

Espectro fenotípico y genotípico de la distonía causada por el gen *KMT2B*. Descripción de tres casos colombianos

Jorge L. Ramón-Gómez, Óscar Bernal-Pacheco, Ana M. Zarante-Bahamón, Natalia Martínez-Córdoba, Isabella Lince-Rivera

Introducción. La distonía relacionada con *KMT2B* es un trastorno del movimiento hiperkinético, de inicio en la infancia, caracterizado inicialmente por distonía focal de las extremidades inferiores que progresa a una distonía generalizada con mayor afectación cervical, craneal y laríngea. Hasta el momento se han descrito aproximadamente 100 variantes causantes de enfermedad, y la mayoría son *de novo*. La presentación clínica de la distonía con hallazgos fenotípicos comunes en los pacientes, asociada a frecuente afectación del neurodesarrollo, afectación intelectual y otros trastornos del movimiento, hace pensar más en el espectro *KMT2B* como una condición sindrómica, más que en una distonía aislada de inicio temprano, como clásicamente se ha clasificado.

Casos clínicos. Se presenta el caso de tres pacientes con regresión del neurodesarrollo, distonía focal de los miembros inferiores con posterior generalización, en quienes se identificaron tres variantes en el gen *KMT2B*, en dos de los casos *de novo* (en una de ellas se desconoce la segregación), y dos de ellas comunicadas por primera vez en la bibliografía. La edad media de presentación fue menor a la edad promedio notificada a nivel mundial.

Conclusiones. Describimos una serie de pacientes colombianos con distonía *DYT-KMT2B* (la más grande en nuestro conocimiento a nivel local), lo que nos permite ampliar la relación genotipo-fenotipo de esta distonía genética. Si bien múltiples individuos afectados siguen un curso de enfermedad similar, es importante determinar las características clínicas que pueden estar asociadas, como la regresión del neurodesarrollo y su potencial clasificación como distonía compleja. Describimos, además, dos nuevas variantes asociadas al fenotipo.

Palabras clave. Distonía. Genética. *KMT2B*. Neurodesarrollo. Trastorno del movimiento. Trastornos distónicos.

Introducción

Los trastornos del movimiento en pediatría comprenden un grupo heterogéneo de condiciones (tics, mioclonías, temblores, distonía, corea, parkinsonismo y ataxia, entre otros). Entre las alteraciones hiperkinéticas, la distonía es una de las más comúnmente notificadas y se caracteriza por una actividad muscular involuntaria, simultánea de músculos agonistas y antagonistas, que causa fluctuaciones en el tono y lleva a posturas o movimientos anómalos de torsión, lentos y repetitivos [1]. Su clasificación se realiza según las características clínicas (eje I), en las que se incluyen la edad de inicio, la distribución corporal, el patrón temporal y los trastornos del movimiento asociados; y su etiología (eje II), la cual es heterogénea y puede ser adquirida (por una causa específica conocida, como lesión cerebral perinatal, traumática o infecciosa, entre otras) o genética [1].

Con relación a las distonías generalizadas de inicio en la infancia, se han descrito múltiples variantes genéticas a lo largo de los últimos años, entre las que se encuentran variantes del gen *KMT2B*.

La asociación entre este gen y la distonía se ha

descrito recientemente [2], y se encuentra como característica común entre los pacientes expuestos la progresión de una distonía focal de inicio en los miembros inferiores a una posterior afectación generalizada, que daña mayoritariamente la región cervical, craneal y laríngea [3].

Presentamos una serie de pacientes colombianos con nuevas variantes patógenas del gen *KMT2B*, que amplían el espectro de presentación fenotípica, así como otras características asociadas.

Casos clínicos

Caso 1

Niño de 11 años y 7 meses, fruto de una primera gestación de padres jóvenes no consanguíneos, sin historia familiar de enfermedades neurológicas, quien cursó con restricción del crecimiento intrauterino como antecedente prenatal. Nació por vía vaginal a las 36 semanas, con peso al nacer de 2.450 g y talla de 45 cm. En el tercer día de vida presentó ictericia, que requirió fototerapia.

