

# LÂM SÀNG VÀ TIẾN TRIỂN CỦA BỆNH ALZHEIMER

*Nguyễn Kinh Quốc\**

## **BIỂU HIỆN LÂM SÀNG**

SSTT có nhiều kiểu cách khởi phát khác nhau từ cấp tính như sau đột quị hay tai biến mạch máu não, do thuốc. Có thể khởi phát bán cấp trong bệnh lý Creutzfeldt-Jakob. Nhưng bệnh cảnh lâm sàng điển hình nhất của SSTT là một diễn tiến từ từ mạn tính của các rối loạn, như trong bệnh Alzheimer. Triệu chứng thường xuất hiện kín đáo trong giai đoạn đầu, sau đó triệu chứng xuất hiện dần theo thời gian, tập trung vào 4 nhóm triệu chứng chính là: Suy giảm trí nhớ, suy giảm về nhận thức, các rối loạn hành vi và các biểu hiện thần kinh khác.

### Suy giảm về trí nhớ:

Biểu hiện của SSTT và bệnh Alzheimer gồm nhiều triệu chứng khác nhau nhưng nổi bật và thường gặp nhất là suy giảm trí nhớ. Biểu hiện đầu tiên làm cho bệnh nhân và người nhà chú ý đến là giảm trí nhớ. Quên là triệu chứng đặc trưng của giảm trí nhớ, xuất hiện sớm và gần như luôn luôn có trong SSTT, là triệu chứng đặc trưng nhất của bệnh. Người bệnh quên những việc vừa mới xảy ra, hoặc nặng hơn là quên những sự kiện đã từng nhớ trước đây. Trong giai đoạn đầu chủ yếu giảm trí nhớ gần (không còn khả năng ghi nhớ các thông tin mới). Khi bệnh tiến triển nặng hơn, bệnh nhân quên cả những thông tin đã được học từ trước, kể cả quên tên người thân. Nguyên nhân do rối loạn khả năng nhớ lại các sự kiện và thông tin đã được lưu lại từ trước hoặc suy giảm khả năng thu nhận học tập thông tin mới để tạo thành ký ức.

Ngoài giảm trí nhớ, bệnh nhân còn có một số biểu hiện như:

### Suy giảm nhận thức:

Triệu chứng thường gặp đứng hàng thứ hai là suy giảm chức năng nhận thức.

- *Mất ngôn ngữ (aphasia)*: Có thể gặp rối loạn ngôn ngữ nói hoặc ngôn ngữ viết.

Trong rối loạn ngôn ngữ nói, người bệnh thường biểu hiện thiếu từ ngữ trong câu nói, từ ngữ nghèo nàn, đơn giản, nói vòng vo hay diễn đạt chậm chạp, khó hiểu, mất tính lưu loát. Dần dần người bệnh càng không hiểu câu hỏi, trả lời theo phản xạ và không có nội dung.

Rối loạn ngôn ngữ viết thường xuất hiện sớm hơn ngôn ngữ nói, nhiều trường hợp người bệnh còn nói năng lưu loát nhưng khi viết thì không thực hiện được. Nguyên nhân có thể do mất thực dụng động tác viết hoặc mất ngôn ngữ.

Rối loạn này làm bệnh nhân mặc cảm, gây hạn chế nhiều trong giao tiếp.

- *Mất sử dụng động tác (apraxia)*: bệnh nhân gặp khó khăn trong các công việc đơn giản như: mặc quần áo, giữ gìn vệ sinh cá nhân, ăn uống...
- *Mất nhận biết đồ vật (agnosia)*: không có khả năng nhận ra và xác định những đồ vật mặc dù chức năng cảm giác bình thường.
- *Mất khả năng tổng hợp suy luận và rối loạn chức năng thực hiện (executive dysfunction)*: Bệnh nhân không thể lên kế hoạch để thực hiện các công việc đơn giản như đi chợ, nấu ăn, quản lý chi tiêu và tài chính.
- *Mất nhận thức thị giác không gian*: Bệnh nhân khó xác định vị trí trong không gian, không thể xem được bản đồ. Do vậy, bệnh nhân dễ bị lạc ngay cả khi đang ở những nơi quen thuộc.

#### Các rối loạn về hành vi:

Hay rối loạn về cách ứng xử của mỗi cá nhân. Trong SSTT, hành vi rối loạn có thể biểu hiện với nhiều hình thức khác nhau, nhưng được đề cập nhiều nhất là chứng trầm cảm và hành vi tâm lý.

