

BỆNH MENKES Ở TRẺ EM: BÁO CÁO HAI CA BỆNH HIẾM ĐƯỢC CHẨN ĐOÁN ĐẦU TIÊN TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

Vũ Thị Duyên, Nguyễn Thị Phương Mai, Trần Quang Thanh
Cao Vũ Hùng, Nguyễn Thị Bích Vân và Hà Thị Liễu✉

Bệnh viện Nhi Trung ương

Chúng tôi báo cáo hai trường hợp chẩn đoán bệnh Menkes đầu tiên tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Hai ca bệnh đều là trẻ nam, khởi phát cơn động kinh lúc 3 tháng tuổi, tiến triển kháng trị, giảm trương lực cơ, chậm phát triển tâm thần - vận động và có giảm sắc tố da, tóc. Trường hợp thứ nhất có hình ảnh cộng hưởng từ (CHT) mạch não ghi nhận các động mạch não xoắn vặn bất thường và ceruloplasmin máu giảm (0,041 g/L, bình thường 0,26 - 0,83 g/L). Trường hợp thứ hai có giảm cả ceruloplasmin (0,027 g/L) và đồng máu (< 2 umol/L), CHT sọ não các mạch máu não ngoằn ngoèo, kèm bất thường tín hiệu chất trắng và hạch nền. Phân tích gen xác định đột biến gen ATP7A gây bệnh Menkes ở cả hai trường hợp. Hai ca bệnh này nhấn mạnh bệnh Menkes cần được đưa ra chẩn đoán sớm ở trẻ động kinh kháng trị khởi phát sớm, kèm bất thường da, tóc và hình ảnh mạch não xoắn vặn, đồng thời cho thấy vai trò quan trọng của xét nghiệm di truyền trong chẩn đoán xác định và có kế hoạch tư vấn di truyền cho gia đình bệnh nhân.

Từ khóa: Bệnh Menkes, ATP7A, động kinh kháng trị, rối loạn chuyển hóa đồng, trẻ em.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Menkes là một rối loạn chuyển hoá đồng hiếm gặp do đột biến gen ATP7A nằm trên nhiễm sắc thể (NST) X. Đột biến gây mất khả năng hấp thu đồng ở ruột, thiếu hụt đồng trong các mô cơ thể và rối loạn chức năng của các enzym phụ thuộc đồng. Tỷ lệ mắc bệnh đã được báo cáo là khoảng 1/35.000 trẻ nam ở Hoa Kỳ, nữ giới thường là người mang gen bệnh, nhưng đã có những trường hợp mắc bệnh được ghi nhận do kết hợp rối loạn di truyền giới tính.¹ Các biểu hiện lâm sàng thường bắt đầu từ giai đoạn sơ sinh như chậm phát triển, cơn co giật kháng trị, tóc xoắn, dễ gãy và rối loạn mô liên kết. Trẻ em mắc bệnh Menkes thường bị suy giảm thần kinh tiến triển và hầu hết tử vong trước 3 tuổi.²

Tuy nhiên, bệnh Menkes ở trẻ sơ sinh thường bị bỏ sót do các triệu chứng lâm sàng và sinh hóa không đặc hiệu. Trẻ có thể biểu hiện hạ đường huyết, hạ thân nhiệt, vàng da kéo dài, giảm trương lực cơ, bú khó, tụ máu dưới da đầu và lõm ngực sau sinh.³ Biểu hiện thần kinh là phổ biến và đặc trưng nhất của bệnh Menkes. Thoái triển phát triển và co giật thường là những triệu chứng đầu tiên bắt đầu vào khoảng 2 đến 3 tháng tuổi.⁴ Nhiễm trùng hoặc tình trạng sốt kích hoạt sự khởi phát của các cơn co giật. Do đó bệnh nhân có thể chẩn đoán ban đầu nhầm lẫn với các bệnh lý như động kinh, viêm màng não, nhiễm khuẩn huyết. Chẩn đoán bệnh dựa vào các biểu hiện lâm sàng kết hợp với nồng độ đồng và ceruloplasmin trong máu giảm, đồng thời phân tích đột biến gen ATP7A giúp xác nhận chẩn đoán. Hiện nay, liệu pháp tiêm dưới da đồng - histidin được biết là biện pháp điều trị đặc hiệu nhất với các bệnh nhân được chẩn đoán sớm giai đoạn sơ sinh.⁵

