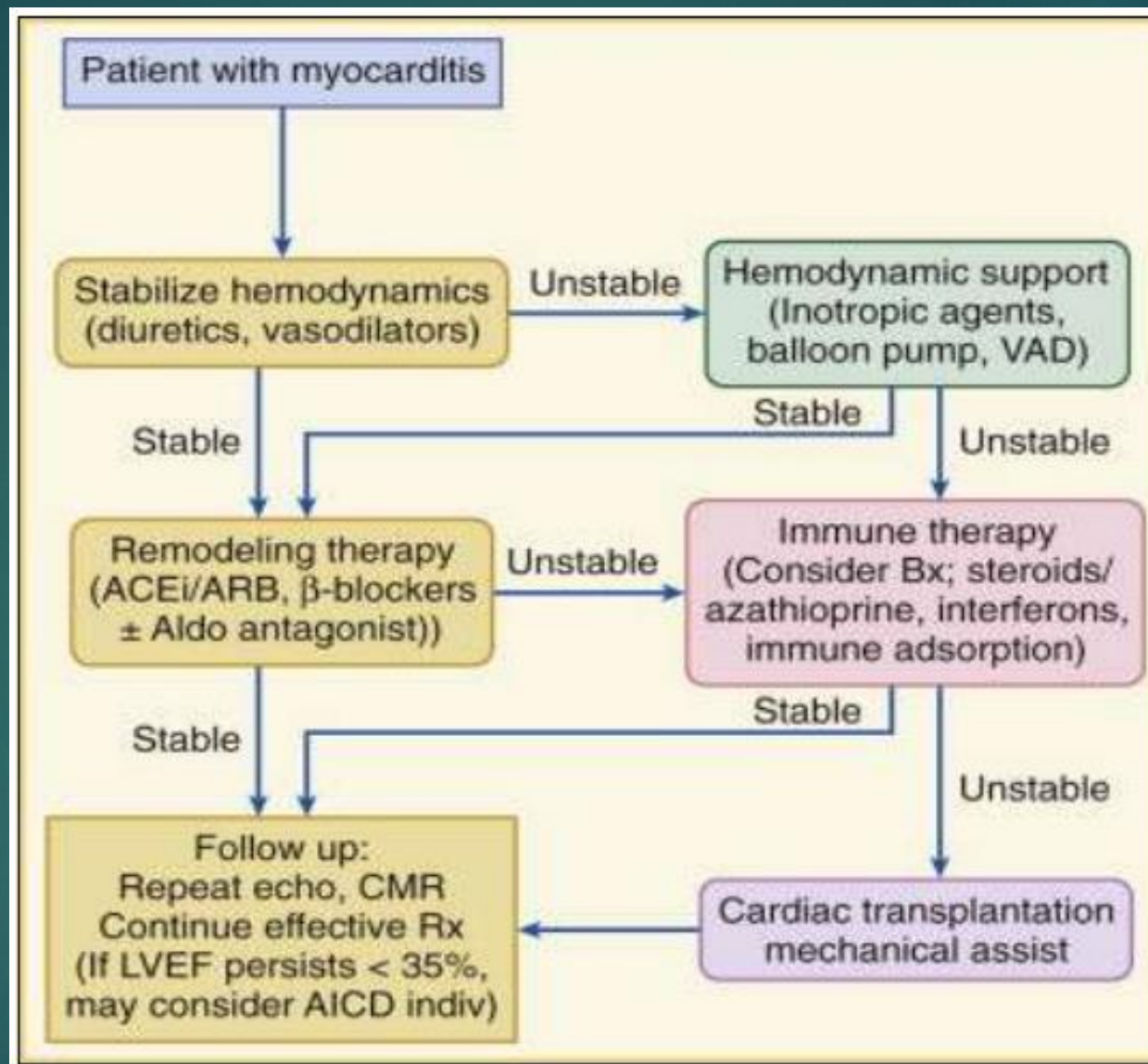
Sinh thiết nội mạc cơ tim

- Mặc dù độ nhạy trong phát hiện viêm cơ tim nhưng tiêu chuẩn Dallas vẫn là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán.
- Chow và McManus chỉ ra rằng với chỉ một mẫu EMB, chẩn đoán tế bào học của viêm cơ tim (VCT) chỉ đúng 25% bệnh nhân.
- Tiêu chuẩn Dallas có thể phát hiện được 2/3 bệnh nhân viêm cơ tim.
- Gần đây khuyến cáo của ACC/ESC mô tả 2 bệnh cảnh lâm sàng mà trong đó khuyến cáo mức độ I là sinh thiết nội mạc cơ tim.
- Thể lâm sàng 1 là viêm cơ tim tối cấp, vd, triệu chứng suy tim mới xuất hiện không giải thích được <2 tuần, buồng tim trái bình thường hoặc giãn và suy sụp huyết động.

- Bệnh cảnh lâm sàng thứ 2 mô tả viêm cơ tim tế bào khổng lồ (giant cell myocarditis), triệu chứng suy tim mới xuất hiện từ 2 tuần – 3 tháng kết hợp với buồng tim trái giãn, rối loạn nhịp thất mới bloc nhĩ thất độ cao, hoặc suy tim đáp ứng với điều trị trong 1-2 tuần.

Cách thức chẩn đoán	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)
ECG thay đổi (bloc N-T, sóng Q, ST thay đổi)	47	?
Troponin (>0.1 ng/mL)	34-53	89-94
CK-MB	6	?
Kháng thể kháng virus hoặc myosin	25-32	40
Xạ hình Indium 111 antimyosin	85-91	34-53
Siêu âm tim (chức năng thất trái)	69	?
MRI tim	86	95
Sinh thiết cơ tim (tiêu chuẩn Dallas)	35-50	78-89
Sinh thiết cơ tim (gen virus bằng PCR)	38-65	80-100

Điều trị



Điều trị ban đầu cho bệnh nhân viêm cơ tim

Điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch



111 bệnh nhân viêm cơ tim có LVEF < 45% được phân thành 2 nhóm điều trị thường quy và điều trị phối hợp 24 tuần bằng thuốc ức chế miễn dịch

Abstract *Background.* Myocarditis is a serious disorder, and treatment options are limited. This trial was designed to determine whether immunosuppressive therapy improves left ventricular function in patients with myocarditis.

Methods. We randomly assigned 111 patients with a histopathological diagnosis of myocarditis and a left ventricular ejection fraction of less than 0.45 to receive conventional therapy alone or combined with a 24-week regimen of immunosuppressive therapy. Immunosuppressive therapy consisted of prednisone with either cyclosporine or azathioprine. The primary outcome measure was a change in the left ventricular ejection fraction at 28 weeks.

Results. In the group as a whole, the mean ($\pm$ SE) left ventricular ejection fraction improved from 0.25 ± 0.01 at base line to 0.34 ± 0.02 at 28 weeks ($P < 0.001$). The mean change in the left ventricular ejection fraction at 28 weeks did not differ significantly between the group of pa-

tients who received immunosuppressive therapy (a gain of 0.10; 95 percent confidence interval, 0.07 to 0.12) and the control group (a gain of 0.07; 95 percent confidence interval, 0.03 to 0.12). A higher left ventricular ejection fraction at base line, less intensive conventional drug therapy at base line, and a shorter duration of disease, but not the treatment assignment, were positive independent predictors of the left ventricular ejection fraction at week 28. There was no significant difference in survival between the two groups ($P = 0.96$). The mortality rate for the entire group was 20 percent at 1 year and 56 percent at 4.3 years. Features suggesting an effective inflammatory response were associated with less severe initial disease.

Conclusions. Our results do not support routine treatment of myocarditis with immunosuppressive drugs. Ventricular function improved regardless of whether patients received immunosuppressive therapy, but long-term mortality was high. (N Engl J Med 1995;333:269-75.)

IDIOPATHIC GIANT-CELL MYOCARDITIS — NATURAL HISTORY AND TREATMENT

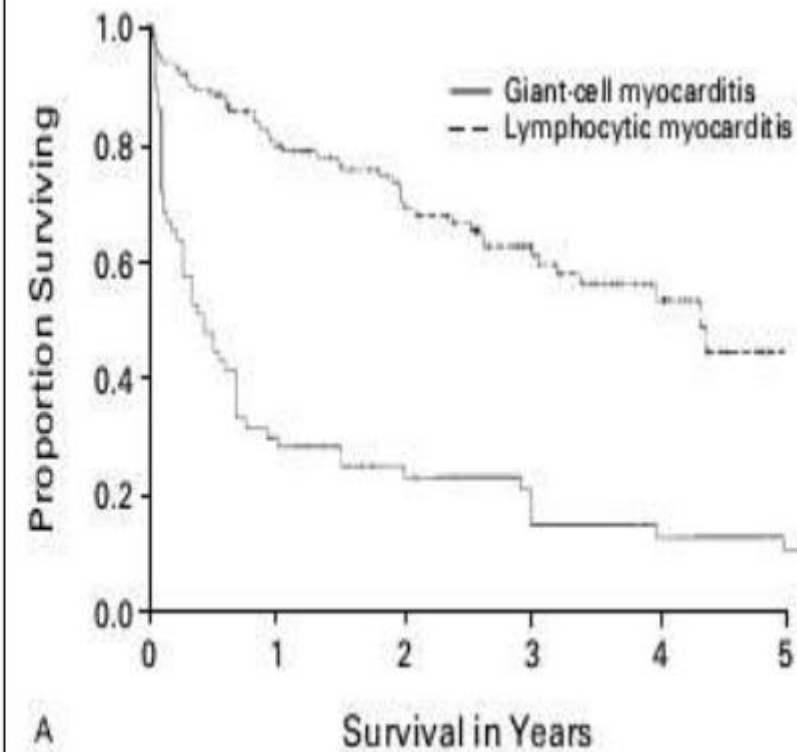
LESLIE T. COOPER, JR., M.D., GERALD J. BERRY, M.D., AND RALPH SHABETAI, M.D.,
FOR THE MULTICENTER GIANT CELL MYOCARDITIS STUDY GROUP INVESTIGATORS*

ABSTRACT

Background Idiopathic giant-cell myocarditis is a rare and frequently fatal disorder. We used a multicenter data base to define the natural history of giant-cell myocarditis and the effect of treatment.

