

Дистония 28-го типа с ранним началом (DYT-KMT2B): клинический случай

В.А. Буланова¹, М.А. Быканова¹, Н.А. Кулева²

¹Кафедра нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 150000 Ярославль, ул. Революционная, 5;

²Медико-генетическая консультация ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр»; Россия, 150042 Ярославль, Тутаевское шоссе, 31в

Контакты: Вера Александровна Буланова vabulanova@mail.ru

В статье впервые в отечественной литературе представлено клиническое наблюдение пациента с редкой формой первичной дистонии – дистонией 28-го типа, ассоциированной с гетерозиготной мутацией в гене *KMT2B* (OMIM: 617284). Заболевание дебютировало в возрасте 6 лет с унилатеральной дистонией стопы и приобрело черты генерализованной дистонии в течение одного года. Обнаруженная у пробанда мутация (chr19:36229249GC>G) не была описана ранее. Дистония оказалась нечувствительной к препарату леводопы, эффект ботулинотерапии был недостаточным, заметный клинический результат был достигнут при глубокой стимуляции мозга (DBS).

Ключевые слова: первичная дистония, мутация гена *KMT2B*, DYT-KMT2B

Для цитирования: Буланова В.А., Быканова М.А., Кулева Н.А. Дистония 28-го типа с ранним началом (DYT-KMT2B): клинический случай. Русский журнал детской неврологии 2022;17(3):79–84. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-79-84

Dystonia type 28 with early onset (DYT-KMT2B): a clinical case

V.A. Bulanova¹, M.A. Bykanova¹, N.A. Kuleva²

¹Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia; 5 Revolutionary St., Yaroslavl 150000, Russia;

²Medical and Genetic Consultation, Yaroslavl Regional Perinatal Center; 31b Tutaevskoe Shosse, Yaroslavl 150042, Russia

Contacts: Vera Aleksandrovna Bulanova vabulanova@mail.ru

This article presents a clinical observation of a patient with a rare form of primary dystonia – type 28 dystonia associated with a heterozygous mutation in the *KMT2B* gene (OMIM: 617284) for the first time in the Russian literature. The disease started at the age of 6 years with unilateral dystonia of the foot, acquired the features of generalized dystonia in the 1st year from the beginning. The mutation found in proband (chr19:36229249GC>G) was not described earlier. Dystonia was insensitive to levodopa, the effect of botulinum toxin treatment was insufficient; a notable clinical result has been achieved with deep brain stimulation (DBS).

Keywords: primary dystonia, mutation of the gene *KMT2B*, DYT-KMT2B

For citation: Bulanova V.A., Bykanova M.A., Kuleva N.A. Dystonia type 28 with early onset (DYT-KMT2B): a clinical case. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2022;17(3):79–84. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-79-84

Дистония — синдром двигательных нарушений в виде устойчивых сокращений мышц, часто вызывающих повторяющиеся скручивающие движения или аномальные позы [5]. Дистония, начавшаяся в возрасте моложе 20 (по некоторым данным, 30) лет, определяется как «дистония с ранним началом» [5]. Среди

основных причин дистонии у детей рассматриваются церебральный паралич, нейродегенеративные заболевания и первичные дистонии [1]. Частота первичных дистоний с ранним началом составляет в различных популяциях от 2 до 50 случаев на 1 млн населения [11]. Наиболее распространенной является дистония

1-го типа, связанная с мутацией в гене *TOR1A* (DYT-TOR1A) [3]. Поиск мутации в данном гене рекомендуется во всех случаях первичной дистонии с дебютом в возрасте до 30 лет с первоначальным вовлечением конечностей, а при краниоцервикальной локализации гиперкинеза рекомендуется тестирование гена *THAP1* для исключения дистонии 6-го типа [2, 5]. Мутация в гене *GCH-1* играет ключевую роль в развитии ДОФА-чувствительной дистонии (DYT5/DYT14) с ранним началом и выраженным терапевтическим эффектом малых доз леводопы [12, 17].