Tác giả liên hệ: Hà Thị Liễu

Bệnh viện Nhi Trung ương

Email: halieuhmu@gmail.com

Ngày nhận: 13/01/2026

Ngày được chấp nhận: 26/01/2026

Tại Việt Nam hiện nay chưa có báo cáo nào về ca bệnh Menkes ở trẻ em. Chúng tôi báo cáo 2 ca bệnh trẻ nam được chẩn đoán bệnh Menkes đầu tiên tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Cả hai bệnh nhân đến với chúng tôi vì biểu hiện co giật kháng trị, khởi phát lúc 3 tháng, kèm theo những biểu hiện kiểu hình bất thường như giảm sắc tố da, tóc thưa mỏng xoắn. CHT sọ não cho thấy các động mạch não xoắn vặn bất thường, xét nghiệm có ceruloplasmin giảm, phân tích gen ghi nhận đột biến gen *ATP7A*. Tuy nhiên cả hai bệnh nhân này được chẩn đoán bệnh muộn và đây là những ca bệnh đầu tiên được chẩn đoán nên hai trẻ đều không được điều trị đặc hiệu. Báo cáo này nhằm mở ra những hướng chẩn đoán, điều trị sớm cho các bệnh nhân nghi ngờ bệnh Menkes tại bệnh viện chúng tôi cũng như có kế hoạch tư vấn di truyền cho các gia đình bệnh nhân.

II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

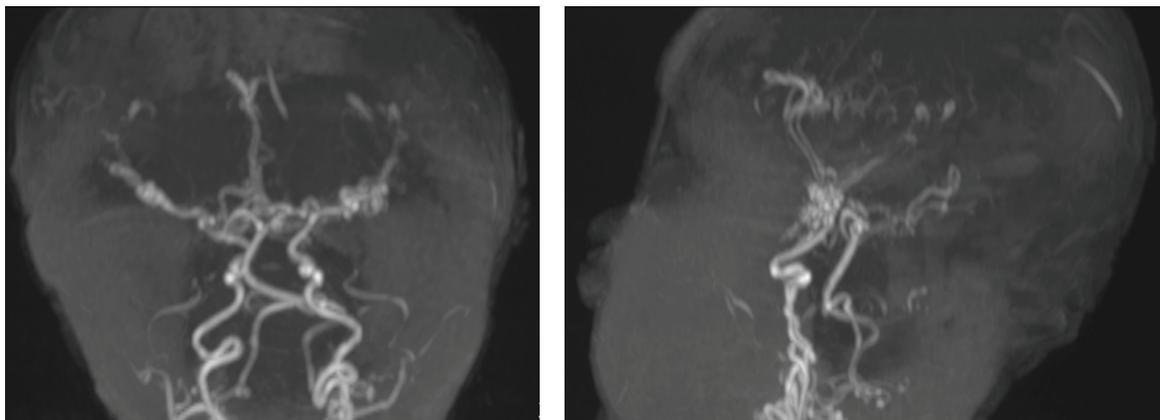
Ca bệnh thứ nhất

Bệnh nhi nam 3 tháng tuổi, đến khám vì xuất hiện nhiều cơn co giật cứng giật rung cục bộ ưu thế nửa người phải, cơn kéo dài khoảng 1 phút, không có sốt, không rối loạn tiêu hóa. Trẻ là con thứ hai, sinh mổ ở tuần thai 37 do sẹo mổ cũ, cân nặng sơ sinh 2500g, vàng da xuất hiện sau sinh 12 giờ điều trị chiếu đèn kết hợp IVimmunoglobulin (IVIg) liều 1 g/kg, hết vàng da sau 1 tháng. Tiền sử gia đình không ghi nhận bệnh lý di truyền, bố mẹ và một chị gái 5 tuổi hiện khỏe mạnh. Khám thời điểm nhập viện ghi nhận trẻ suy dinh dưỡng mức độ vừa với cân nặng/tuổi -2,3SD, giảm trương lực cơ toàn thân, có lông tóc và da đều nhạt màu, tóc mỏng, xoắn dễ gãy. Trẻ không liệt vận động, chậm phát triển tâm thần vận động hiện trẻ chưa cứng cổ, hóng chuyện ít, các cơ quan bộ phận khác không ghi nhận bất thường. Chúng tôi tiến hành làm các xét nghiệm tìm nguyên nhân gây co giật cho bệnh nhân. Kết quả: điện