Methods We identified 63 patients with idiopathic giant-cell myocarditis through journal announcements and direct mailings to cardiovascular centers worldwide.

Results The patients consisted of 33 men and 30 women with an average age of 42.6 years; 88 percent were white, 5 percent were black, 5 percent were Southeast Asian or Indian, and 2 percent were Middle Eastern. Most presented with congestive heart failure (47 patients, or 75 percent), ventricular arrhythmia (9 patients, or 14 percent), or heart block (3 patients, or 5 percent), although in some cases the initial symptoms resembled those of acute myocardial infarction (4 patients). Nineteen percent had associated autoimmune disorders. The rate of survival was worse than among 111 patients with lymphocytic myocarditis in the Myocarditis Treatment Trial ($P < 0.001$); among our patients, the rate of death or cardiac transplantation was 89 percent, and median



survival was only 5.5 months from the onset of symptoms. The 22 patients treated with corticosteroids and cyclosporine, azathioprine, or both therapies survived for an average of 12.3 months, as compared with an average of 3.0 months for the 30 patients who received no immunosuppressive therapy ($P=0.001$). Of the 34 patients who underwent heart transplantation, 9 (26 percent) had a giant-cell infiltrate in the transplanted heart and 1 died of recurrent giant-cell myocarditis.

Conclusions Giant-cell myocarditis is a disease of relatively young, predominantly healthy adults. Patients usually die of heart failure and ventricular arrhythmia unless cardiac transplantation is performed. Despite the possibility of fatal disease recurrence, transplantation is the treatment of choice for most patients. (N Engl J Med 1997;336:1860-6.)

©1997, Massachusetts Medical Society.

- Những nghiên cứu này gợi ý rằng thuốc ức chế miễn dịch không có lợi ích trong phác đồ điều trị thường quy viêm cơ tim lympho bào cấp (acute lymphocytic myocarditis).
- Nhưng ở bệnh nhân ghép tim bị viêm cơ tim tế bào khổng lồ, kết hợp cyclosporine và corticosteroids có thể kéo dài cuộc sống người bệnh.
- HFSA 2010 không khuyến cáo điều trị bệnh nhân viêm cơ tim bằng thuốc ức chế miễn dịch (mức độ bằng chứng A)

Truyền globulin miễn dịch



Controlled Trial of Intravenous Immune Globulin in Recent-Onset Dilated Cardiomyopathy

Dennis M. McNamara, Richard Holubkov, Randall C. Starling, G. William Dec, Evan Loh, Guillermo Torre-Amione, Alan Gass, Karen Janosko, Tammy Tokarczyk, Paul Kessler, Douglas L. Mann and Arthur M. Feldman

Circulation. 2001;103:2254-2259

doi: 10.1161/01.CIR.103.18.2254

Circulation is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

Copyright © 2001 American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539

Controlled Trial of Intravenous Immune Globulin in Recent-Onset Dilated Cardiomyopathy

Dennis M. McNamara, MD; Richard Holubkov, PhD; Randall C. Starling, MD; G. William Dec, MD;
Evan Loh, MD; Guillermo Torre-Amione, MD; Alan Gass, MD; Karen Janosko, RN, MSN;
Tammy Tokarczyk, RN, BSN; Paul Kessler, MD; Douglas L. Mann, MD; Arthur M. Feldman, MD, PhD;
for the Intervention in Myocarditis and Acute Cardiomyopathy (IMAC) Investigators

Background—This prospective placebo-controlled trial was designed to determine whether intravenous immune globulin (IVIG) improves left ventricular ejection fraction (LVEF) in adults with recent onset of idiopathic dilated cardiomyopathy or myocarditis.

Methods and Results—Sixty-two patients (37 men, 25 women; mean age $\pm$ SD 43.0 ± 12.3 years) with recent onset (≤ 6 months of symptoms) of dilated cardiomyopathy and LVEF ≤ 0.40 were randomized to 2 g/kg IVIG or placebo. All underwent an endomyocardial biopsy before randomization, which revealed cellular inflammation in 16%. The primary outcome was change in LVEF at 6 and 12 months after randomization. Overall, LVEF improved from 0.25 ± 0.08 to 0.41 ± 0.17 at 6 months ($P < 0.001$) and 0.42 ± 0.14 ($P < 0.001$ versus baseline) at 12 months. The increase was virtually identical in patients receiving IVIG and those given placebo (6 months: IVIG 0.14 ± 0.12 , placebo 0.14 ± 0.14 ; 12 months: IVIG 0.16 ± 0.12 , placebo 0.15 ± 0.16). Overall, 31 (56%) of 55 patients at 1 year had an increase in LVEF ≥ 0.10 from study entry, and 20 (36%) of 56 normalized their ejection fraction (≥ 0.50). The transplant-free survival rate was 92% at 1 year and 88% at 2 years.

Conclusions—These results suggest that for patients with recent-onset dilated cardiomyopathy, IVIG does not augment the improvement in LVEF. However, in this overall cohort, LVEF improved significantly during follow-up, and the short-term prognosis remains favorable. (*Circulation*. 2001;103:2254-2259.)

Tuy nhiên, không khuyến cáo dùng globulin miễn dịch thường quy cho những bệnh nhân trưởng thành bị viêm cơ tim cấp.

McNamara DM et al. *Circulation* 2001;103:2254-9 (IMAC II trial)

Circulation

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



American
Heart
Association®

Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population.

N A Drucker, S D Colan, A B Lewis, A S Beiser, D L Wessel, M Takahashi, A L Baker, A R Perez-Atayde and J W Newburger

Circulation. 1994;89:252-257

doi: 10.1161/01.CIR.89.1.252

Circulation is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

Copyright © 1994 American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539

Drucker NA et al. *Circulation* 1994;89:252-7

Background Myocardial damage in myocarditis is mediated, in part, by immunological mechanisms. High-dose intravenous γ -globulin (IVIG) is an immunomodulatory agent that is beneficial in myocarditis secondary to Kawasaki disease, as well as in murine myocarditis. Since 1990, the routine management of presumed acute myocarditis at Children's Hospital, Boston, and Children's Hospital, Los Angeles, has included administration of high-dose IVIG.

Methods and Results We treated 21 consecutive children presenting with presumed acute myocarditis with IVIG, 2 g/kg, over 24 hours, in addition to anticongestive therapies. A comparison group comprised 25 recent historical control patients meeting identical eligibility criteria but not receiving IVIG therapy. Left ventricular function was assessed during five time intervals: 0 to 7 days, 1 to 3 weeks, 3 weeks to 3 months, 3 to 6 months, and 6 to 12 months. At presentation, the IVIG and non-IVIG groups had comparable left ventricular enlargement and poor fractional shortening. Compared

with the non-IVIG group, those treated with IVIG had a smaller mean adjusted left ventricular end-diastolic dimension and higher fractional shortening in the periods from 3 to 6 months ($P=.008$ and $P=.033$, respectively) and 6 to 12 months ($P=.072$ and $P=.029$, respectively). When adjusting for age, biopsy status, intravenous inotropic agents, and angiotensin-converting enzyme inhibitors, patients treated with IVIG were more likely to achieve normal left ventricular function during the first year after presentation ($P=.03$). By 1 year after presentation, the probability of survival tended to be higher among IVIG-treated patients (.84 versus .60, $P=.069$). We observed no adverse effects of IVIG administration.

Conclusions These data suggest that use of high-dose IVIG for treatment of acute myocarditis is associated with improved recovery of left ventricular function and with a tendency to better survival during the first year after presentation. (*Circulation*. 1994;89:252-257.)

Key Words • cardiomyopathy • myocardium • γ -globulin

- Vì vậy, IVIG có thể có ích với trẻ em bị viêm cơ tim.

Drucker NA et al.Circulation 1994;89:252-7

Điều trị bằng Interferon

Circulation

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



**American
Heart
Association®**

Interferon- β Treatment Eliminates Cardiotropic Viruses and Improves Left Ventricular Function in Patients With Myocardial Persistence of Viral Genomes and Left Ventricular Dysfunction

Uwe Kühl, Matthias Pauschinger, Peter Lothar Schwimbeck, Bettina Seeberg, Conny Lober, Michel Noutsias, Wolfgang Poller and Heinz-Peter Schultheiss

Circulation. 2003;107:2793-2798; originally published online May 27, 2003;
doi: 10.1161/01.CIR.0000072766.67150.51

Circulation is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

Copyright © 2003 American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539

Background—Viral infections are important causes of myocarditis and may induce cardiac dysfunction and finally lead to dilated cardiomyopathy. We investigated whether interferon (IFN)- β therapy is safe and may achieve virus clearance and prevent deterioration of left ventricular (LV) function in patients with myocardial virus persistence.

Methods and Results—In this phase II study, 22 consecutive patients with persistence of LV dysfunction (history of symptoms, 44 ± 27 months) and polymerase chain reaction–proven enteroviral or adenoviral genomes were treated with 18×10^6 IU/week IFN- β (Beneferon) subcutaneously for 24 weeks. Histological and immunohistological analysis of endomyocardial biopsies was used to characterize myocardial inflammation. LV diameters and ejection fraction were assessed by echocardiography and angiography, respectively. During the treatment period, IFN- β was well tolerated by all patients. No patient deteriorated. Clearance of viral genomes was observed in 22 of 22 of patients after antiviral therapy. Virus clearance was paralleled by a significant decrease of LV end diastolic and end systolic diameters, decreasing from 59.7 ± 11.1 to 56.5 ± 10.0 mm ($P < 0.001$) and 43.2 ± 13.6 to 39.4 ± 12.1 mm ($P < 0.001$), respectively. LV ejection fraction increased from $44.6 \pm 15.5\%$ to $53.1 \pm 16.8\%$ ($P < 0.001$).

Conclusions—A 6 months, IFN- β treatment was safe in patients with myocardial enteroviral or adenoviral persistence and LV dysfunction and resulted in elimination of viral genomes (22 of 22 patients) and improved LV function (15 of 22 patients). (*Circulation*. 2003;107:2793-2798.)