Departamento de Neurología Pediátrica (J.L. Ramón-Gómez). Departamento de Neurología (O. Bernal-Pacheco). Departamento de Genética. Instituto Roosevelt (A.M. Zarante-Bahamón). Hospital Universitario San Ignacio (A.M. Zarante-Bahamón). Departamento de Neurología Pediátrica. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia (N. Martínez-Córdoba, I. Lince-Rivera).

Correspondencia:

Dr. Jorge Luis Ramón Gómez. Departamento de Neurología Pediátrica. Instituto Roosevelt. Avenida circunvalar, #17-50. Bogotá, Colombia.

E-mail:

jorgeluisramongomez@yahoo.com

ORCID:

0000-0002-2697-2380 (J.L.R.G.).
0000-0001-6435-3137 (O.B.P.).
0000-0002-2244-0838 (A.M.Z.B.).
0000-0002-1416-3201 (I.L.R.).
0000-0002-2446-7890 (N.M.C.).

Acceptado tras revisión externa: 09.02.24.

Conflicto de intereses:

No declarado.

Cómo citar este artículo:

Ramón-Gómez JL, Bernal-Pacheco O, Zarante-Bahamón AM, Martínez-Córdoba N, Lince-Rivera I, Martínez-Córdoba N. Espectro fenotípico y genotípico de la distonía causada por el gen *KMT2B*. Descripción de tres casos colombianos. Rev Neurol 2024; 78: 285-91. doi: 10.33588/rn.7810.2023279.

© 2024 Revista de Neurología



Figura 1. Foto tomada con consentimiento y autorización del tutor del paciente, con evidencia de punta nasal bulbosa y facies elongadas.



Su neurodesarrollo fue normal hasta los 10 meses, momento en el que inició con retraso en la adquisición de sus hitos motores y del lenguaje, asociado a baja talla y bajo peso. Se iniciaron terapias de rehabilitación y tratamiento por endocrinología pediátrica por deficiencia en la hormona del crecimiento, y se comenzó suplencia a los 26 meses.

A los 9 años se identificó alteración en el patrón de la marcha, que inició con inversión del pie izquierdo al realizar movimientos. Fue valorado ambulatoriamente y se indicó colocación de ortesis, sin mejoría. Presentó evolución progresiva de distonía en el miembro inferior, que se asoció posteriormente a alteración del lenguaje en relación con la aparición de disartria distónica.

Desde los 11 años se evidenció afectación del otro miembro inferior de las mismas características. En la valoración se encontraron funciones mentales superiores conservadas, disartria mixta con inteligibilidad del 100%, aumento de reflejos miotendinosos generalizados, marcha con rotación interna y eversion de pies bilateral con predominio izquierdo, distonía en *hallux* bilateral y también afectación distónica de los miembros superiores, mayoritariamente del izquierdo. En el examen físico se evidenciaron facies alargadas, punta nasal

bulbosa, sinofridia, cejas pobladas, discreta ptosis palpebral bilateral, hipoplasia mediofacial, narinas antevertidas, pabellones auriculares rotados y filtro largo (Fig. 1).

Se realizaron estudios metabólicos, de electrodiagnóstico y genéticos, y neuroimágenes (Tabla I), además de valoración por oftalmología, medicina física y rehabilitación, ortopedia, genética y neurología pediátrica. Se consideró una posible etiología genética, por lo que se realizó secuenciación exómica completa en trío, la cual mostró la presencia de una variante patógena en heterocigosis en el gen *KMT2B*, c.5689del, p.His1897Thrfs*37, *de novo*. Previamente se realizó un estudio de microarreglos, el cual mostró una variante de significado incierto no relacionada con el cuadro clínico del paciente.

Se inició tratamiento farmacológico con levodopa-carbidopa, con dosis en ascenso progresivo, con adecuada respuesta, y presentó mejoría de la distonía laríngea y en las extremidades. Se encuentra a la espera de ser valorado por el grupo de neurocirugía funcional para evaluar la posibilidad de estimulación cerebral profunda como parte de su tratamiento.