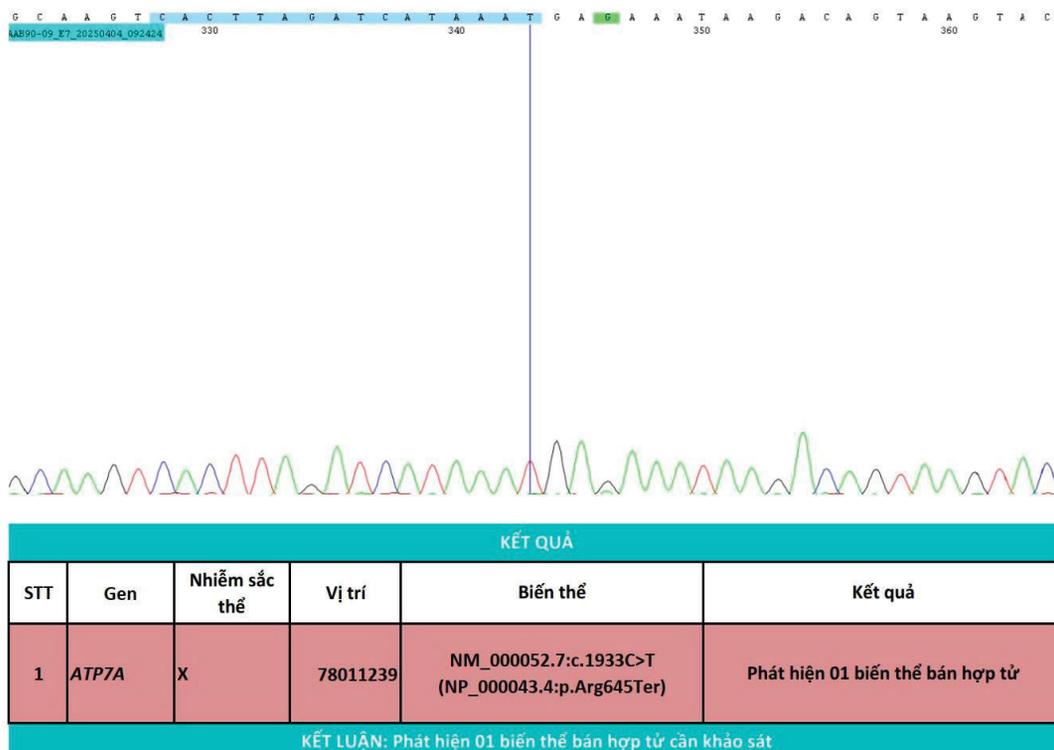
não đồ ghi nhận hoạt động kịch phát dạng động kinh vùng thái dương trung tâm hai bên. Xét nghiệm điện giải đồ và canxi trong giới hạn bình thường, lactat máu tăng dao động 3 - 4 mmol/L, NH₃ 16,9 mmol/L, sàng lọc rối loạn chuyển hóa bẩm sinh bằng sắc ký khối phổ song song (Mass Spectrometry/Mass Spectrometry- MS/MS) bình thường, đông máu cơ bản và công thức máu các chỉ số trong giới hạn bình thường. CHT sọ não ghi nhận dấu hiệu đặc biệt: các động mạch trong và ngoài sọ xoắn vặn bất thường, không có hình ảnh tắc hoặc huyết khối. Trẻ được chẩn đoán động kinh cục bộ, điều trị với levetiracetam (LEV) với liều 20 mg/kg/ngày. Tuy nhiên sau 1 tuần, mặc dù đã tăng liều LEV lên 100 mg/kg/ngày, trẻ vẫn còn nhiều cơn co giật cục bộ kéo dài liên tục, chẩn đoán trạng thái động kinh và được kết hợp thêm các thuốc chống co giật đường tĩnh mạch (sodium valproate 40 mg/kg/ngày) và đường uống LEV 100 mg/kg/ngày, topiramate (TPM) 1 mg/kg/ngày, oxcarbamazepin (OXC) 33 mg/kg/ngày. Đối với bệnh nhân có động kinh khởi phát sớm, kháng trị, kết hợp với các dấu hiệu bất thường về da, tóc và trương lực cơ, chúng tôi nghi ngờ bệnh nhân có bất thường về di truyền thần kinh, giải trình tự toàn bộ exome (WES) được thực hiện. Trong thời gian chờ kết quả, bệnh nhân được điều trị triệu chứng tích cực. Sau 1 tháng điều trị trẻ đã được xuất viện với chẩn đoán động kinh cục bộ và duy trì 3 loại thuốc kháng động kinh. Kết quả WES cho thấy bệnh nhân mang đột biến ngưng dịch mã gen *ATP7A* vị trí chrX: 78011239 thay đổi c.1933C>T (p.Arg645Ter), di truyền lặn liên kết NST X. Biến thể bán hợp tử được phân lớp gây bệnh trên Clinvar. Chúng tôi làm thêm xét nghiệm ceruloplasmin trong máu giảm 0,041g/L (bình thường 0,26 - 0,83 g/L), đồng máu: 8,9 umol/l (bình thường 3,14 - 10,99 umol/l) và đồng niệu 24h: 0,028 mg/L (bình thường < 0,06 mg/24h). Bệnh nhân được chẩn đoán xác định bệnh Menkes lúc 4 tháng

tuổi. Đây cũng là ca đầu tiên được chẩn đoán tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Tuy nhiên, bệnh nhân được chẩn đoán muộn và không còn chỉ định điều trị đặc hiệu bằng đồng - histidine.