- Các phương pháp tiếp cận khác để thay đổi hoạt hóa miễn dịch như điều hòa miễn dịch (immunomodulation), hấp thụ miễn dịch (immunoadsorption) đang được nghiên cứu

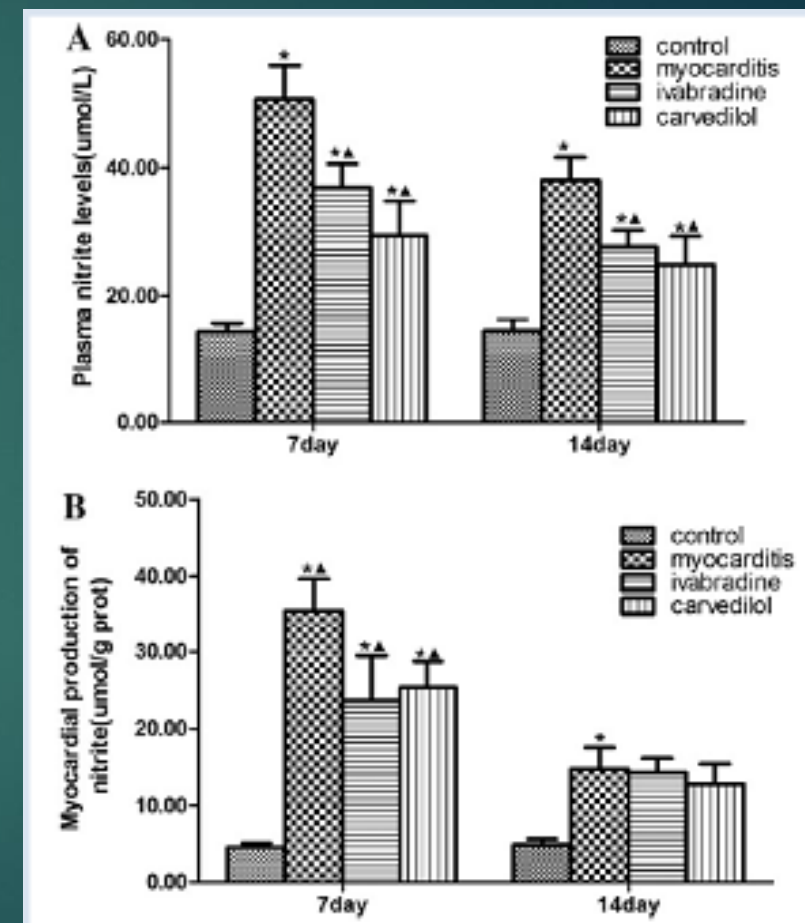


Cập nhật 2017



Điều trị chuẩn quy ước

- ▮ Thuốc ức chế men chuyển (ACEI)/thuốc ức chế thụ thể AT1 (ARB)
- ▮ Thuốc chẹn bê ta giao cảm
- ▮ Thuốc ức chế thụ thể aldosteron (MRA) (EF <35%)
- ▮ Thuốc lợi tiểu
- ▮ Ivabradine (tần số tim >74 ck/ph)



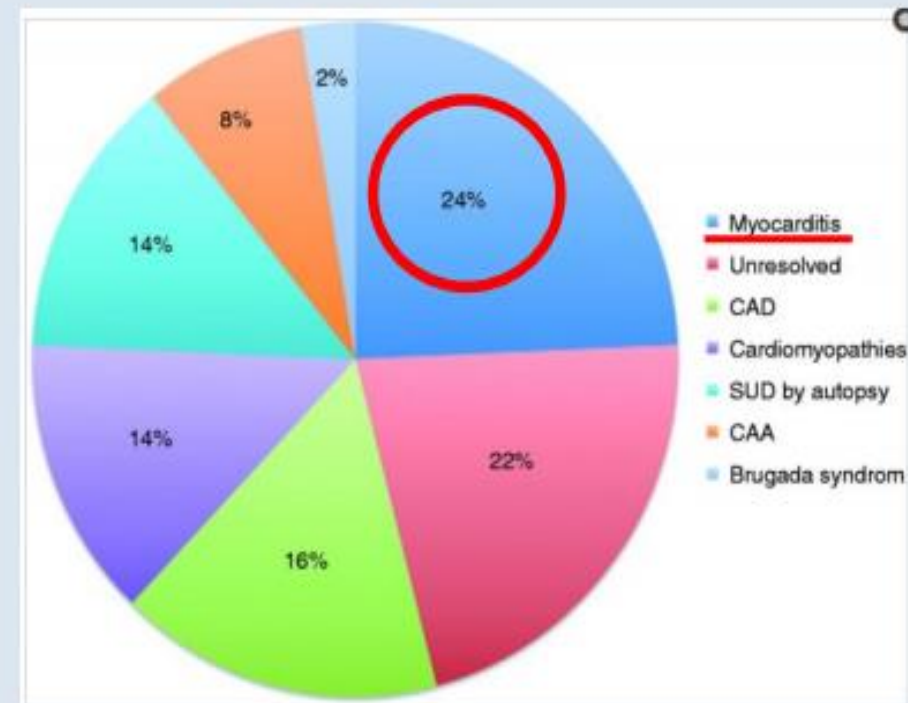
Điều trị quy ước

1. ACEI/ARB
2. Beta Blocker
3. MRA (EF <35%)
4. Diuretics
5. Ivabradine (HF > 74 bpm)
6. No Sport

Recommendation

20. Physical activity should be restricted during the acute phase of myocarditis and for at least 6 months in athletes and non-athletes. This recommendation is based upon expert opinion of this Task Force.

German register of sport-related sudden deaths



Điều trị quy ước

1. ACEI/ARB
2. Beta Blocker
3. MRA (EF <35%)
4. Diuretics
5. Ivabradine (HF > 74 bpm)
6. No Sport (for 6 months)
7. Devices

Chronic phase: GL



Management of ventricular arrhythmias in inflammatory heart disease

A wearable defibrillator should be considered for bridging until full recovery or ICD implantation in patients after inflammatory heart diseases with residual severe LV dysfunction and/or ventricular electrical instability.

IIa

C

Management of ventricular arrhythmias in inflammatory heart disease

Anti-arrhythmic therapy should be considered in patients with symptomatic non-sustained or sustained VT during the acute phase of myocarditis.

IIa

C

The implant of an ICD or pacemaker in patients with inflammatory heart diseases should be considered after resolution of the acute episode.

IIa

C

In patients with haemodynamically compromising sustained VT occurring after the resolution of acute episodes, an ICD implantation should be considered if the patient is expected to survive >1 year with good functional status.

IIa

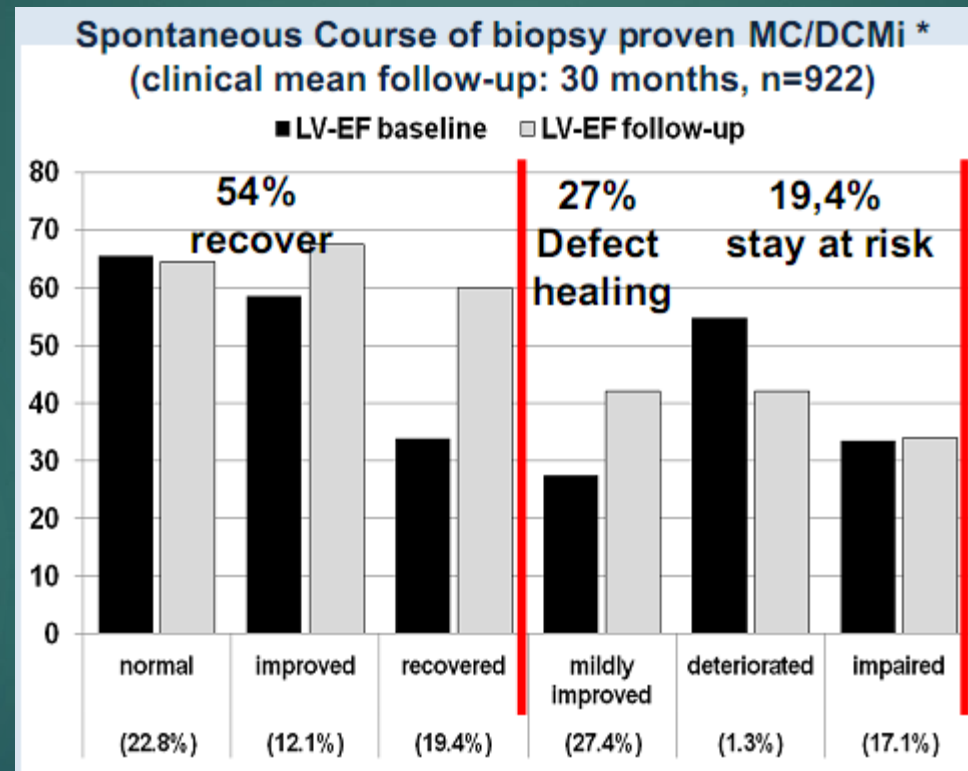
C

recovery or ICD implantation in patients after inflammatory heart diseases with residual severe LV dysfunction and/or ventricular electrical instability.