*Trầm cảm (depression):* Trước đây người ta xem trầm cảm là một biểu hiện phản ứng về tâm lý của người bệnh với tình trạng giảm khả năng trí tuệ tiến triển dần. Nhưng hiện nay người ta đã chứng minh rằng trầm cảm là một biến chứng đặc hiệu của SSTT. Tỷ lệ trầm cảm trong bệnh Alzheimer chiếm từ 25%-74,9% trong các nghiên cứu, tùy thuộc tiêu chuẩn chẩn đoán trầm cảm được sử dụng. Vì vậy khoảng 40% bệnh nhân Alzheimer sẽ có biểu hiện trầm cảm trên lâm sàng trong vòng 5 năm. Hơn nữa người ta nhận thấy rằng bệnh nhân Alzheimer có biểu hiện trầm cảm có tiên lượng xấu hơn.

*Thờ ơ lãnh đạm (apathy):* Được xác định bởi tập hợp các biểu hiện suy giảm về hoạt động như giảm các nhận thức, hành động và cảm xúc có mục đích. Hầu hết bệnh nhân SSTT đều có biểu hiện chậm chạp trong suy nghĩ tư duy, rối loạn trí nhớ, kém tập trung, chán nản, trì trệ tâm thần vận động và thường hay mất ngủ. Các hành vi về tâm lý gồm có những hành vi thụ động như mất tính sáng tạo, thu hẹp bản thân, cảm xúc mờ nhạt và rối loạn lo âu. Giống như các triệu chứng tâm thần kinh khác liên quan với bệnh Alzheimer, triệu chứng thờ ơ kéo dài giúp tiên đoán sẽ có một sự suy giảm nhận thức nhanh chóng hơn so với bệnh nhân Alzheimer không có triệu chứng thờ ơ. Triệu chứng trầm cảm và thờ ơ thường cùng xuất hiện ở bệnh nhân Alzheimer. Trong một nghiên cứu đoàn hệ người ta nhận thấy 47,9% bệnh nhân Alzheimer có trầm cảm, 41,6% có biểu hiện thờ ơ, và 32,4% có biểu hiện cả hai. Tuy nhiên cần lưu ý rằng triệu chứng trầm cảm trong bệnh Alzheimer có khuynh hướng ổn định trong suốt diễn tiến của bệnh, còn triệu chứng thờ ơ thì ngược lại có khuynh hướng tăng lên.

*Triệu chứng kích động và gây hấn (Agitation and Aggression):* Ngược lại với triệu chứng thờ ơ lãnh đạm như nêu trên, bệnh nhân có biểu hiện của hành vi kích động, nghi ngờ, hoang tưởng đôi khi có các hành vi xung đột với người thân. Nam giới thường gặp biểu hiện này hơn nữ. Đây là vấn đề gây nguy hiểm đáng kể cho cả bệnh nhân và người chăm sóc.

Cũng giống như các triệu chứng rối loạn hành vi và tâm thần kinh khác, biểu hiện này liên quan với sự giảm nhận thức và mất độc lập của bệnh nhân Alzheimer. Khi có biểu hiện triệu chứng này cũng cho thấy tiên lượng xấu hơn.

*Triệu chứng rối loạn tâm thần (psychosis):* bao gồm ảo giác và hoang tưởng, là triệu chứng tâm thần kinh nghiêm trọng và nổi bật nhất của bệnh Alzheimer, thường ít thấy trong giai đoạn sớm của bệnh. Và cũng giống trầm cảm, bệnh nhân có biểu hiện này sẽ có tiên đoán suy giảm nhận thức nhiều hơn hoặc nhanh hơn. Hoang tưởng là một trong những triệu chứng không thuộc nhận thức của bệnh Alzheimer, cùng với mức độ suy giảm nhận thức, triệu chứng gây hấn về thể xác, và trầm cảm là các dấu hiệu cho thấy bệnh nhân cần sớm được nhập viện để theo dõi.

Có nhiều cách phân loại SSTT. Dựa trên biểu hiện lâm sàng và vị trí tổn thương, người ta phân hai nhóm SSTT kiểu vỏ và SSTT kiểu dưới vỏ. Sang thương vỏ não thường ảnh hưởng đến các trung khu chức năng, sang thương dưới vỏ thường ảnh hưởng đến các đường liên kết các vùng chức năng. SSTT do bệnh Alzheimer là một điển hình của SSTT kiểu vỏ và SSTT nguyên nhân mạch máu là một điển hình của SSTT kiểu dưới vỏ.