Hiện tại, bệnh nhân 13 tháng tuổi vẫn còn 3 - 4 cơn co giật/ngày và chậm phát triển nặng, suy dinh dưỡng do ăn kém.



Hình 1. Hình ảnh các động mạch não trong và ngoài sọ xoắn vặn, khẩu kính không đều trên phim CTH mạch não của bệnh nhân thứ nhất



Hình 2. Kết quả xác định đột biến gen của bệnh nhân thứ nhất bằng phương pháp Sanger

Ca bệnh thứ hai

Bệnh nhi nam 3 tháng tuổi, đến khám vì xuất hiện các cơn co giật dạng cơn co thắt ngắn trên 10 cơn/ ngày, mỗi cơn kéo dài 20 - 30 giây. Trẻ là con thứ tư trong gia đình, sinh mổ ở tuổi thai 38 tuần do vết mổ cũ của mẹ, cân nặng lúc sinh 2800g, khóc ngay sau sinh. Gia đình có bốn con: hai chị gái sinh năm 2015 và 2018 đều khỏe mạnh, anh trai thứ ba sinh năm 2023 xuất hiện cơn co giật từ 4 tháng tuổi, giảm trương lực cơ và chậm phát triển nặng, tăng lactat máu dao động 4 - 6 mmol/L (bình thường < 2 mmol/L), MSMS bình thường, CHT sọ não có tổn thương đa ổ chất trắng thùy thái dương- chẩm trái và thái dương đỉnh phải dạng tổn thương cũ dịch hóa. Trẻ đã được làm xét nghiệm gen ty thể ngoài nhân âm tính. Trẻ được chẩn đoán động kinh kháng trị/ theo dõi rối loạn chuyển hóa ty thể, hiện tại trẻ 24 tháng chậm phát triển nặng, giảm trương lực cơ và còn cơn co thắt 5 - 6 cơn/ ngày.

Khám tại thời điểm nhập viện ghi nhận các đặc điểm tương tự như bệnh nhân thứ nhất, trẻ có da và lông tóc đều nhạt màu, tóc ngắn, mỏng xoắn dễ gãy, trẻ giảm trương lực cơ toàn thân, không liệt vận động. Do có tiền sử anh trai mắc bệnh lý thần kinh nặng tương tự, gia đình được tư vấn làm xét nghiệm di truyền sớm, tuy nhiên thời điểm này gia đình chưa đồng ý. Các thăm dò cận lâm sàng nguyên nhân co giật cho thấy: điện não đồ ghi nhận sóng nhọn dạng động kinh đa ổ kèm loạn nhịp cao điện thế. Xét nghiệm máu công thức máu bình thường, điện giải đồ, đường máu và canxi bình thường, lactat máu tăng 3,4 mmol/L (bình thường < 2 mmol/L). CHT sọ não phát hiện động mạch não ngoài ngoằn ngoèo, bất thường tín hiệu chất trắng dưới vỏ vùng thái dương hai bên, rải rác vùng đỉnh hai bên, đầu nhân đuôi, bán cầu tiểu não hai bên. Từ các biểu hiện lâm