IIa

C

Mặc dù điều trị suy tim chuẩn, 45% BN MC/DCMi vẫn không phục hồi

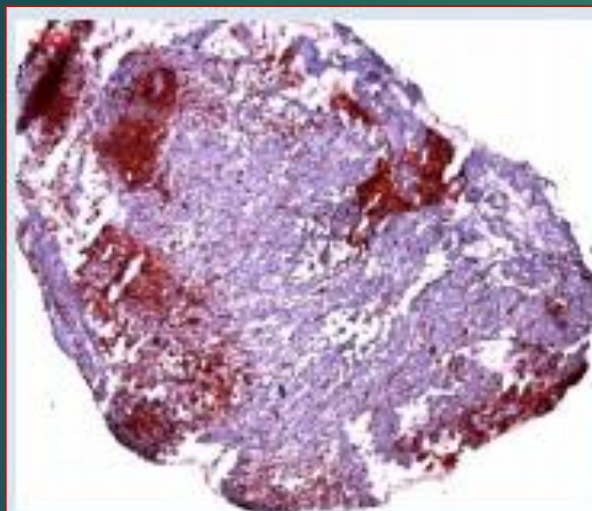


Xác định điều trị thất bại

- Tỷ lệ phục hồi lâm sàng phụ thuộc vào:
 1. Độ lớn của vùng cơ tim tổn thương
 2. Kiểu và giai đoạn đáp ứng viêm
 3. Sự tồn lưu và loại virus

Mức độ tổn thương ban đầu và kiểu đáp ứng viêm

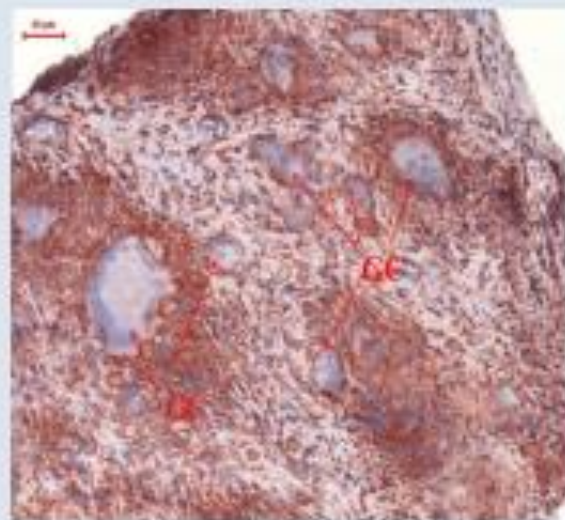
Viêm cơ tim tối cấp



(EF: 32%)

Tiên lượng dè dặt

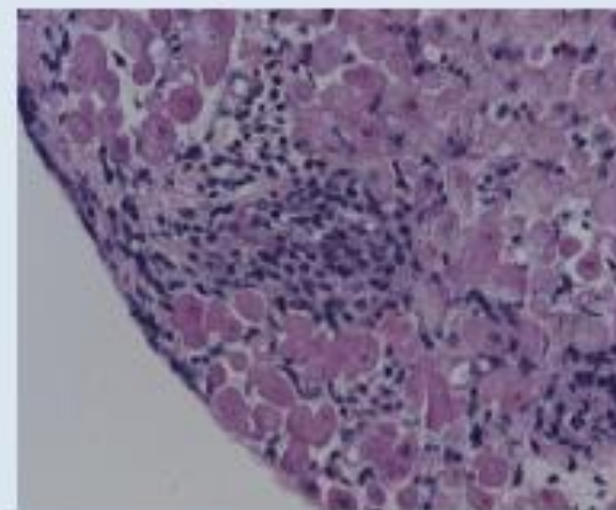
Viêm cơ tim tế bào lớn



(EF: 32%)

Tiên lượng xấu

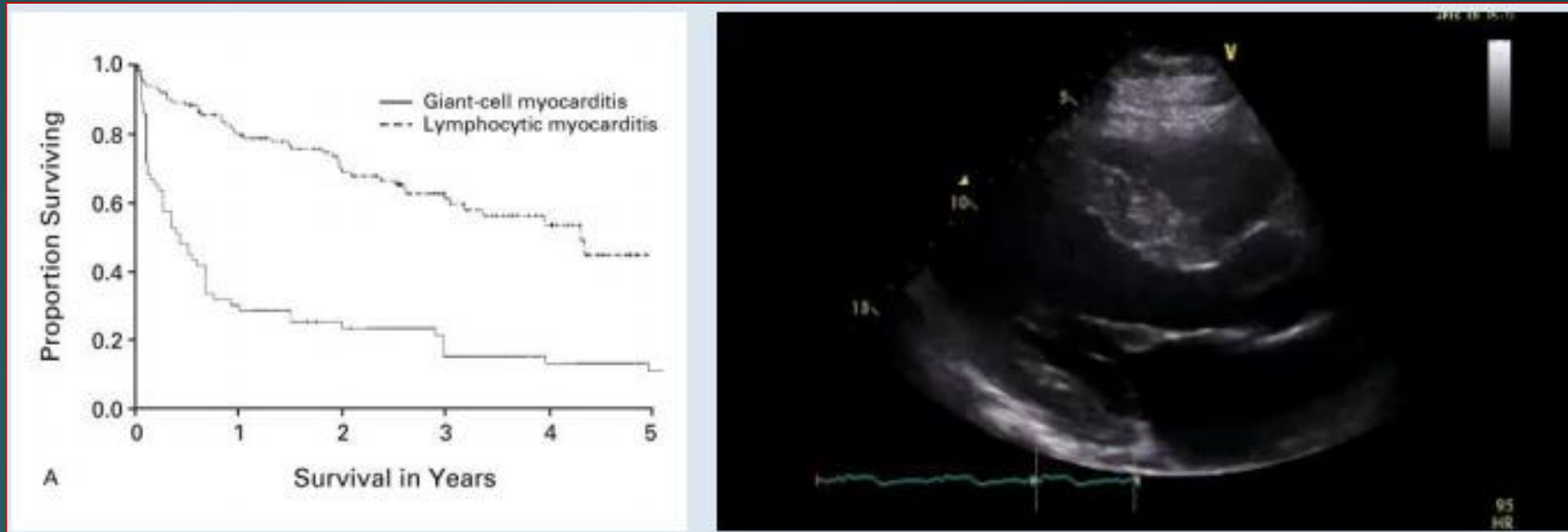
Viêm cơ tim tế bào ưa axit



(EF: 30%,)

Tiên lượng xấu

Đường cong sống sót Kaplan–Meier của bệnh nhân viêm cơ tim tế bào khổng lồ



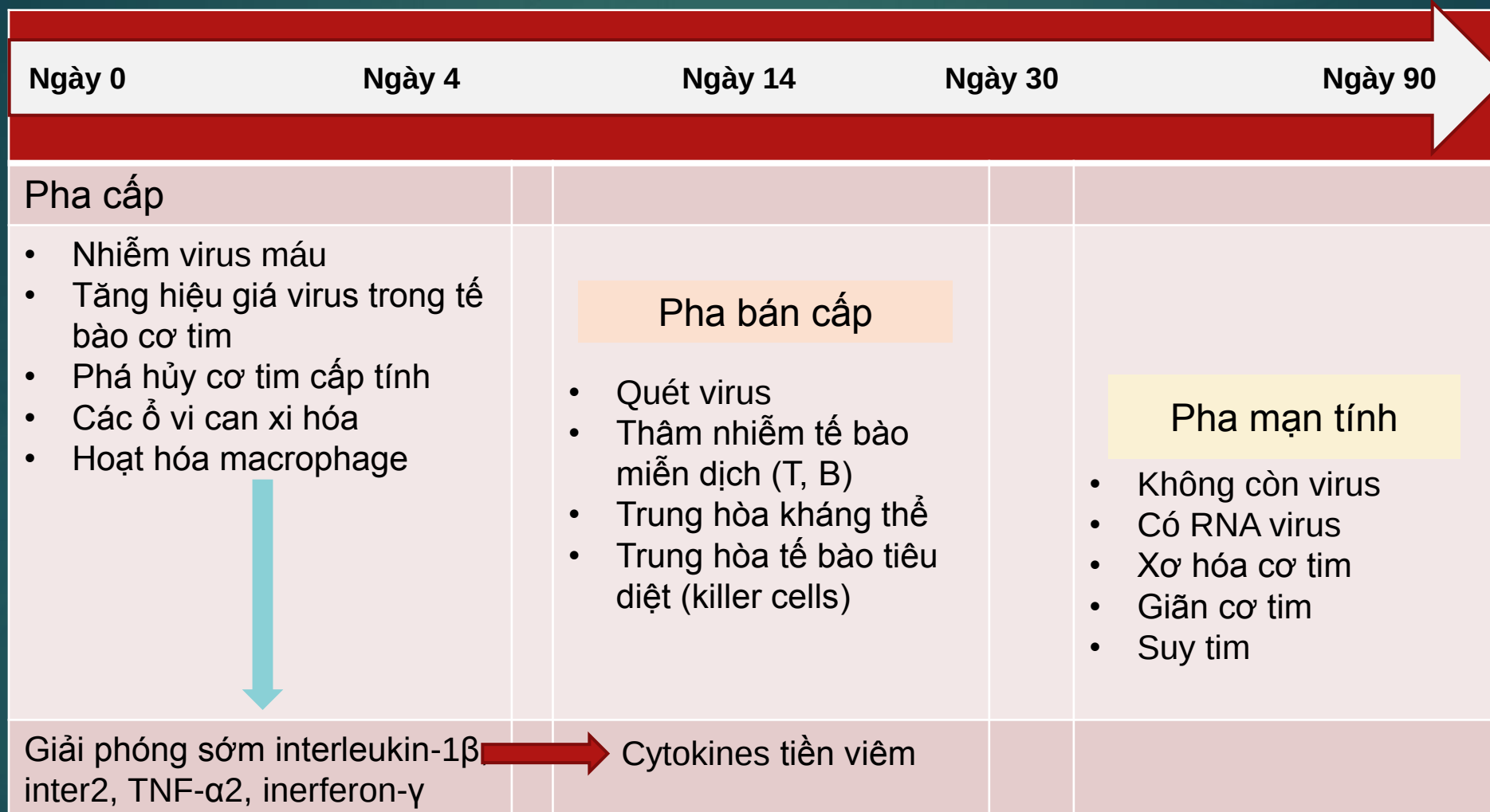
Cooper LT Jr et al. N Engl J Med 1997

Các phương án có thể lựa chọn điều trị viêm cơ tim tế bào khổng lồ

- Viêm cơ tim tế bào khổng lồ
 - Antithymoglobulin
 - 275 mg/500 mL NaCl 0.9% TM 12h/24h
 - 1-5 ngày
 - Theo dõi monitor
 - Cyclosporine
 - Liều khởi đầu 200mg/24h (100mg/12h)
 - Mức mục tiêu: 100-120 μ g/mL
 - Thời gian: 1 năm
 - MethylPrednisolone
 - Liều khởi đầu: 1mg/kg
 - Sau 4 tuần: giảm 10mg, sau đó giảm 10mg mỗi 2 tuần, duy trì 5-10 mg/ngày
 - Thời gian: 1 năm