Caso 2

Niña de 12 años, fruto de una tercera gestación de padres sanos no consanguíneos, con embarazo de alto riesgo por madre de edad avanzada, preeclampsia y antecedente de aborto. Nació por vía de cesárea a las 38 semanas, con adaptación neonatal espontánea.

Su neurodesarrollo fue normal hasta los 4 años, momento en que presentó regresión de las habilidades motoras finas y gruesas, del lenguaje y sociales. Inició con marcha en puntas y posturas distónicas del hemicuerpo izquierdo, predominantemente en el miembro inferior, con aparición de inversión de pie que impedía la marcha, además de disartria, con posterior progresión al hemicuerpo contralateral. Estas posturas distónicas se exacerbaban en horas de la noche y se asociaron a alteración de las funciones cognitivas superiores. Se consideró distonía generalizada de inicio infantil de posible etiología genética, por lo que se solicitó inicialmente panel de secuenciación de nueva generación de 21 genes para distonía, el cual fue negativo. Dada la alta sospecha de entidad monogénica, se continuó con un estudio de secuenciación exómica completa individual que evidenció la presencia de una variante de significado incierto en heterocigosis en el gen *KMT2B*, c.4973_4974insTGTGTG, p. Cys1658_Leu1659insValCys), compatible con clínica presentada por la paciente, con demás estudios normales

Figura 2. Foto tomada con autorización del tutor de la paciente en la que se evidencia hipoplasia mediofacial, sinofridia, punta nasal bulbosa y facies elongadas.



Tabla I. Estudios realizados a los pacientes descritos.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	
Metabólicos	Aminoácidos cuantitativos en sangre por HPLC	–	Normal	Normal
	Electrólitos, perfil hepático y renal, gases arteriales y perfil tiroideo	Normal	Normal	Normal
	CPK	Normal	Normal	Normal
	Amonio, lactato y piruvato	Normal	Normal	Normal
	Vitamina B12	–	–	Normal
	Ceruloplasmina	–	Normal	–
Electrodiagnóstico	EMG + VNC	Normal, ondas F y H adecuadas a la latencia	Normal	Normal
	Potenciales evocados somatosensoriales tibial y mediano	Normal	–	–
Genéticos	Hibridación genómica comparada	Ganancia en el locus 17p21,31 de 0,104 Mb VUS del gen <i>KANSL1</i> (no relacionado con la clínica)	–	–
	Panel de NGS para distonías	–	Normal	–
	Secuenciación exómica	<i>KMT2B</i> : c.5689del, (p. His1897Thrfs*37), <i>de novo</i>	<i>KMT2B</i> : c. 4973_4974 insTGTGTG, (p. Cys1658_Leu1659insValCys)	<i>KTM2B</i> : c.5230_5233 delTCTG, (p.Ser1744Ilefs*150), <i>de novo</i>
Imágenes	RM cerebral	Normal	Normal	Normal
	RM de columna cervical-dorsal-lumbar	Normal	Normal	Normal
	Espectroscopía	-	Normal	-

CPK: creatina fosfocinasa; EMG + VNC: electromiografía y velocidad de neuroconducciones; HPLC: cromatografía líquida de alta eficacia; NGS: secuenciación de nueva generación; RM: resonancia magnética; VUS: variante de significado incierto.

(Tabla I). Adicionalmente, se solicitó un estudio de segregación a los padres, el cual no se ha podido realizar.

En la descripción fenotípica presentó frente amplia, cejas pobladas, sinofridia, punta nasal bulbosa, presencia de leve ptosis palpebral, filtro largo, narinas antevertidas, hipoplasia mediofacial, pabellones auriculares rotados posteriores y facies elongadas (Fig. 2).

Recibió tratamiento farmacológico, quirúrgico y de rehabilitación, con terapias de rehabilitación, corrección quirúrgica del pie equino izquierdo a los 5 años e inicio de levodopa-carbidopa sin mejoría de la sintomatología, por lo que se añadió biperideno y trihexifenidilo, este último suspendido por falta de mejoría; posteriormente a la adición del clonacepam, se logró la estabilización del cuadro. También se encuentra a la espera de ser valorado por el grupo de neurocirugía funcional para evaluar la posibilidad de estimulación cerebral profunda.