## **TIẾN TRIỂN CỦA BỆNH ALZHEIMER**

Đặc tính của SSTT là diễn tiến nặng dần và không thể đảo ngược được. Trong đó bệnh nhân Alzheimer biểu hiện lâm sàng điển hình với mất dần các khả năng về nhận thức và trí tuệ trong vòng 2 đến 10 năm tính từ lúc khởi phát. Sau cùng bệnh nhân sẽ mất hết mọi khả năng sinh hoạt độc lập, họ trở nên lệ thuộc hoàn toàn vào người khác và thường tử vong do nhiễm trùng. Tuổi thọ trung bình của bệnh nhân Alzheimer sau khởi phát triệu chứng đầu tiên vào khoảng 8 – 10 năm, nhưng có thể dao động trong khoảng từ 1 – 20 năm.

Trên thực hành lâm sàng, để đánh giá sự tiến triển của bệnh, dựa trên mức độ nặng nhẹ và thời gian xuất hiện các triệu chứng trong bệnh

Alzheimer người ta chia làm ba giai đoạn: nhẹ (sớm), trung bình và nặng (muộn). Qua các giai đoạn đó, trí nhớ và các chức năng nhận thức khác giảm dần liên tục trong thời gian từ hai cho đến mười năm.

**AD giai đoạn sớm hay nhẹ:**

Triệu chứng nổi bật là giảm trí nhớ gần hay trí nhớ ngắn hạn, giảm trí nhớ gần (short-term memory) cũng như chức năng ngôn ngữ, đặc biệt là khả năng tìm từ, hoặc thậm chí mất ngôn ngữ (aphasia), mất nhận biết (agnosia) mặc dù chức năng giác quan bình thường và mất khả năng sử dụng động tác (apraxia) mặc dù chức năng vận động bình thường.

Tiếp theo sau là những thay đổi về nhân cách, các rối loạn cảm xúc và sự suy giảm khả năng nhận xét hay đánh giá. Các rối loạn cảm xúc có thể ở hai trạng thái trầm cảm hoặc hưng phấn. Về hành vi có thể biểu hiện khó tính hơn, dễ kích động. Trong giai đoạn này người bệnh có khả năng bù đắp những thiếu sót về trí nhớ nếu như họ sinh hoạt trong khung cảnh quen thuộc. Tuy nhiên những thiếu sót về nhận thức và hành vi sẽ biểu hiện rõ khi họ gặp những tình huống mới.

**AD giai đoạn trung bình:**

Bệnh nhân có những biểu hiện khả năng thực hiện các hoạt động hàng ngày như tắm rửa, mặc quần áo, đi vệ sinh bị suy giảm. Bệnh nhân không thể ghi nhớ các thông tin mới, mất định hướng về không gian và thời gian, suy giảm khả năng nhận xét hay phán đoán. Các rối loạn hành vi tiếp tục xuất hiện với mức độ nặng hơn, những thay đổi về tính tình cũng nặng hơn, có thể xuất hiện các triệu chứng loạn thần như hoang tưởng, ảo giác. Bệnh nhân hoang tưởng nhiều hơn, đặc biệt hoang tưởng bị hại nên luôn dè chừng nghi kỵ mọi người xung quanh, kể cả thân nhân của họ. Loại hoang tưởng thường gặp nhất là cho rằng bị người khác căn cắp đồ vật của mình. Đôi khi bệnh nhân có thể kích động hung dữ và tấn công người khác. Bệnh nhân thường hay nhầm lẫn người này với người kia, có thể rối loạn hành vi như đi lang thang, giấc ngủ thường bị đảo lộn.

### **AD giai đoạn trễ hay nặng:**

Trong giai đoạn này bệnh nhân mất các khả năng sinh hoạt hàng ngày. Do đó họ trở nên lệ thuộc hoàn toàn vào người khác trong việc ăn uống, vệ sinh cá nhân và di chuyển. Điểm đáng lưu ý là bệnh nhân mất tất cả trí nhớ gần và trí nhớ xa. Bệnh nhân không có khả năng nhận biết những người thân trong gia đình. Bệnh nhân hoàn toàn trở nên câm lạng, chân tay co quắp do tăng trương lực kiểu ngoại tháp.