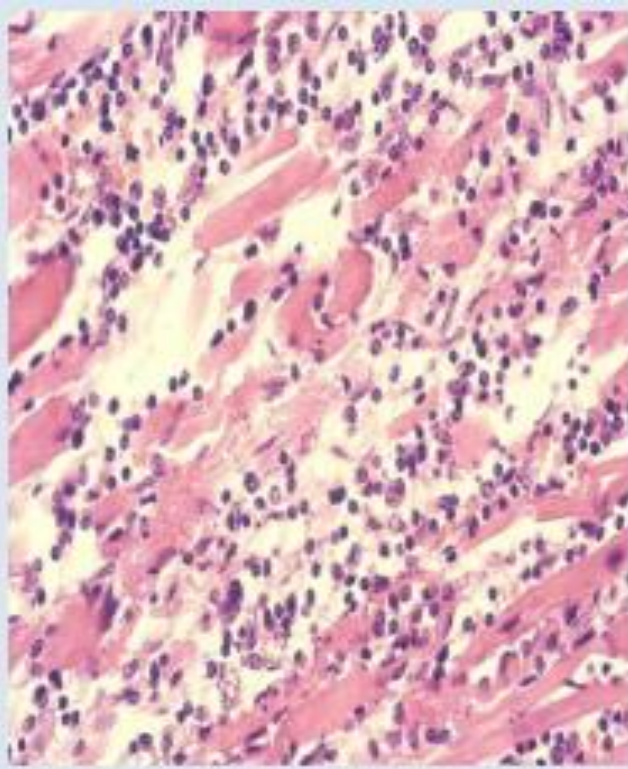
Tschöpe Cardiology Caforio et al, Eur Heart J 2013
Dominguez F , Tschöpe et al, Rev. Esp Cardiol 2016

Các giai đoạn của viêm cơ tim

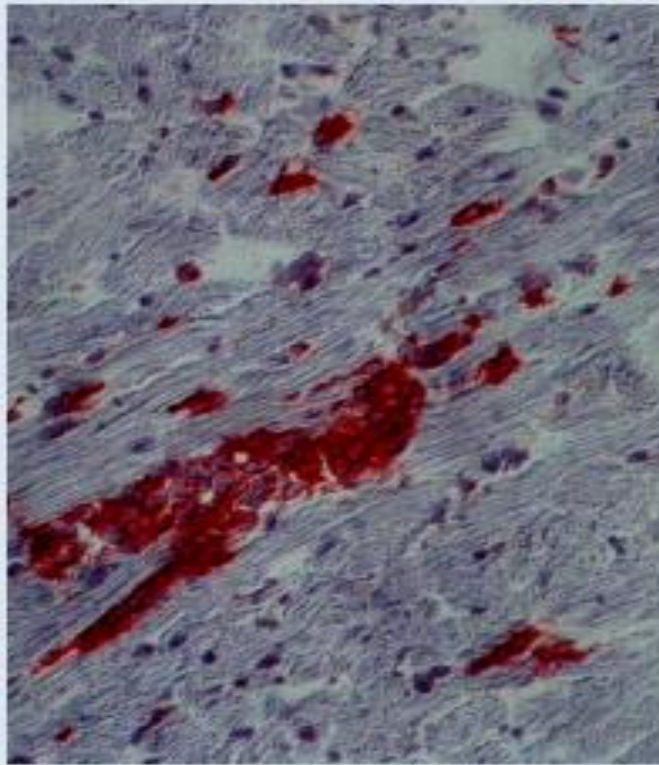


Sự tồn lưu và loại virus - Yêu cầu đối với một chiến lược điều trị cụ thể cho viêm cơ tim là một chẩn đoán toàn diện là sinh thiết nội mạc cơ tim

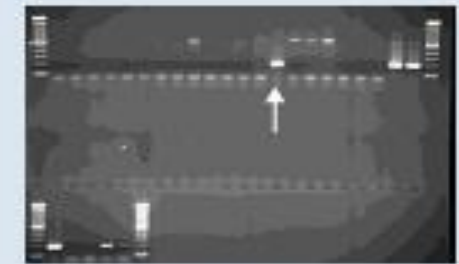
Tế bào học



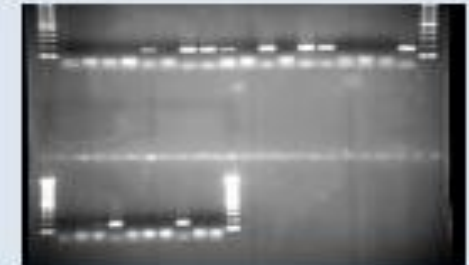
Miễn dịch tế bào



Sinh học phân tử

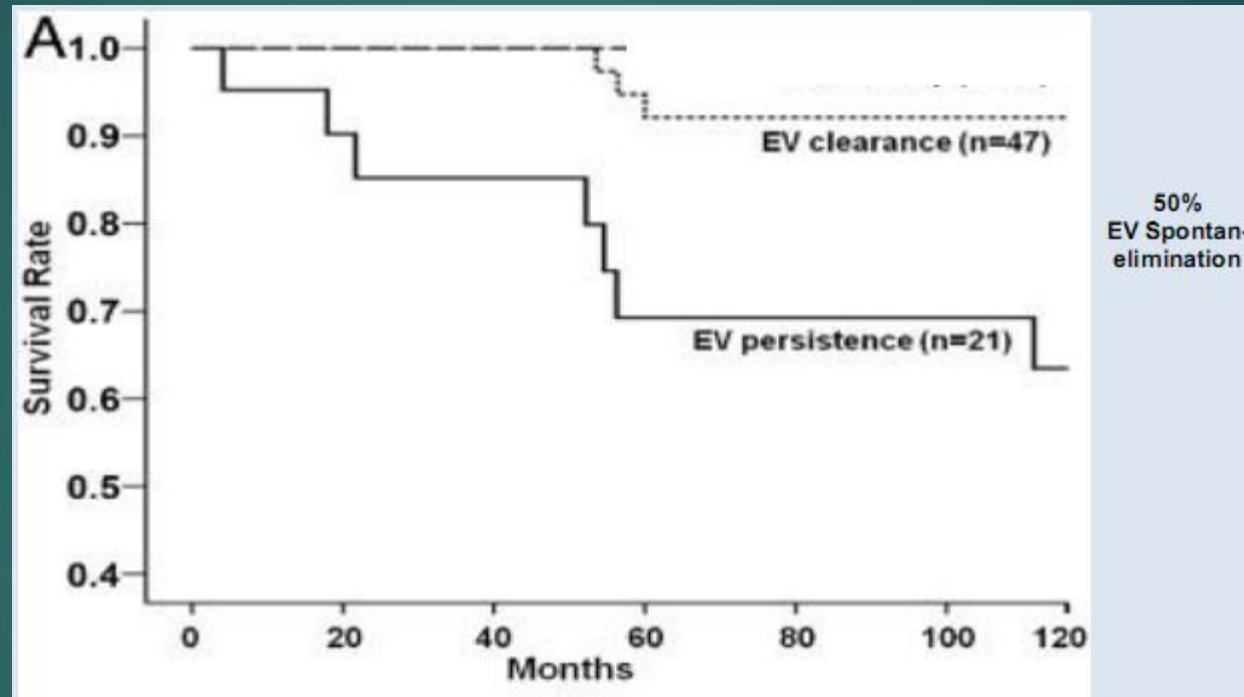


Coxsackie

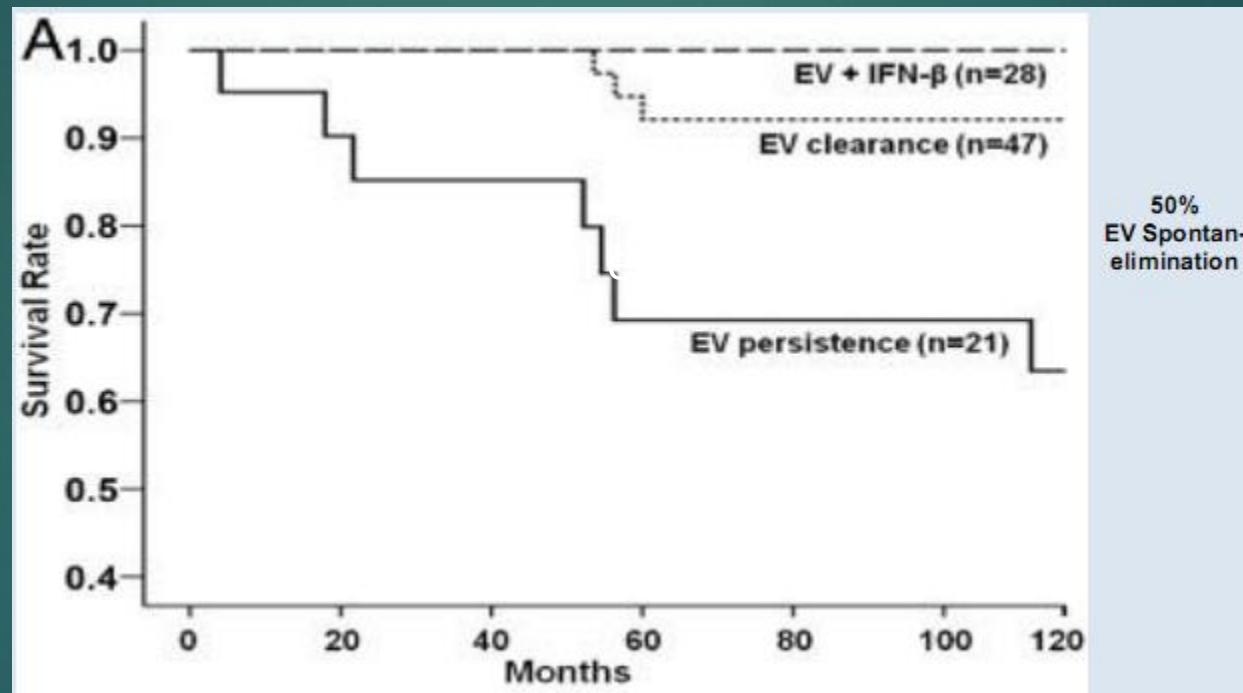


Parvovirus
B19

Tiên lượng của viêm cơ tim do Coxsacki virus và có virus tồn lưu



Tiên lượng của viêm cơ tim do Coxsacki virus và có virus tồn lưu



Kühl et al JACC, 2012

β-Interferon trong bệnh cơ tim do viêm cơ tim virus mạn tính - RCT Phase II – BICC Study