sàng và cận lâm sàng, cùng với kinh nghiệm chẩn đoán ca bệnh Menkes trước đó, bệnh nhân được chỉ định các xét nghiệm chuyển hoá đồng. Kết quả; ceruloplasmin giảm nặng 0,027 g/L (bình thường 0,26 - 0,83 g/L), đồng huyết thanh < 2 umol/L (bình thường 3,14 - 10,99 umol/L). Với các kết quả trên, bệnh nhân được theo dõi bệnh Menkes và chúng tôi đã tư vấn lại về vai trò của xét nghiệm gen. Tuy nhiên, tại thời điểm đó, gia đình chưa đồng ý thực hiện xét nghiệm. Bệnh nhân được kiểm soát cơn co giật bằng thuốc vigabatrin (VGB) tăng dần đến 100 mg/kg/ngày sau 1 tuần. Do cơn co thắt vẫn còn nhiều, bệnh nhân được phối hợp thêm LEV, tăng liều đến 100 mg/kg/ngày. Sau 2 tuần, số cơn co giật giảm và bệnh nhân được xuất viện. Tuy nhiên, sau đó trẻ vẫn phải tái khám nhiều lần vì tình trạng co giật không kiểm soát được mặc dù đã được điều trị phối hợp nhiều thuốc kháng động kinh. Ở lần nhập viện lúc trẻ 5 tháng, sau khi được giải thích lại về nghi ngờ bệnh lý di truyền thần kinh và ý nghĩa xét nghiệm gen giúp chẩn đoán xác định, gia đình đồng ý thực hiện xét nghiệm gen toàn bộ hệ gen (WGS). Kết quả ghi nhận mất đoạn lớn từ exon 7 đến exon 12 của gen ATP7A vị trí chrX: 78007331 - 78017781, được phân lớp có khả năng gây bệnh theo hướng dẫn phân lớp biến thể của Hiệp hội di truyền Y khoa Hoa Kỳ. Biến thể này đã được khẳng định lại bằng kỹ thuật PCR (hình 3). Bệnh nhân được chẩn đoán xác định bệnh Menkes, là ca thứ hai được chẩn đoán tại đơn vị chúng tôi. Tương tự ca bệnh trước, bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn muộn, không còn chỉ định điều trị đặc hiệu, hiện trẻ 11 tháng còn nhiều cơn co giật dù đã điều trị phối hợp ba thuốc kháng động kinh (OXC, LEV, VGB), kèm chậm phát triển tâm thần - vận động nặng và suy dinh dưỡng, viêm phổi tái diễn nhiều đợt.



Hình 3. Hình ảnh giảm sắc tố da, tóc kèm tóc mỏng thưa của bệnh nhân thứ hai



KẾT QUẢ					
STT	Gen	Nhiễm sắc thể	Vị trí	Biến thể	Kết quả
1	ATP7A	X	78007331-78017781	Mất exon 7-12 (10,450 bp)	Phát hiện 01 biến thể bán hợp tử

Hình 4. Kết quả phân tích gen xác nhận đột biến gen ATP7A của bệnh nhân thứ hai bằng phương pháp PCR

Bảng 1. Thông tin lâm sàng của hai bệnh nhân

Đặc điểm	Bệnh nhân số 1	Bệnh nhân số 2
Tuổi chẩn đoán	4 tháng	5 tháng
Giới	Nam	Nam
Cân nặng khi sinh (g)	2500g	2800g
Khởi phát cơn động kinh	3 tháng	3 tháng
Tiền sử gia đình	Bình thường	Anh trai động kinh - chậm phát triển
Khám thần kinh	Chậm phát triển tâm thần vận động, giảm trương lực cơ toàn thân, co giật kháng trị	Chậm phát triển tâm thần vận động, giảm trương lực cơ toàn thân, co giật kháng trị
Đặc điểm kiểu hình	Da giảm sắc tố, tóc mỏng thưa dễ gãy	Da giảm sắc tố, tóc mỏng thưa dễ gãy
Ceruloplasmin huyết thanh (g/L)	0,041	0,027
Đồng huyết thanh (umol/L)	8,9	< 2
CHT sọ não	Các động mạch não xoắn vặn	Các động mạch não ngoằn ngoèo, bất thường tín hiệu chất trắng dưới vỏ vùng thái dương hai bên, rải rác vùng đỉnh hai bên, đầu nhân đuôi, bán cầu tiểu não hai bên
Đột biến gen	Đột biến ngưng dịch mã gen <i>ATP7A</i> thay đổi c.1933C>T (p.Arg645Ter)	Mất đoạn lớn exon 7 - 12 của gen <i>ATP7A</i>
Điều trị	Thuốc chống động kinh: LEV, OXC, TPM	Thuốc chống động kinh: OXC, LEV, VGB

III. BÀN LUẬN

Cả hai bệnh nhân của chúng tôi được chẩn đoán xác định bệnh Menkes dựa vào các đặc điểm lâm sàng, bất thường trên hình ảnh cộng hưởng từ, xét nghiệm ceruloplasmin giảm và xác nhận bằng phân tích gen có đột biến *ATP7A*. Gen *ATP7A* mã hóa protein *ATP7A* tham gia vào quá trình chuyển hoá đồng nội bào. *ATP7A* là một protein xuyên màng được

biểu hiện chủ yếu ở tế bào ruột, nhau thai và hệ thần kinh trung ương. Ở trạng thái ổn định, nó điều hướng Cu đến các enzyme phụ thuộc Cu. Các enzyme cần đồng cho các chức năng sinh hóa quan trọng bao gồm cytochrome C oxidase, dopamine beta-hydroxylase, lysyl oxidase, tyrosinase, superoxide dismutase và peptidyl glycine alpha amid monooxygenase.