Caso 3

Niña de 13 años y 8 meses, fruto de una quinta gestación, con embarazo de alto riesgo por madre de edad avanzada. Nació por vía vaginal con adapta-

ción neonatal espontánea y a las cuatro horas cursó con dificultad respiratoria que requirió oxígeno por cánula nasal, con posterior retirada. Su neurodesarrollo fue normal hasta los 6 años, momento en el que presentó regresión del neurodesarrollo con pér-

Figura 3. Foto tomada con autorización del tutor de la paciente en la que se observa punta nasal bulbosa, hipoplasia mediofacial y facies elongadas.



dida de las habilidades motores (fina/gruesa) y del lenguaje. Inició con inversión del pie izquierdo y marcha en punta de pie, que fue bilateral a los dos meses de iniciada la sintomatología, y posterior dificultad para la emisión de palabras, sin alteración cognitiva y con afectación total de su funcionalidad a los 8 años. Se iniciaron estudios etiológicos en relación con cuadriparesia distónica hereditaria (Tabla I), con informe de exoma clínico completo en trío que evidencia la presencia de una variante probablemente patógena en heterocigosis en el gen *KMT2B* c.5230_5233 delTCTG (p.Ser1744Ilefs*150), *de novo*. Adicionalmente, se evidenciaron rasgos físicos característicos de frente amplia, punta nasal bulbosa, narinas antevertidas, hipoplasia mediofacial y facies elongadas (Fig. 3).

Se realizó la corrección del pie equino varo bilateral y, a nivel farmacológico, se inició levodopa-carbidopa sin mejoría significativa. Estuvo hospitalizada por estado distónico a los 8 años, cuando se le realizó titulación de primer medicamento y se adicionó pregabalina, biperideno, baclofeno y diazepam, con mejoría parcial de la sintomatología. De manera reciente se realizó rotación de benzodiacepina a clonacepam e inicio de tetrabenacina, con suspensión de la pregabalina.

Discusión

La distonía relacionada con *KMT2B* (*DYT-KMT2B*), también conocida como *DYT 28* o *distonía 28*, es una enfermedad autosómica dominante reconocida recientemente [2]. Desde su descripción inicial se han notificado alrededor de 100 variantes patógenas o probablemente patógenas en la bibliografía (ClinVar Miner) [4]. Hasta el momento, la mayoría de las personas identificadas tiene una variante patógena de *KMT2B de novo* (aproximadamente, un 84%), y el resto (16%) presenta una variante heredada, un 10% atribuible a un padre sintomático y un 6% a un padre no afectado, que muestra una penetrancia incompleta para la condición [1].

El gen *KMT2B* se localiza en Cr19q13.12 y es un miembro de la familia de proteínas SET/MLL que participa específicamente en la metilación de la histona 3 lisina 4 (H3K4), expresada de forma ubicua a nivel de los tejidos corporales, predominantemente a nivel cerebral y renal, en el timo, el hígado, los testículos, los ovarios y la próstata [2]. Esta metilación es una importante modificación epigenética involucrada en la activación de genes, además de una transcripción activa y estable, que son esenciales para el desarrollo normal [5]. El mecanismo patógeno exacto aún está en estudio, pero esta desregulación de la metilación se sabe que tiene un efecto sobre la activación transcripcional y la estabilidad de una variedad de genes.