Response variable	Adeno/enterovirus (stratum 1, <i>n</i> = 15)		Parvovirus (stratum 2, <i>n</i> = 128)		Differences between strata	
	Placebo (<i>n</i> = 6)	IFN-β-1b (<i>n</i> = 9)	Placebo (<i>n</i> = 42)	IFN-β-1b (<i>n</i> = 86)	<i>p</i> (two- sided)	<i>p</i> treatment effect (interaction test)
Overall response (virus elimination/reduction, primary)	1 (16.7 %)	4 (44.4 %)	8 (19.0 %)	29 (33.7 %)	0.646	0.652
NYHA improvement	(<i>n</i> = 5)	(<i>n</i> = 7)	(<i>n</i> = 37/39)	(<i>n</i> = 80)		
Week 0–12	1 (20.0 %)	6 (85.7)	7 (18.9 %)	29 (36.3 %)	0.039	0.160
Week 0–24	1 (20.0 %)	6 (85.7)	11 (28.2 %)	31 (38.8 %)	0.100	0.094
Randomised untreated patients	3		3			

Khuyến cáo của nhóm công tác ESC 2013

Anti-viral therapies

There is still no approved antiviral-therapy for the treatment of enteroviral infections. Vaccines may be an option in the future.¹⁶⁶ Treatment with acyclovir, gancyclovir, and valacyclovir may be considered in patients with herpes virus infection,¹⁶⁷ although their efficacy is unproven in myocarditis. Preliminary data on interferon-beta treatment suggest that it eliminates enteroviral and adenoviral genomes in patients with left ventricular dysfunction,¹⁶⁸ is associated with improvement in NYHA functional class,¹⁶⁹ and, specifically in enteroviral infection, with a better 10-year prognosis.¹⁵² In general,

Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases

Alida L. P. Caforio^{1*}, Sabine Pankuweit^{2†}, Eloisa Arbustini³, Cristina Basso⁴, Juan Gimeno-Blanes⁵, Stephan B. Felix⁶, Michael Fu⁷, Tiina Heliö⁸, Stephane Heymans⁹, Roland Jahns¹⁰, Karin Klingel¹¹, Ales Linhart¹², Bernhard Maisch³, William McKenna¹³, Jens Mogensen¹⁴, Yigal M. Pinto¹⁵, Arsen Ristic¹⁶, Heinz-Peter Schultheiss¹⁷, Hubert Seggewiss¹⁸, Luigi Tavazzi¹⁹, Gaetano Thiene⁴, Ali Yilmaz²⁰, Philippe Charron²¹, and Perry M. Elliott¹³

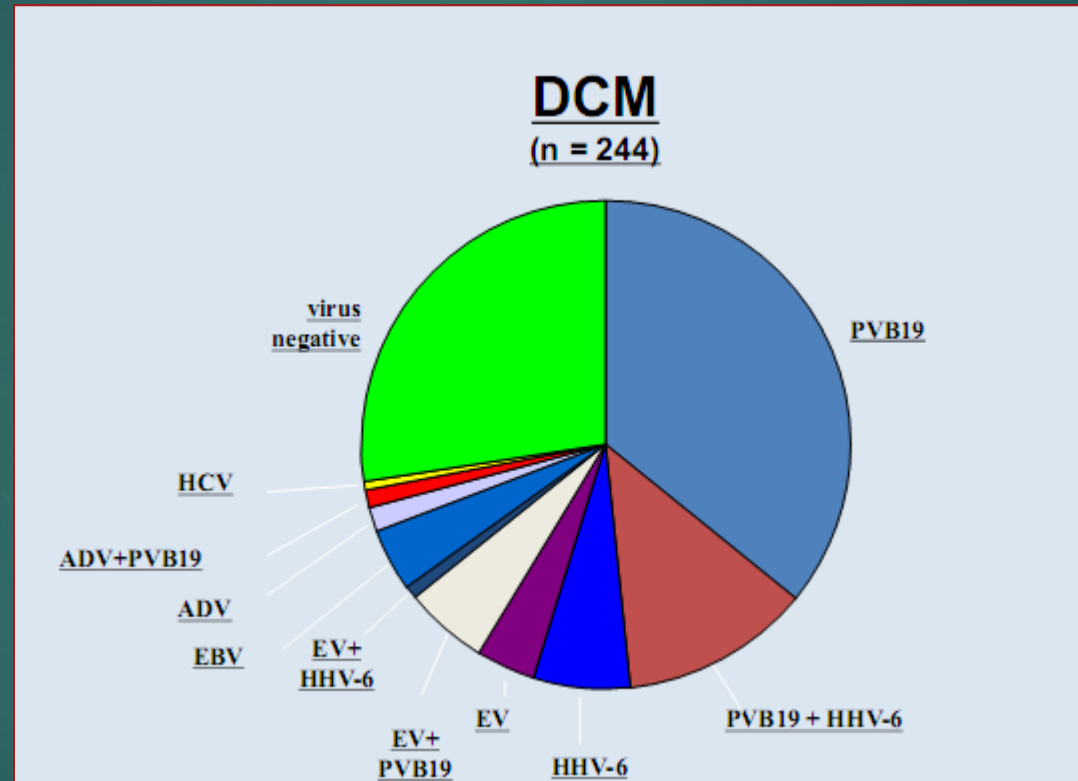
Cho đến nay vẫn chưa chấp nhận điều trị bằng thuốc kháng virus với những bệnh nhân nhiễm virus đường tiêu hóa. Vaccines có thể là một lựa chọn trong tương lai. Điều trị bằng acyclovir, gancyclovir, valacyclovir có thể dùng cho những bệnh nhân nhiễm herpes mặc dù hiệu quả của thuốc chưa được chứng minh trong viêm cơ tim...

Khuyến cáo của nhóm công tác ESC 2013



**Thuốc ức chế miễn dịch cho sau khi
đã hết virus tồn lưu**

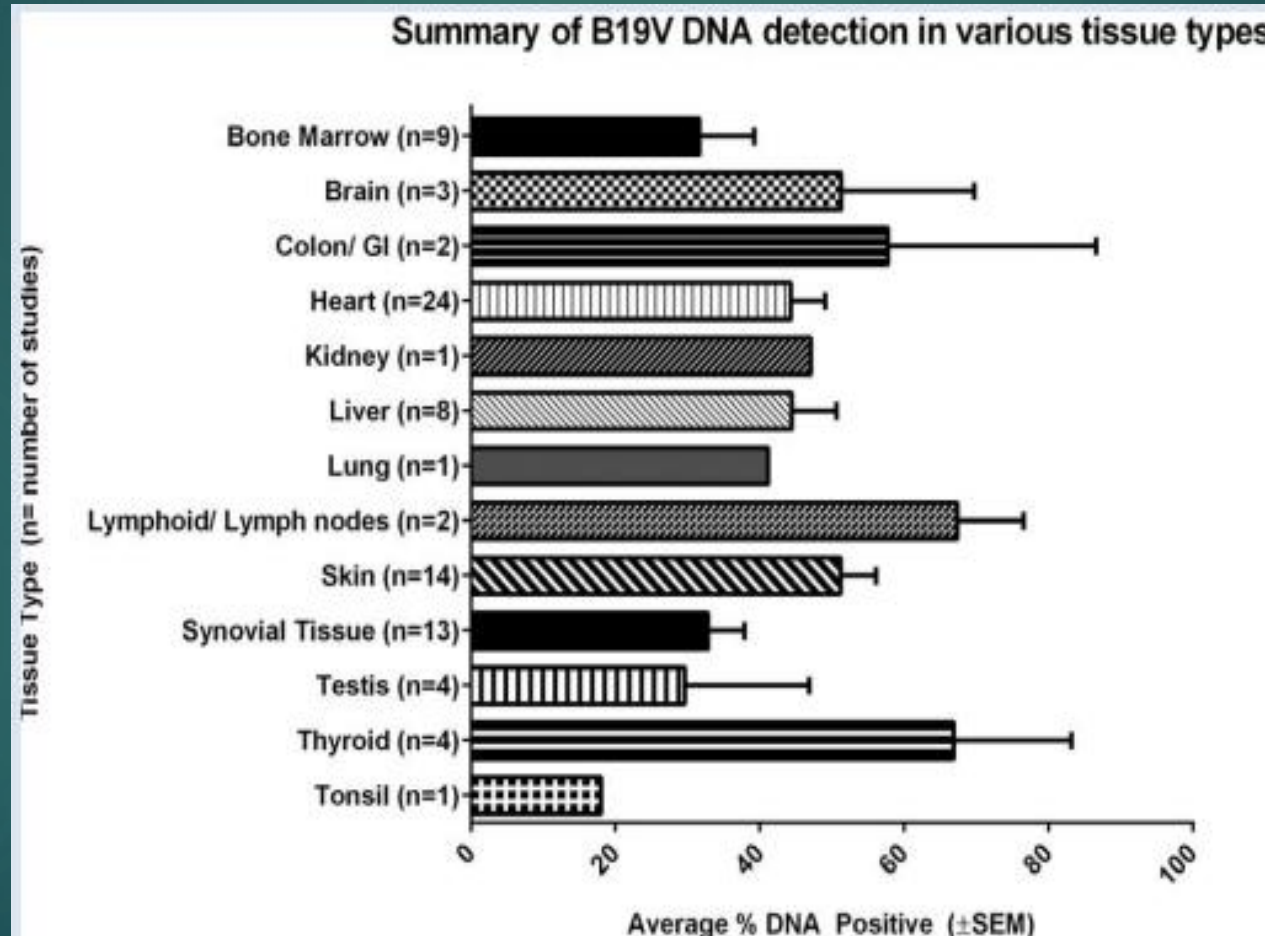
Các bộ gen virus trong mảnh sinh thiết cơ tim