Những biến chứng thường gặp trong giai đoạn này là mất nước, suy dinh dưỡng do ăn uống kém, nằm bất động dài ngày dễ bội nhiễm phổi do viêm phổi hít và loét do nằm cuối cùng là hôn mê và tử vong. Nguyên nhân tử vong hay gặp gồm nhiễm trùng phổi, nhiễm trùng tiểu, nhiễm trùng da...

### ***Các triệu chứng thường gặp ở bệnh nhân Alzheimer theo giai đoạn***

#### **Giai đoạn sớm hay nhẹ**

- Giảm trí nhớ gần
- Còn trí nhớ xa
- Khó khăn ít nhiều trong việc tìm từ ngữ phù hợp
- Vẫn còn khả năng lên kế hoạch, đánh giá, tổ chức
- Vẫn còn các hành vi xã hội

#### **Giai đoạn trung bình**

- Giảm tính hợp lý khi giải thích vấn đề, lên kế hoạch và tổ chức
- Giảm trí nhớ xa
- Khó khăn nhiều hơn trong việc tìm từ ngữ phù hợp
- Hay bị đãng trí
- Mất sáng suốt do bệnh
- Mất các kỹ năng như sử dụng các dụng cụ hàng ngày và mặc quần áo
- Giảm thị giác không gian
- Hoang tưởng
- Ảo thị
- Khó kiểm chế, dễ kích thích
- Mất vệ sinh

Trầm cảm

Đi lang thang

**Giai đoạn nặng hay trễ**

Suy giảm nhận thức trầm trọng

Câm lặng

Tiêu tiểu không kiểm soát

Giật cơ và co giật

Cần sự giúp đỡ cho tất cả các hoạt động sống hằng ngày

Một báo cáo năm 2012 nghiên cứu theo dõi trên 1321 bệnh nhân Alzheimer từ 1983 đến 2006, cho thấy tiến triển của bệnh chia làm 2 nhóm rõ rệt, một nhóm diễn tiến nhanh qua các giai đoạn và một nhóm diễn tiến chậm. Và một ghi nhận thêm nữa cho thấy ở các bệnh nhân trong nhóm tiến triển nhanh và tiến triển chậm thì tốc độ tiến triển qua từng giai đoạn là như nhau, không thay đổi giữa các giai đoạn. Điều này có thể ủng hộ giả thuyết rằng bệnh Alzheimer tiến triển thông qua 2 cơ chế sinh bệnh học khác nhau dẫn đến sự tách biệt của tốc độ suy giảm.

**TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN BỆNH ALZHEIMER NIA-AA**

Năm 2011, Viện lão khoa Hoa Kỳ và Hiệp hội bệnh Alzheimer đã thiết lập một tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh Alzheimer mới, dựa trên việc cập nhật của tiêu chuẩn NINCDS-ADRDA đã thiết lập và sử dụng từ năm 1984. Tiêu chuẩn mới này ngoài việc đánh giá về lâm sàng là chủ yếu còn dựa trên hàng loạt các kết quả nghiên cứu các chất đánh dấu sinh học về bệnh Alzheimer đã được công bố nhằm mục đích giúp cho việc chẩn đoán bệnh Alzheimer được chính xác hơn. Ở tiêu chuẩn cũ, việc chẩn đoán chủ yếu dựa trên sự phán đoán của người bác sĩ lâm sàng thông qua hỏi bệnh sử từ bệnh nhân, người thân và bạn bè của người bệnh, từ kết quả của các test đánh giá nhận thức và việc thăm khám thần kinh.

Trong tiêu chuẩn này, có hai điều khác với các tiêu chuẩn cũ là:

1. Xác định 3 giai đoạn của bệnh Alzheimer, với giai đoạn đầu tiên xảy ra trước khi có triệu chứng như giảm trí nhớ tiến triển. Ngược lại trong tiêu chuẩn NINCDS-ADRDA để chẩn đoán Alzheimer thì triệu chứng mất trí nhớ và khả năng trí tuệ đủ nặng để ảnh hưởng hoạt động sống hàng ngày đã xảy ra rồi.
2. Tiêu chuẩn mới này kết hợp sử dụng các chất đánh dấu sinh học – biomarker (là một yếu tố sinh học mà có thể đo lường được mà có thể cho biết có hay không một bệnh lý nào đó hay nguy cơ phát triển bệnh tật). Các chất đánh dấu sinh học ví dụ như đường huyết của bệnh đái tháo đường, cholesterol là chất đánh dấu sinh học của bệnh tim mạch, còn trong bệnh Alzheimer người ta nhận thấy nồng độ của một số protein trong dịch não tủy và máu như Beta – amyloid, tau protein được nghiên cứu và xem là một trong số các chất đánh dấu sinh học của bệnh.