В 2016 г. 2 независимые группы исследователей [13, 18] опубликовали данные о пациентах с ранним дебютом дистонии и мутациями, затрагивающими ген лизинспецифической гистоновой N-метилтрансферазы 2B (*KMT2B*), расположенный на длинном плече 19-й хромосомы. Ген *KMT2B* кодирует фермент, участвующий в посттрансляционной модификации гистонов, играющей важную роль в регуляции экспрессии генов [16], и, по экспериментальным данным, в нейрональной трансдифференцировке [6, 7]. У больных дистонией определяется либо патогенная мутация в гене *KMT2B* (сдвиг рамки считывания, мутация сайта сплайсинга, носенс- или миссенс-мутации), либо делеция 19q13.12, включающая ген *KMT2B* [14]. Общим патогенетическим механизмом считается гаплонедостаточность, однако конкретные звенья патогенеза дистонии пока не уточнены. Согласно порядку описания, эта дистония является 28-й (OMIM: 617284) и, в соответствии с современной номенклатурой [13], обозначается DYT-KMT2B. Предполагается, что данная форма составляет до 10 % всех дистоний с ранним началом [18]. М. Carecchio и соавт. обнаружили DYT-KMT2B у 21,5 % пациентов в возрасте до 18 лет с дистонией (с исключенными ранее мутациями в других генах, ответственных за дистонию) [8]. DYT-KMT2B наследуется по аутосомно-доминантному типу, без различий по полу. К середине 2019 г. в мире было описано 66 различных вариантов мутаций у 76 пациентов с DYT-KMT2B [19], что указывает на отсутствие «мажорной» мутации. В большинстве случаев патогенная мутация возникает *de novo*, около 10 % пациентов наследуют мутацию от больного родителя, 6–9 % (обычно миссенс-мутации) — от клинически асимптомного родителя [14, 19]. В типичном случае DYT-KMT2B — тяжелая генерализованная дистония, начинающаяся в I декаде жизни. Средний возраст дебюта — 6 лет [9]. При мутациях, ведущих к синтезу усеченного белка, заболевание развивается достоверно раньше, чем при внутригенных миссенс-мутациях (в среднем, в 4,1 и 6,4 года соответственно) [14]. Обычно DYT-KMT2B начинается как фокальная дистония нижних конечностей, но прогрессирует с вовлечением шейных, краниальных и ларингеальных мышц, становясь генерализованной через 2–4 года (до 11 лет) от появления первых симптомов [4, 9].

Типичны также дизартрия, дисфония, нарушения жевания и глотания. Среди редких начальных симптомов описаны дистонический тремор, кинезиогенный миоклонус [14], писчий спазм [18]. Нередко сообщается об интеллектуальном дефиците или задержке психического развития, обычно предшествующей появлению дистонии и не прогрессирующей в дальнейшем. Возможна изолированная задержка речевого развития. Дополнительными симптомами могут быть глазодвигательные нарушения (страбизм, окуломоторная апраксия, гипометрия вертикальных саккад, затруднение инициации саккад), пирамидные симптомы в нижних конечностях (при отсутствии парезов), спастичность, кожные изменения (аплазия кожи, редкие волосы, редкие или отсутствующие ресницы или брови, гипертрихоз и ихтиоз), коморбидные психиатрические синдромы (дефицит внимания, гиперактивность, тревога, депрессия, обсессивно-компульсивные расстройства), сенсоневральная тугоухость, эпилептические приступы (редко), легкие дисморфические черты («луковичный» кончик носа, удлиненное лицо, низкое расположение ушных раковин, тонкая верхняя губа, широкая переносица, микрогнатия), низкорослость, микроцефалия [8, 14, 18]. Клиническая картина у большинства пациентов сходна, хотя описаны случаи с более мягким и атипичным течением. Тяжесть двигательных нарушений варьирует в широком диапазоне: от легких нарушений походки до невозможности ходить. Ожидаемая продолжительность жизни при DYT-KMT2B неизвестна, но есть сообщения о пациентах, достигших 7-го десятилетия жизни [18]. Магнитно-резонансная томография головного мозга демонстрирует или норму [9], или аномалии в виде тонких симметричных гипоинтенсивных полосок в районе наружного сегмента бледного шара в режимах T2, SWI, DWI со значением b-фактора 0 [14]. Терапевтические возможности при DYT-KMT2B ограничены. Данная форма не отвечает на лечение препаратами леводопы, локальные инъекции ботулотоксина малоэффективны [14]. В ряде случаев отмечается положительный эффект холинолитической терапии (тригексифенидил) [18], в том числе в комбинации с клоназепамом [8], однако наибольшую эффективность демонстрирует глубокая стимуляция мозга (deep brain stimulation, DBS) [14, 15, 19], эффект которой сохраняется длительно [9].