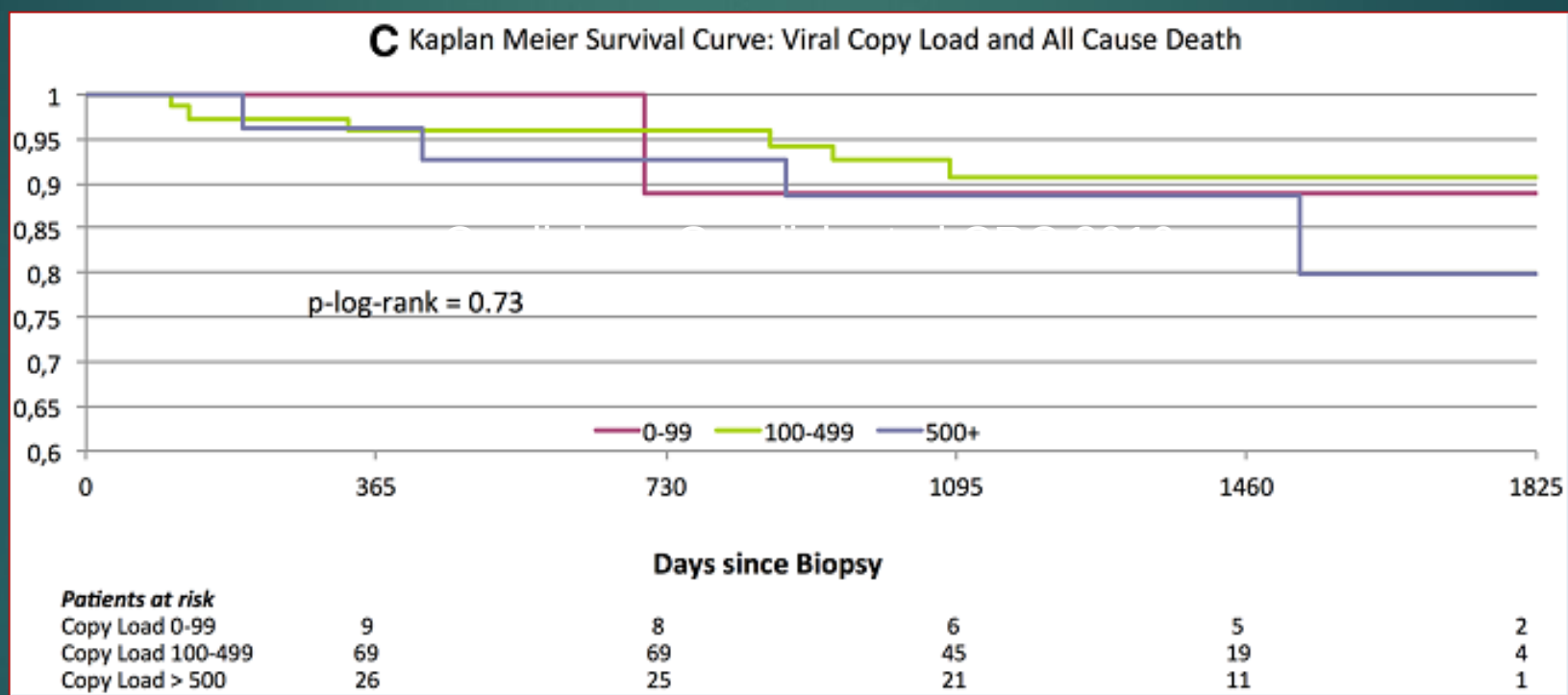
Khuyến cáo của nhóm công tác ESC 2013



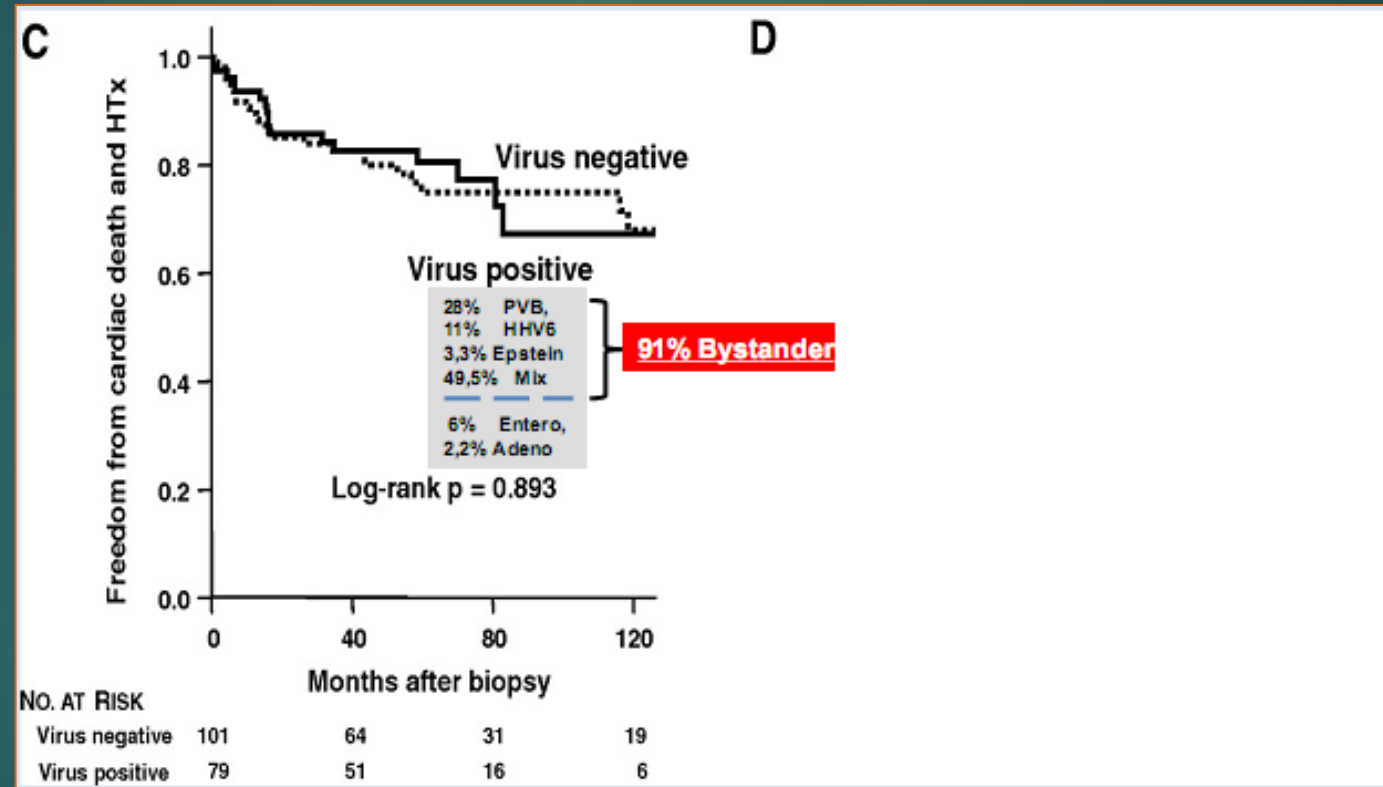
Có DNA của virus B19V trong tổ chức ngoài hồng cầu: có thể có vai trò của bệnh và quá trình viêm



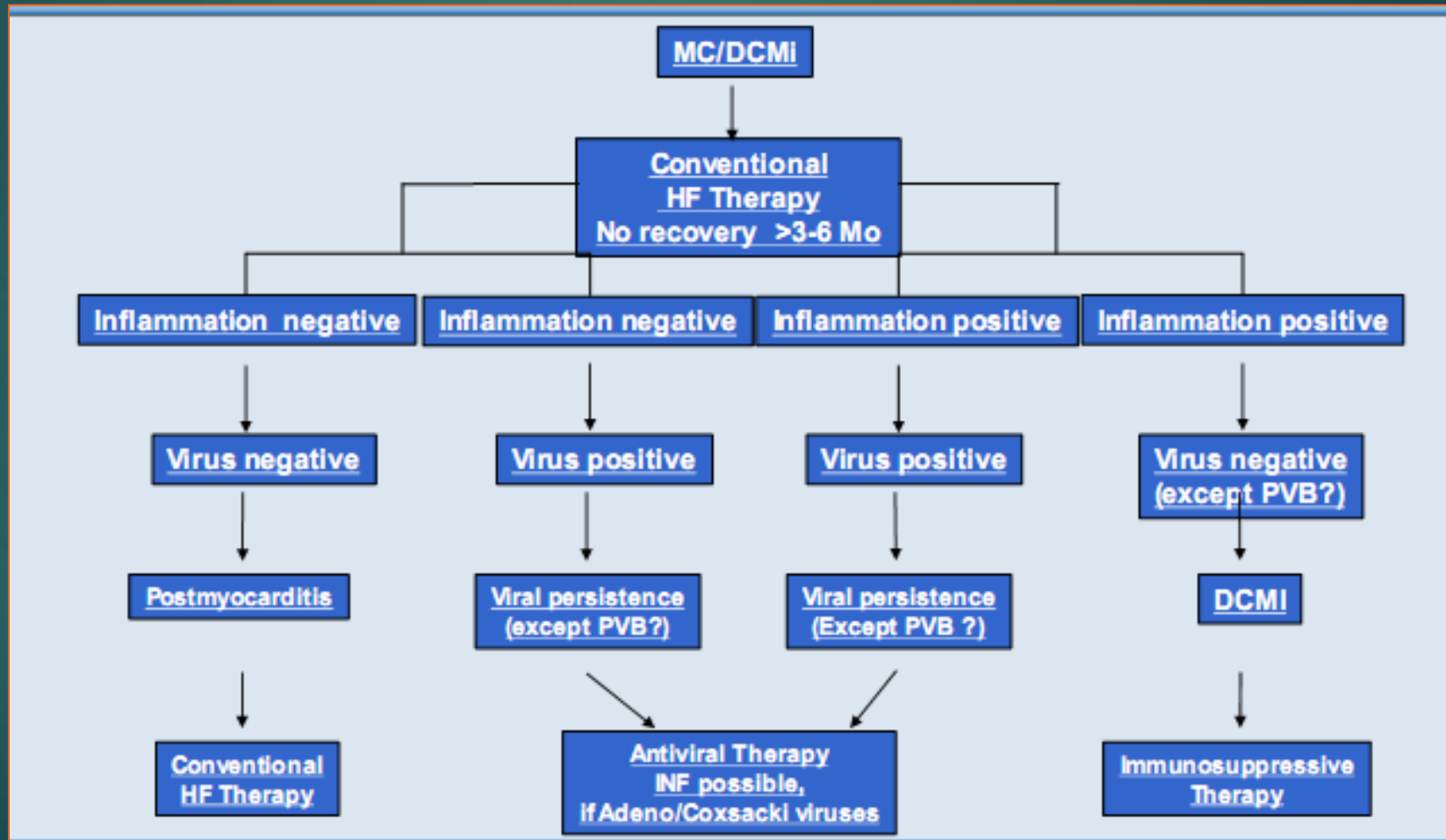
Không có tác động của tải lượng B19V DNA trong EMBs về tỷ lệ sống sót của BN BCT giãn