Sự thiếu hụt đồng dẫn đến giảm hoạt động của cytochrome C oxydase trong chuỗi hô hấp tế bào, gây thoái hoá thần kinh trung ương và mất điều hoà vận động, đồng thời giải thích nồng độ lactate tăng cao trong máu và dịch não tủy ở hơn 80% các trường hợp với giá trị trung bình khoảng 3,5 mmol/L trong báo cáo của Etienne Mondesert và cộng sự (2020).⁶ Cả hai bệnh nhân của chúng tôi cũng đều có tăng lactat trong máu.

Các biểu hiện về thần kinh là đặc trưng và phổ biến nhất trong bệnh Menkes, bao gồm cơn co giật đa dạng kháng trị, co giật ở giai đoạn sơ sinh và trạng thái động kinh, được quan sát thấy ở hơn 90% bệnh nhân không được điều trị trong độ tuổi từ 6 đến 8 tuần.⁷ Sự tiến triển của cơn co giật trong bệnh Menkes trải qua ba giai đoạn khác nhau. Giai đoạn sớm thường biểu hiện ở trẻ từ 2 đến 3 tháng tuổi bằng giảm trương lực cơ toàn thân, các cơn co giật cục bộ dẫn đến trạng thái động kinh, thường kèm theo sốt. Giai đoạn trung gian thường bắt đầu ở độ tuổi trung bình là 9,5 tháng tuổi dạng cơn co thất nữ nhi kháng trị. Giai đoạn muộn biểu hiện ở độ tuổi trung bình là 24 tháng với các cơn co giật cơ đa ổ và cơn thất trương lực do thoái hóa vỏ não tiến triển.⁸ Các dấu hiệu đặc trưng khác bao gồm thoái triển thần kinh. Bệnh nhân phát triển kỹ năng vận động ở một mức độ nào đó, nhưng không có kỹ năng ngôn ngữ. Hai bệnh nhân của chúng tôi đều biểu hiện các triệu chứng thần kinh như cơn co giật kháng trị từ 3 tháng tuổi, chậm phát triển, giảm trương lực cơ. Tyrosinase là enzym cần thiết cho quá trình tổng hợp melanin, sự thiếu hụt của nó dẫn đến giảm sắc tố da và lông tóc. Bất thường về da và tóc là một trong những dấu hiệu nổi bật trong bệnh Menkes. Hai trẻ trong báo cáo của chúng tôi ghi nhận giảm sắc tố da, tóc mỏng dễ gãy.

Ceruloplasmin là một glycoprotein vận chuyển đồng chính trong máu, bị ảnh hưởng

bởi khả năng sinh học của đồng thấp. Do đó, nồng độ Cu và ceruloplasmin trong máu giảm có thể được sử dụng làm cơ sở để chẩn đoán. Cả hai bệnh nhân đều có nồng độ ceruloplasmin trong máu giảm, trong đó bệnh nhân thứ hai giảm cả nồng độ Cu máu. Enzym lysyl oxidase kết nối các sợi collagen và elastin, sự giảm hoạt động của enzym này dẫn đến sự mất tính toàn vẹn của mạch máu, hậu quả là các mạch máu xoắn vặn bất thường. Trong nghiên cứu của Manara R và cộng sự (2017) chỉ ra sự tăng độ cong ngoằn ngoèo của mạch máu nội sọ là một dấu hiệu bệnh Menkes không thay đổi, không phụ thuộc vào độ tuổi, đây là một dấu hiệu điển hình, chỉ điểm quan trọng để chẩn đoán bệnh trong những tháng đầu đời.⁹ Bệnh nhân thứ nhất của chúng tôi được chụp CHT mạch não lần đầu tiên lúc 3 tháng tuổi cũng ghi nhận dấu hiệu điển hình này. Tổn thương trên CHT sọ não của bệnh nhân thứ hai ngoài dấu hiệu mạch máu ngoằn ngoèo còn ghi nhận bất thường tín hiệu chất trắng dưới vỏ vùng thái dương, vùng đỉnh hai bên, nhân đuôi, bán cầu tiểu não. Các tổn thương chất trắng thùy thái dương, tiểu não, hạch nền cũng đã được báo cáo trong các nghiên cứu trước.^{9,10} Gen *ATP7A* bao gồm 23 exome (150 kb). Có hơn 300 đột biến khác nhau được báo cáo trong bệnh Menkes.³ Giải trình tự gen của bệnh nhân thứ nhất phát hiện đột biến c.1933C>T trong gen *ATP7A*. Đây là biến thể tạo mã kết thúc sớm dẫn đến axit amin 645 Arginine (Arg) thành mã kết thúc Threonine (Ter). Biến thể này đã được báo cáo trên dữ liệu hệ gen lâm sàng Clinvar và được phân loại gây bệnh Menkes. Bệnh nhân thứ 2 phát hiện mất exon 7 - 12 trên gen *ATP7A*. Các đột biến mất đoạn một phần gen này cũng đã được báo cáo là gây bệnh Menkes.^{11,12} Với các trẻ có tiền sử gia đình có con trai hoặc người thân họ ngoại được chẩn đoán mắc bệnh Menkes, hoặc có các biểu hiện lâm sàng nghi ngờ, việc