Tiêu chuẩn NIA-AA đưa ra 3 giai đoạn của bệnh Alzheimer gồm: giai đoạn tiền lâm sàng bệnh Alzheimer, suy giảm nhận thức nhẹ do bệnh Alzheimer và SSTT do bệnh Alzheimer.

***Trong giai đoạn tiền lâm sàng bệnh Alzheimer:*** người ta đo lường sự thay đổi ở não, dịch não tủy và /hoặc máu để cho thấy những dấu hiệu sớm nhất của bệnh nhưng vẫn chưa có triệu chứng của bệnh như giảm trí nhớ trên lâm sàng. Điều này cho thấy những nhận định trước đây là bệnh Alzheimer có một khởi đầu âm thầm khoảng 20 năm trước khi có triệu chứng lâm sàng đầu tiên là đúng. Tuy nhiên dù tiêu chuẩn mới xác định có giai đoạn tiền lâm sàng của bệnh Alzheimer nhưng lại không đưa ra các tiêu chuẩn để chẩn đoán có thể áp dụng cho các bác sĩ lâm sàng. Hơn nữa họ cho rằng cần thêm các nghiên cứu về chất đánh dấu sinh học trước khi giai đoạn tiền lâm sàng của bệnh Alzheimer có thể được chẩn đoán.



**Giai đoạn suy giảm nhận thức nhẹ do bệnh Alzheimer (MCI):** các triệu chứng nhẹ nhưng đủ để bệnh nhân và thân nhân nhận thấy hay chú ý, nhưng các triệu chứng này không ảnh hưởng đến khả năng hoạt động sống hàng ngày. Các nghiên cứu cho thấy khoảng 10 – 20% người từ 65 tuổi trở lên có suy giảm nhận thức nhẹ. Và khoảng 50% số bệnh nhân MCI đi khám bệnh sẽ phát triển thành SSTT trong 3 – 4 năm sau đó. Và trong giai đoạn này khi các chất đánh dấu sinh học có giá trị chính xác cho chẩn đoán thì rất có ý nghĩa trong việc điều trị cũng như tiên lượng về sau.

**Giai đoạn SSTT Alzheimer:** biểu hiện lâm sàng gồm đầy đủ các triệu chứng của bệnh từ giai đoạn nhẹ, trung bình đến nặng như đã biết trước đến nay.

**Chất đánh dấu sinh học của bệnh Alzheimer:** tiêu chuẩn NIA-AA đưa ra 2 nhóm chất đánh dấu sinh học gồm: 1) chất đánh dấu sinh học cho thấy sự lắng đọng của  $\beta$  Amyloid trong não và 2) các chất đánh dấu sinh học phản ánh các tế bào não bị tổn thương và đang thoái hóa.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. PhạmThắng(2007).*ChẩnđoánvàđiềutrịbệnhAlzheimer*.Cẩmnang chămsócứckhỏengườicaotuoài,NXBYHoc:151-172.
2. Vũ Anh Nhị (2013). *Sa sút trí tuệ*.
3. Alzheimer's Disease International, *The prevalence of dementia worldwide*, In: Alzheimer's disease international factsheet, 2008.
4. Anand K, Elisabeth K, Diane M, et al, *Behavioral Symptomatology in Dementia of the Alzheimer Type*, Alzheimer Disease & Associated Disorders, 1988, Volume 2 - Issue 4, 363-365.

5. Morris JC, *Alzheimer update 2005*, Alzheimer Dis Assoc Disord, 2005, 19:100–117.
6. Patterson CJ, Clarfield AM, *Diagnostic Procedures for Dementia*, In: *Dementia: Presentations, Differential Diagnosis, and Nosology*, Olga V, Emery B, 2<sup>nd</sup> ed, The Johns Hopkins University Press, Baltimore and London, 2003, 61-88.
7. Reisberg B, Franssen E, Shah MA, *Clinical Diagnosis of Dementia: A review*, In: *Dementia*, Maj M, Sartorius N, 1<sup>st</sup> ed, John Wiley & Son, New York, 2000, 69-142.
8. Strauss E, Sherman E, Spreen O, *History Taking*, In: *A Compendium Of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary*, Strauss E, et al, 3<sup>rd</sup> ed, Oxford University Press, New York, 2006, 55-74.
9. World Health Organization, *Dementia: A Public Health Priority*, WHO Library, UK, 2012