Клинический случай

Пациентка в возрасте 6 лет 7 мес консультирована сотрудниками кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России по поводу жалоб (со слов матери девочки) на непроизвольный поворот головы влево, усиливающийся при ходьбе, и нарушение походки («разворачивает колено и стопу левой ноги кнаружи»).

Анамнез заболевания. В возрасте 6 лет 2 мес впервые появилось нарушение походки («подтаскивала» левую ногу). Нарушения движений левой ноги были заметнее при ходьбе в обуви и при занятиях в танцевальной студии. Девочка жаловалась на боль в области левого голеностопного сустава. Консультирована ортопедом региональной детской поликлиники, амбулаторное лечение по поводу предполагаемого диагноза «растяжение связок» эффекта не имело. Невролог поликлиники при первичном обращении нарушений в неврологическом статусе не обнаружил. Электронейромиография большеберцового и малоберцового нервов слева отклонений от нормы не выявила. Спустя 1 мес от начала заболевания изменилось положение головы (с флуктуацией выраженности в течение суток): поворот влево, особенно заметный при ходьбе.

Анамнез жизни. Родилась от 2-й беременности, протекавшей без особенностей. Роды 2-е, в срок 37/38 нед. Масса тела при рождении — 2855 г, оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. В моторном и психоречевом развитии в грудном и раннем возрасте отклонений не было. Девочка часто болела острыми респираторными инфекциями, нередко осложнявшимися бронхитом, получала до 5 курсов антибактериальной терапии в год. Хронических соматических заболеваний не выявлялось, травм и операций не было. Наследственность (со слов матери) неотягощена. Мать девочки здорова, отец погиб в возрасте 36 лет (несчастный случай), на момент гибели с семьей не проживал. У пациентки имеются 2 полусибса: старший сын матери (19 лет; здоров) и младшая дочь отца (5 лет; ходит самостоятельно, других сведений о состоянии ее здоровья нет).

В неврологическом статусе (на момент первичного осмотра) выявлены легкая дизартрия, вертикальный парез взора. Ротация головы и шеи влево с подъемом левого плеча (левосторонний тортиколлис). В начальной стадии развития цервикальной дистонии отмечалось преобладание клонического компонента над тоническим, что напоминало кинезиогенную пароксизмальную дискинезию. Степень тяжести гиперкинеза по шкале оценки цервикальной дистонии TWSTRS [9] составила 8 баллов. На фоне невысокого тонуса в мышцах рук в покое отмечалось значительное его нарастание по пластическому типу при произвольной реципрокной активации (положительный симптом Нойка–Ганева) с преобладанием справа. При выполнении пассивных движений в нижних конечностях выявлена умеренная тугоподвижность в обоих голеностопных суставах вследствие наличия экстрапиримидного гипертонуса мышц голени. Парезы отсутствовали. При ходьбе без обуви имела место минимальная установка левой стопы на наружный край. Отмечались трудности (замедленность и «дискомфорт») при попытке прыгать на левой ноге. Глубокие рефлексы с конечностей были симметрично оживлены; брюшные рефлексы невысокие, равные. Наблюдались положительные стопные патологические рефлексы (Бабинского, Чаддока, Гордона, Шеффера) с акцентом справа. В позе

Ромберга пациентка была устойчива. Пальценосовую и пяточно-коленную пробы выполняла достаточно уверенно. В дистальных отделах верхних конечностей выявлен дистонический низкоамплитудный среднечастотный постурально-кинестический тремор с преобладанием слева, напоминающий дрожание эссенциального типа и характеризующийся динамичностью при выполнении заданий. Чувствительные нарушения отсутствовали. Из дополнительных симптомов обращали на себя внимание «длинное» лицо, низкая граница роста волос на лбу, распространенный гипертрихоз с наибольшей выраженностью на конечностях и спине.