Como en el caso de los tres pacientes notificados (Tabla II), clínicamente se caracteriza por tener un curso progresivo de la enfermedad que evoluciona comúnmente de distonía focal en los miembros inferiores (manifestada como marcha en puntas, alteración en el patrón de la marcha o dificultades en el equilibrio) a distonía generalizada con afectación predominantemente cervical, craneal y laríngea (que puede presentarse como retrocollis, tortícolis, disartria/anartria, disfonía y dificultades para tragar y masticar). La edad promedio de inicio fue de 4 años, un poco menor que la media comunicada en la bibliografía (7 años); sin embargo, se ha notificado el inicio después de la segunda década en unos pocos pacientes [3]. Las alteraciones en la comunicación, secundarias a dificultades de articulación y bajo volumen del habla, son comunes [5,6]. Se ha descrito disfunción bulbar, lo cual puede conducir a una deglución deficiente [2]. Se notifican comúnmente discapacidad intelectual y retraso del neurodesarrollo. En nuestra serie de casos se presentó afectación del neurodesarrollo en los tres pacientes en grado variable. Los hallazgos adicionales pueden incluir trastornos del movimiento ocular, cambios

en la piel, comorbilidades psiquiátricas (trastorno por déficit de atención/hiperactividad, ansiedad, depresión y trastorno obsesivo-compulsivo), mioclonías, crisis epilépticas, espasticidad y pérdida auditiva neurosensorial [6].

Un fenómeno importante en *DYT-KMT2B* es la presencia de características fenotípicas, principalmente a nivel facial, y la presencia de microcefalia, que han sido descritas en grandes series de casos [7], y específicamente hallazgos encontrados en nuestros pacientes, como facies elongadas, punta nariz bulbosa y ptosis, que ya se han mostrado en series de casos con descripción fenotípica específica de la condición [2,5,6]. La conjunción de estos hallazgos presentes con frecuencia, asociados a las manifestaciones neurológicas complejas, hace pensar en la *DYT-KMT2B* más como una distonía presente dentro de un cuadro sindrómico con múltiples manifestaciones no ligadas *per se* al trastorno del movimiento, más que como una distonía aislada de inicio temprano, como clásicamente se ha postulado [6].

En las neuroimágenes se ha descrito la presencia de lesiones hipointensas sutiles en T₂ en el globo pálido interno [8]; sin embargo, se han notificado en pacientes pediátricos (no en adultos), por lo que se ha sugerido que pueden representar un fenómeno dependiente de la edad. En el caso de nuestra serie, las neuroimágenes, tanto cerebrales como espinales, no presentaron anomalías, lo que se correlaciona con la mayoría de los informes de caso descritos hasta el momento.

Genéticamente, los enfoques de pruebas moleculares pueden incluir una combinación de pruebas dirigidas a genes (pruebas de un solo gen, panel de múltiples genes), microarreglos, secuenciación exómica o genómica, en los que se debe evidenciar una variante patógena o probablemente patógena heterocigota en *KMT2B* o una delección heterocigota de 19q13.12 que abarca la totalidad de *KMT2B* [1]. Sin embargo, dado el número considerable de genes y variantes diferentes que pueden causar distonía sugestiva de esta patología, la aproximación genética de pruebas de un solo gen suele ser poco práctica, por lo que las pruebas genómicas integrales suelen ser la mejor opción. En el caso 2, a la paciente se le realizó un panel de secuenciación de nueva generación para distonías, el cual fue negativo, debido a la ausencia de la inclusión del gen, probablemente por la reciente descripción de esta entidad a ese momento. Dado el gran número de fenotípicos clínicos y el solapamiento clínico, la secuenciación exómica con variante de número de copias cada vez se utiliza más [6]. Dentro de los diagnósticos diferenciales

Tabla II. Principales características clínicas entre los pacientes.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Edad/sexo	11 años/masculino	12 años/femenino	13 años/femenino
Historia familiar	No	No	No
Edad de inicio	10 meses	4 años	6 años
Trastorno(s) del movimiento	Distonía	Distonía	Distonía
Sitio de inicio	Pie izquierdo	Hemicuerpo izquierdo	Pie izquierdo
Distribución de la distonía	Miembros inferiores, laringe y miembros superiores	Laringe y hemicuerpo derecho	Miembros inferiores bilaterales, laringe, miembros superiores y tronco
Tratamiento farmacológico	Levodopa-carbidopa	Levodopa-carbidopa Biperideno Trihexifenidilo	Levodopa-carbidopa Pregabalina Biperideno Baclofeno Diacepam
Clasificación del eje I de distonía	Edad de inicio: infantil Distribución: generalizada Patrón temporal: progresivo persistente Características asociadas: aislada	Edad de inicio: niñez Distribución: generalizada Patrón temporal: progresivo persistente Características asociadas: aislada	Edad de inicio: niñez Distribución: generalizada Patrón temporal: progresivo persistente Características asociadas: aislada
Clasificación del eje II de distonía	Genética	Genética	Genética