chẩn đoán sớm đặc biệt là trong giai đoạn sơ sinh, trước khi các triệu chứng lâm sàng xuất hiện rõ rệt là yếu tố then chốt để bắt đầu điều trị kịp thời. Do thiếu hụt enzyme dopamine- β -hydroxylase, chuyển hóa catecholamine bị rối loạn, tỷ lệ catecholamine trong huyết tương được coi là đáng tin cậy nhất để chẩn đoán Menkes trong giai đoạn sơ sinh. Hai tỷ lệ được đưa ra là: Dopamine/Norepinephrine (giá trị > 0,2), hoặc Dihydroxyphenylacetic acid/Dihydroxyphenylglycol (giá trị > 5) có độ nhạy và độ đặc hiệu đạt 100% trong việc phân biệt trẻ mắc bệnh Menkes với trẻ khỏe mạnh trong 30 ngày đầu sau sinh.⁵ Đối với những nơi không có sẵn xét nghiệm catecholamin huyết tương, khuyến cáo phân tích gen *ATP7A* để chẩn đoán bệnh giai đoạn sơ sinh.⁵

Điều trị đặc hiệu bệnh Menkes là cung cấp đồng ngoại sinh cho các tế bào và enzyme chứa đồng. Tiêm dưới da đồng - histidin được báo cáo là phương pháp điều trị hiệu quả nhất và việc tiêm sớm có thể đảo ngược tiến triển của bệnh.⁷ Tuy nhiên, kết quả điều trị có thể có hiệu quả trong các trường hợp chẩn đoán sớm, trước khi xuất hiện triệu chứng và gen *ATP7A* còn hoạt động một phần. Một tổng quan có hệ thống năm 2018 đưa ra khuyến nghị: điều trị bằng tiêm đồng-histidine được khuyến cáo cho các trẻ trai dưới 30 ngày tuổi chẩn đoán bệnh Menkes, không khuyến cáo với các trẻ trai có triệu chứng và sau 30 ngày tuổi.⁵ Hiện nay, chế phẩm đồng - histidine tiêm dưới da chưa được lưu hành tại Việt Nam, đó là một khó khăn trong điều trị cho các bệnh nhân được chẩn đoán bệnh Menkes tại nước ta. Các bệnh nhân Menkes hầu hết tử vong trước 3 tuổi do mất phối hợp vùng hầu họng kèm theo hít sặc, các triệu chứng thần kinh tiến triển và nhiễm trùng đường hô hấp.³ Hiện tại, cả hai trẻ đều chậm phát triển nặng, suy dinh dưỡng và viêm phổi tái diễn nhiều đợt.