При периодических повторных осмотрах в течение последующих 8 мес отмечено нарастание дистонических установок головы в виде усиления выраженности левостороннего тортиколлиса (рис. 1), появление превалирования тонического компонента гиперкинеза над клоническим, с частым применением большой корригирующей жестов и ограничением повседневной активности. Степень тяжести спастической кривошеи по шкале TWSTRS увеличилась до 17 баллов. Более того, стали отмечаться постепенное вовлечение в дистонический гиперкинез левой руки (рис. 2) и усиление варусной установки левой стопы при ходьбе. Спустя 5 мес от первичного осмотра появились признаки формирующегося гиперлордоза за счет нарастающего тонуса мышц, выпрямляющих позвоночник, и пояснично-подвздошных мышц. Также



Рис. 1. Левосторонний тортиколлис с корригирующим жестом в виде открывания рта у пациентки с DYT-KMT2B

Fig. 1. Left-sided torticollis with a corrective gesture in the form of opening the mouth in patient with DYT-KMT2B



Рис. 2. Дистоническая установка левой кисти у пациентки с DYT-KMT2B. Также отмечается гипертрихоз на предплечье
Fig. 2. Dystonic placement of the left hand in patient with DYT-KMT2B. Hypertrichosis on the forearm is also observed

возникли гиперэкстензия левой ноги в коленном суставе (за счет гипертонуса четырехглавой мышцы бедра) и легкое переразгибание пальцев левой стопы в плюснефаланговых суставах. Выраженность генерализованной дистонии по шкале BFMDRS-M (субшкала оценки движений шкалы Burke–Fahn–Marsden Dystonia Rating Scale) [8] составила 38,5 балла.

При лабораторном и инструментальном обследовании причин возможной вторичной дистонии не выявлено. При рутинном клиническом и биохимическом исследовании крови отклонений от нормы не зафиксировано. Концентрация церулоплазмينا в крови, суточная экскреция меди с мочой были в пределах нормальных значений (23,45 мг/дл и 5 мкг/сут соответственно). Уровень железа в сыворотке крови — 28,2 мкмоль/л. Антитела к вирусу клещевого энцефалита и антитела к боррелии классов IgM и IgG методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови не обнаружены. Электрокардиография выявила неполную блокаду правой ножки пучка Гиса. При ультразвуковом исследовании внутренних органов выявлены «перегиб желчного пузыря, реактивные изменения поджелудочной железы», патологии со стороны печени и сердца не обнаружено. При электроэнцефалографии типичных паттернов эпилептиформной активности не зарегистрировано. При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга в режимах T1, T2, FLAIR и DWI (томограф мощностью 1,5 T) патологических изменений выявлено не было. При консультации специалистами психолого-медико-педагогической комиссии отклонений в интеллектуальной и поведенческой сферах у пациентки не обнаружено, рекомендовано очное обучение по программе массовой школы.

С целью исключения ДОФА-чувствительной дистонии для терапии *ex juvantibus* был использован леводопасодержащий препарат с постепенным титрованием дозы леводопы до 187,5 мг/сут, без клинически значимого результата. Проведены 2 процедуры ботулинотерапии (с 4-месячным интервалом). В отношении кривошеи

отмечен кратковременный (около 1 нед) частичный положительный эффект 1-го введения ботулинического токсина группы А. После повторной инъекции ботулотоксина (со сменой препарата) наблюдался отсроченный во времени и клинически незначимый эффект, выражающийся в появлении кратковременных периодов правильной установки головы, тем не менее оценка по шкале TWSTRS составила 15 баллов. Введение препарата ботулотоксина в мышцы левой нижней конечности проводилось только в рамках 2-й процедуры: достигнут устойчивый положительный результат в виде практически полной редукции как варусной установки левой стопы, так и рекурвации в левом коленном суставе при ходьбе.