en este grupo de pacientes se deben considerar otros trastornos hereditarios del movimiento y algunos errores innatos del metabolismo o enfermedades mitocondriales, situación en la que las pruebas genómicas integrales, como la secuenciación exómica con variante de número de copias, son la mejor opción, lo cual se logró en nuestra serie de casos [7,8].

En cuanto a las variantes encontradas en los casos, la variante c.5689del no se ha descrito anteriormente en la bibliografía. La variante del caso 2, c.4973_4974, da como resultado la inserción de dos aminoácidos, pero conserva la integridad del marco de lectura. Esta variante no está presente actualmente en las bases de datos poblacionales o ni descrita en la bibliografía indexada. Por lo tanto, sigue clasificada como una variante de significado incierto; sin embargo, ésta se correlaciona con la clínica del paciente, no es posible determinar si ésta es *de novo* y se encuentra pendiente un estudio de segre-

gación en los padres. En el caso 3, la variante c.5230_5233 delTCTG, se predice que, al generar un cambio en el marco de lectura, dará como resultado una pérdida o interrupción de la función normal de la proteína, y ha sido descrita previamente en la bibliografía en un paciente masculino, con inicio de los síntomas motores a los 9 años, con distonía unilateral en los miembros inferiores, y se descartó la presencia de la variante en la madre [7]. En nuestro caso, la variante fue *de novo* en el probando. En Colombia se cuenta con un informe de caso previo, en el cual la paciente presenta una variante de tipo *frameshift* probablemente patógena en el gen *KMT2B* c.1205delC, p.(Pro402Hisfs*5), no encontrada en nuestra serie de casos [9,10].

Aunque el estudio de segregación no influye de manera directa en la clasificación de las variantes, dada la penetrancia incompleta de la enfermedad, es importante su realización para brindar un adecuado asesoramiento genético a los padres, al ser una condición autosómica dominante.

Los ensayos con levodopa y otros agentes antidistónicos de uso común (trihexifenidilo, baclofeno, gabapentina, tetrabenacina y benzodiazepinas) han tenido un beneficio clínico mínimo a largo plazo en la distonía por *KMT2B* según lo comunicado en la bibliografía, lo que es compatible con nuestra serie de casos, en donde el 66% de los pacientes usa más de dos medicamentos. Hasta la fecha, en alrededor de 59 pacientes se ha realizado estimulación cerebral profunda interna con una respuesta clínica evidente en todos los pacientes, y en algunos se ha notificado incluso el regreso a la deambulación independiente. Nuestros tres pacientes se encuentran a la espera de valoración por neurocirugía funcional.

El inicio de un plan de rehabilitación integral temprano es esencial para apoyar habilidades de alimentación, comunicación y función motora, con el fin de prevenir complicaciones ortopédicas, como cifoescoliosis, contracturas articulares o luxación de cadera.

Si bien aún no existe tratamiento curativo, el tratamiento sintomático debe ser acuciante, conformado por un equipo interdisciplinario, dentro de los que se incluyan servicios como fisioterapia, terapia ocupacional, fonoaudiología, ortopedia pediátrica, fisiatría, nutrición, psiquiatría infantil, genética y neurología pediátrica.