IV. KẾT LUẬN

Hai ca bệnh Menkes chúng tôi báo cáo đều là trẻ nam khởi phát động kinh sớm, tiến triển kháng trị, kèm theo các dấu hiệu gợi ý bệnh lý di truyền như giảm trương lực cơ, chậm phát triển và bất thường lông tóc. Hình ảnh học ghi nhận tổn thương hệ mạch não xoắn vặn là những dấu hiệu gợi ý quan trọng trong bệnh lý này. Xét nghiệm ceruloplasmin và đồng huyết thanh giảm giúp định hướng chẩn đoán, lactat máu tăng mức độ vừa là một dấu hiệu chỉ điểm, trong khi xét nghiệm đột biến gen *ATP7A* đóng vai trò quyết định chẩn đoán. Qua hai ca bệnh này, chúng tôi nhấn mạnh tầm quan trọng của việc nghĩ đến bệnh Menkes ở trẻ nữ nhi có động kinh kháng trị khởi phát sớm, đặc biệt khi kèm bất thường lâm sàng đặc trưng, và vai trò quan trọng của xét nghiệm di truyền nhằm chẩn đoán sớm để có kế hoạch điều trị cho người bệnh. Đây cũng là cơ sở để tư vấn di truyền và chẩn đoán trước sinh cho các gia đình có con mắc bệnh Menkes trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kaler SG, Ferreira CR, Yam LS. Estimated birth prevalence of Menkes disease and ATP7A-related disorders based on the Genome Aggregation Database (gnomAD). *Mol Genet Metab Rep.* 2020; 24: 100602. doi:10.1016/j.ymgmr.2020.100602.
2. Kaler SG, Holmes CS, Goldstein DS, et al. Neonatal Diagnosis and Treatment of Menkes Disease. *N Engl J Med.* 2008; 358(6): 605-614. doi:10.1056/NEJMoa070613.
3. Ojha R, Prasad AN. Menkes disease: what a multidisciplinary approach can do. *J Multidiscip Healthc.* 2016; 9: 371-385. doi:10.2147/JMDH.S93454.
4. Verrotti A, Cusmai R, Darra F, et al. Epilepsy in Menkes disease: an electroclinical long-term study of 28 patients. *Epilepsy Res.*

2014; 108(9): 1597-1603. doi:10.1016/j.eplepsyres.2014.08.006.

5. Vairo FPE, Chwal BC, Perini S, Ferreira MAP, de Freitas Lopes AC, Saute JAM. A systematic review and evidence-based guideline for diagnosis and treatment of Menkes disease. *Mol Genet Metab*. 2019; 126(1): 6-13. doi:10.1016/j.ymgme.2018.12.005.

6. Mondesert E, Roubertie A, Girard M, et al. [Menkes disease, a diagnosis to consider in case of severe epilepsy with hyperlactacidemia: a case report]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2020; 78(4): 441-445. doi:10.1684/abc.2020.1566.

7. Panichsillaphakit E, Kwanbunbumpen T, Chomtho S, Visuthranukul C. Copper-histidine therapy in an infant with novel splice-site variant in the ATP7A gene of Menkes disease: the first experience in South East Asia and literature review. *BMJ Case Rep*. 2022; 15(4): e247937. doi:10.1136/bcr-2021-247937.

8. Jain P, Kannan L, Chakrabarty B, et

al. Menkes disease - An important cause of early onset refractory seizures. *J Pediatr Neurosci*. 2014; 9(1): 11-16. doi:10.4103/1817-1745.131471.

9. Manara R, D'Agata L, Rocco MC, et al. Neuroimaging Changes in Menkes Disease, Part 1. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017; 38(10): 1850-1857. doi:10.3174/ajnr.A5186.

10. Manara R, Rocco MC, D'agata L, et al. Neuroimaging Changes in Menkes Disease, Part 2. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017; 38(10): 1858-1865. doi:10.3174/ajnr.A5192.

11. Park HD, Moon HK, Lee J, et al. A Novel ATP7A Gross Deletion Mutation in a Korean Patient with Menkes Disease. *Ann Clin Lab Sci*. 2009; 39(2): 188-191.

12. Tümer Z. An Overview and Update of ATP7A Mutations Leading to Menkes Disease and Occipital Horn Syndrome. *Hum Mutat*. 2013; 34(3): 417-429. doi:10.1002/humu.22266.

Summary

MENKES DISEASE IN CHILDREN: REPORT OF TWO RARE CASES FIRST DIAGNOSED AT THE NATIONAL CHILDREN HOSPITAL

We report the first two cases of Menkes disease diagnosed at the National Children Hospital. Both patients were male infants with seizure onset at 3 months of age, showing a drug-resistant course, generalized hypotonia, global developmental delay, and hypopigmentation of the skin and hair. In the first case, brain magnetic resonance angiography revealed abnormally tortuous cerebral arteries, with low level of serum ceruloplasmin (0.041 g/L). In the second case, both serum ceruloplasmin (0.027 g/L) and serum copper levels were reduced (< 2 µmol/L), brain MRI demonstrated tortuous cerebral vessels accompanied by abnormal signal changes in the white matter and basal ganglia. Genetic analysis identified pathogenic variants in the ATP7A gene, confirming the diagnosis of Menkes disease in both cases. These cases highlight the need to consider Menkes disease early in infants with early-onset, drug-resistant epilepsy associated with characteristic hair and skin abnormalities and tortuous cerebral vasculature, and underscore the critical role of genetic testing in establishing a definitive diagnosis and providing appropriate genetic counseling for affected families.

Keywords: Menkes disease, ATP7A, drug-resistant epilepsy, copper metabolism disorder, children.