Tỷ lệ sống sót không điều chỉnh từ số bệnh nhân tử vong và thay tim theo kết quả sinh thiết nội mạc cơ tim



Sinh thiết nội mạc cơ tim là cơ sở để điều trị viêm cơ tim



Tóm tắt điều trị viêm cơ tim

- Điều trị suy tim là điều trị khởi đầu của viêm cơ tim cấp, theo dõi bệnh nhân là cần thiết
- Nếu sinh thiết cơ tim có dấu hiệu viêm thì nên điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch nếu bệnh nhân bị sốc tim hoặc có dấu hiệu sốc tim
- Điều trị dựa trên kết quả sinh thiết cơ tim khi viêm cơ tim > 6 tháng và có biểu hiện giãn cơ tim.
- Ức chế miễn dịch sau khi loại trừ virus Coxsacki và Adenovirus
- Interferon β trong điều trị viêm cơ tim do Coxsacki / adenoviruses không được chấp thuận
- Vai trò của parvovirus cũng như virus herpes xâm nhập nhanh là không rõ ràng.

Thực tế của chúng ta

Chẩn đoán viêm cơ tim cấp

- Lâm sàng thường phong phú: có thể triệu chứng nghèo nàn, chỉ có một số biến đổi trên điện tim. Nặng có thể loạn nhịp thất ác tính, sốc tim.
- Thể lâm sàng 1:
 - Bệnh nhân trẻ, không có (hoặc ít) nguy cơ tim mạch
 - Đau ngực.
 - Có thể có sốt + hội chứng cúm (đau cơ, viêm long đường hô hấp trên, đau bụng...).
 - Điện tim: nhịp tim thường nhanh, có một số NTT, có thể nghi ngờ đó là hình ảnh của HCĐMVC.
 - Khó khăn trong chẩn đoán lúc này là Troponin T thường tăng
 - Nếu siêu âm tim: có rối loạn vận động vùng cơ tim, buộc người thầy thuốc phải nghĩ đến NMCT. Cân nhắc với những bệnh nhân quá trẻ (nữ < 25 tuổi): làm lại siêu âm tim, làm lại troponin T (theo dõi động học)

Chẩn đoán viêm cơ tim cấp...

- Nếu làm kỹ siêu âm mà không thấy rối loạn vận động khu trú các thành tim, troponin T không tăng tiếp tục mà có xu hướng giảm đi: nghĩ đến viêm cơ tim.
- Thể lâm sàng 2:
 - Bệnh nhân tuổi trung niên trở lên
 - Không có/ít yếu tố nguy cơ tim mạch
 - Hội chứng cúm có + sốt + ĐTĐ không điển hình của bệnh mạch vành + Troponin không tăng động học + siêu âm tim không có rối loạn vận động vùng
- Thể lâm sàng 3:
 - Bệnh nhân tuổi trung niên trở lên, có nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch
 - Đau ngực, HC cúm: không, không sốt
 - Điện tim: rất khó phân biệt với bệnh mạch vành
 - Troponin tăng động học
 - Siêu âm tim hình ảnh mờ, không rõ rối loạn vận động vùng: phải chẩn đoán phân biệt với nhồi máu cơ tim (theo dõi lâm sàng, xét nghiệm hoặc nếu rất cần: chụp mạch vành

Chẩn đoán viêm cơ tim cấp...

▫ Thử lâm sàng 4:

- Bệnh nhân xuất hiện triệu chứng đột ngột: khó thở, đau ngực và rơi ngay vào tình trạng rối loạn huyết động: nhịp tim nhanh và HA thấp ngay từ ở nhà, đưa lên viện thì tình trạng đã nặng: sốc tim
- Khai thác kỹ: trước đó có thể có sốt, có thể thấy một vài dấu hiệu nghi là cúm. Không có những cơn đau ngực trong tiền sử
- Điện tim: rối loạn nhịp thất: nhịp nhanh thất, ngoại tâm thu thất đa ổ, R/T, phức bộ QRS giãn rộng, thậm chí có bệnh nhân vào đã rung thất, ngừng tuần hoàn.
- Cấp cứu và Hồi sức tích cực
- Siêu âm tim ngay khi có thể
- Các XN kèm theo (SH + HH + ĐM)

Điều trị viêm cơ tim cấp

- Chăm sóc bệnh nhân là yếu tố quan trọng hàng đầu: dinh dưỡng, cung cấp đầy đủ năng lượng cho tế bào cơ tim, không được để hạ đường huyết.
- Nếu viêm cơ tim cấp, huyết động bị ảnh hưởng nhiều hay sốc tim: hồi sức tích cực về huyết động, tăng cường can thiệp bằng thuốc, gồm các thuốc tăng cường co bóp cơ tim, dụng cụ hỗ trợ thất trái... giống như những bệnh nhân suy tim mất bù nặng
- Nếu tăng áp lực tâm trương thất trái: truyền nitroglycerin hoặc nitroprusside
- Dụng cụ hỗ trợ thất trái, EMO (extracorporeal membrane oxygenation) có thể phải chỉ định đối với bệnh nhân dai dẳng, không thoát sốc tim.
- Những thiết bị này tác động lên hình thể tâm thất, giảm sức căng thành thất, giảm lượng cytokin hoạt hóa, cải thiện chức năng co bóp của cơ tim.

Điều trị

- Sau giai đoạn tạm thời ổn định về huyết động, điều trị nên theo AHA/ACC: UCMC, lợi tiểu, kháng aldosterol, chẹn bê ta giao cảm.
- Các thuốc ức chế miễn dịch: còn nhiều ý kiến chưa thống nhất. Không nên cho một cách hệ thống với mọi bệnh nhân viêm cơ tim, nên cho corticoid hoặc cyclosporin, azathioprine với những bệnh nhân có yếu tố tự miễn (lupus ban đỏ hệ thống, xơ cứng bì, viêm đa cơ) hoặc viêm cơ tim tự miễn tế bào khổng lồ (idiopathic giant cell myocarditis).
- Truyền tĩnh mạch globin miễn dịch: không rõ ràng về hiệu quả. Tuy nhiên có thể dùng đối với những bệnh nhân miễn dịch kém, giảm bạch cầu hạt và/hoặc giảm bạch cầu lympho.

Kinh nghiệm của chúng tôi

- Viêm cơ tim không phải là hiếm gặp
- Bệnh nhân thường viện với dấu hiệu đau ngực, rối loạn nhịp và rối loạn huyết động
- Chẩn đoán phân biệt với nhồi máu cơ tim hay một cơn đau thắt ngực là rất khó khăn nhất là trong giờ đầu, ngày đầu.
- Người thầy thuốc thường đứng trước một lựa chọn khó khăn: có chụp động mạch vành cấp cứu hay không (để tận dụng giờ vàng trong can thiệp)
- Một thực tế không may mắn là nếu bệnh nhân bị viêm cơ tim nặng, diễn biến thường nặng lên rất nhiều sau khi chụp động mạch vành.
- Điều này đòi hỏi kinh nghiệm vững vàng trong nghề nghiệp của người thầy thuốc

Kinh nghiệm lâm sàng

- Hỏi bệnh, thăm khám lâm sàng tỉ mỉ, kết hợp siêu âm tim, các xét nghiệm SH, HH, nhất là troponin T, CK-MB, có thể phải làm lại vài lần để so sánh. Thường VCT sẽ không có rối loạn vận động khu trú các thành tim.
- Khi siêu âm không thấy rối loạn vận động khu trú các thành tim mà điện tâm đồ, men tim giống như NMCT thì phải nghĩ đến VCT.
- Trong trường hợp khó phân biệt, nhiều khi buộc phải điều trị thử (điều trị cả NMCT và VCT: kháng sinh, thuốc chống kết tập tiểu cầu, statin). Nếu tình trạng lâm sàng ít cải thiện, loạn nhịp nhiều, có bn phải dùng thêm cả corticoid rồi tiếp tục theo dõi. Những ngày sau nếu lâm sàng + XN không củng cố cho HCDDMVC: ngừng các thuốc đã cho ngày hôm trước.

Kinh nghiệm điều trị

- Đối với bệnh nhân trẻ, khi chẩn đoán VCT đặt ra, nếu các dấu hiệu về nhiễm trùng nặng nề (BC không cao, Procalcitonin tăng không nhiều), rối loạn nhịp đe dọa rối loạn huyết động thì nên dùng corticoid sớm (methyl prednisolon 2-3 mg/kg/24h)
- Nếu bn sau chụp động mạch vành kiểm tra, xuất hiện tình trạng sốc: nên chỉ định ECMO sớm.
- Nếu bn sốc tim nâng vận mạch mà chỉ có nhịp tim tăng, HA không lên: nên chỉ định ECMO sớm.

Kinh nghiệm điều trị

- Nguyên nhân tử vong:
 - Thường là những bệnh nhân sốc tim nặng,
 - Rối loạn nhịp nặng
 - Khó khăn trong chẩn đoán xác định hoặc nhầm hướng trong chẩn đoán xác định:
 - Chẩn đoán và điều trị theo hướng NMCT, nặng lên sau khi chụp ĐMV
 - Phân vân giữa 2 chẩn đoán, thời gian điều trị bao vây (vừa điều trị NMCT, vừa điều trị VCT) kéo dài.

Xin chân thành cảm ơn