Conclusiones

En este estudio describimos las características clínicas y genéticas de una serie de casos en nuestro país de pacientes notificados hasta el momento con mutaciones en *KMT2B*. Una mayor identificación de las variantes de esta distonía permitirá una mejor apreciación del espectro fenotípico y la progresión de la enfermedad. En la correlación de las manifestaciones clínicas de estos casos, fuera de la concordancia con lo encontrado en la bibliografía, es llamativa la presencia prominente de manifestaciones no ligadas directamente a un trastorno del movimiento, como manifestaciones neurológicas complejas y fenotípicas comunes en los casos descritos, que hace pensar más en un espectro sindrómico de distonía con manifestaciones dismórficas y neurológicas complejas, en contraste con la visión de *KMT2B* como una distonía aislada de inicio temprano.

Bibliografía

- Owczarzak LR, Hogan KE, Dineen RT, Gill CE, Li MH. A new pathologic *KMT2B* variant associated with childhood onset dystonia presenting as variable phenotypes among family members. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2022; 12: 7.
- Baizabal-Carvallo JF, Alonso-Juarez M. Generalized dystonia associated with mutation in the histone methyltransferase gene *KMT2B* (*DYT28*) and white matter abnormalities. *Parkinsonism Relat Disord* 2018; 49: 116-7.
- Monfrini E, Ciolfi A, Cavallieri F, Ferilli M, Soliveri P, Pedace L, et al. Adult-onset *KMT2B*-related dystonia. *Brain Commun* 2022; 4: 1-8.
- Meyer E, Carss KJ, Rankin J, Nichols JME, Grozeva D, Joseph AP, et al. Mutations in the histone methyltransferase gene *KMT2B* cause complex early-onset dystonia. *Nat Genet* 2017; 49: 223-37.
- Aksoy A, Yaylı Köken Ö, Ceylan AC, Toptaş Dedeoğlu Ö. *KMT2B*-related dystonia: challenges in diagnosis and treatment. *Mol Syndromol* 2022; 13: 159-64.
- Zech M, Lam DD, Winkelmann J. Update on *KMT2B*-related dystonia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019; 19: 92-11.
- Cif L, Demailly D, Lin JP, Barwick KE, Sa M, Abela L, et al. *KMT2B*-related disorders: expansion of the phenotypic spectrum and long-term efficacy of deep brain stimulation. *Brain* 2020; 143: 3242.
- Gorman KM, Meyer E, Kurian MA. Review of the phenotype of early-onset generalised progressive dystonia due to mutations in *KMT2B*. *Eur J Paediatr Neurol* 2018; 22: 245-56.
- Rangel YA, Espinosa E. Nueva mutación en el gen *KMT2B* como causa de distonía generalizada de inicio temprano: reporte de caso. *Biomédica* 2022; 42: 429-34.
- Bertoli-Avella AM, Beetz C, Ameziane N, Rocha ME, Guatibonza P, Pereira C, et al. Successful application of genome sequencing in a diagnostic setting: 1007 index cases from a clinically heterogeneous cohort. *Eur J Hum Genet* 2021; 29: 141-53.

Phenotypic and genotypic spectrum of *KMT2B* dystonia. Description of three Colombian patients

Introduction. *KMT2B*-related dystonia is a childhood-onset movement disorder characterized by focal dystonia of the lower extremities progressing to generalized dystonia with predominant cervical, cranial, and laryngeal involvement. So far, fewer than 100 variants have been reported, the vast majority being de novo mutations. The presenting frame of *KMT2B* dystonia, with dysmorphology features and other complex neurologic symptoms shows the spectrum of *KMT2B* dystonia as a probable syndromic disease, rather than an isolated early-onset dystonia, which has been the classic view of the condition.

Case reports. We report three patients who presented regression in their neurodevelopment, focal dystonia of the lower limbs with subsequent generalization, in whom two de novo variants were reported in the *KMT2B* gene, with a mean age of presentation lower than the average reported worldwide.

Conclusions. We describe the largest local series of patients with *KMT2B* dystonia in Colombia (to our knowledge), which allows us to expand the genotype-phenotype relationship of this genetic dystonia. Although many affected individuals follow a similar disease course, it is important to determine clinical features that may be associated such as neurodevelopmental regression.

Key words. Dystonia. Dystonic disorders. Genetics. *KMT2B*. Movement disorders. Neurodevelopment.