Пациентка консультирована генетиком ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» (Москва). В лаборатории указанного центра проведено исследование кодирующей последовательности гена TOR1A (дистония 1-го типа) методом прямого автоматического секвенирования, а также поиск патогенных и вероятно патогенных вариантов в экзоне 6 гена PANK2 (болезнь Галлервордена–Шпатца). Патогенные и вероятно патогенные варианты не обнаружены. При исследовании ДНК методом клинического секвенирования (полное секвенирование экзона, «Лаборатория молекулярной патологии «Геномед» (Москва)) выявлена мутация в гетерозиготном состоянии в гене KMT2B в кодирующей области ДНК в положении 7941: делеция нуклеотида цитозина, приводящая к замене аланина на пролин в положении 2648 аминокислотной цепи, с возникновением сдвига рамки считывания и образованием стоп-кодона через 90 аминокислот (вариант: chr19:36229249GC>G; ген: KMT2B; кДНК: с.7941delC; АК-замена p.Ala2648ProfsTer90; глубина прочтения: 244). Данная мутация отсутствует в популяционных геномных базах данных (GNOMAD, GENOMED, Exome Variant Server, ClinVar). При секвенировании гена KMT2B по Сэнгеру наличие данной мутации у пробанда подтвердилось.

В анамнезе распространенность и тяжесть симптомов дистонии увеличились: к левостороннему тортиколлису присоединились компоненты антеро- и правостороннего латероколлуса, оценка по шкале TWSTRS возросла до 26 баллов, появились ларингеальная и легкая оромандибулярная дистония, усилилась дистония в мышцах рук, что привело к затруднению самообслуживания и нарушению функции письма, из-за дистонии нижних конечностей усугубились нарушения ходьбы (возникла необходимость в поддержке при ходьбе). Выраженность дистонии по шкале BFMDRS-M составила 68,5 балла.

Пациентка консультирована специалистами группы функциональной нейрохирургии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (руководитель группы канд. мед. наук А.А. Томский). В возрасте 8 лет (спустя 2 года от появления первых симптомов заболевания) пациентке была проведена операция стереотаксической имплантации системы для электро-

стимуляции Vercise (Boston Scientific) во внутренний сегмент бледного шара с 2 сторон. На фоне нейростимуляции в постоянном режиме в течение года (без медикаментозной терапии) отмечается снижение тяжести дистонии: уменьшение выраженности тортиколла, регресс антероколлы и уменьшение потребности в корригирующих жестах, но появление ретроколлы при ходьбе (оценка по шкале TWSTRS — 10 баллов), ослабление дистонии в конечностях, независимость при ходьбе, значительное улучшение самообслуживания. Тяжесть дистонии по шкале BFMDRS-M снизилась до 22 баллов. Ребенок занимается плаванием, обучается игре на фортепиано. Интеллект не страдает.

Осмотрена неврологом в октябре 2022 г. (в возрасте 9 лет 7 мес), продолжается подбор режима DBS. В целом состояние пациентки стабильное, патологическая синкинезия при ходьбе уменьшилась, функция рук практически в норме, самообслуживание не страдает, однако более заметной стала ларингеальная дистония. Девочка успешно обучается очно в общеобразовательной школе по основной программе.

В данном наблюдении представлена пациентка с типичным возрастом дебюта DYT28-KMT2B, характерными начальными симптомами в виде унилатеральной дистонии стопы и относительно быстрого прогрессирования дистонического гиперкинеза с развитием генерализованной формы в течение 1-го года заболевания. Нечувствительность к препарату леводопы, низкая эффективность ботулинотерапии и заметный положительный клинический эффект глубокой стимуляции DBS соответствуют данным литературы [9, 14, 16, 19]. У пробанда выявлена ранее не описанная мутация в гене лизин-метилтрансферазы 2B (chr19:36229249GC>G). С учетом отсутствия отягощенного семейного анамнеза высока вероятность мутации *de novo*, хотя доказать это не представляется возможным (материал отца пробанда недоступен для исследования, мать пробанда не обследована). Совпадение фенотипа и варианта мутации, ведущей к синтезу усеченного белка, позволяет предполагать патогенный характер последней. Следует отметить трудности клинической диагностики как собственно синдрома изолированной дистонии при первичном осмотре неврологом общелечебной сети, так и относительные затруднения в процессе верификации кон-

кретной формы дистонии. Это указывает на необходимость повышения уровня информированности врачей разных специальностей (неврологов, ортопедов, нейрофизиологов, реабилитологов) о возможных клинических и параклинических проявлениях дистонии, важность динамического наблюдения, позволяющего своевременно отследить вовлечение новых мышечных групп и генерализацию дистонии. В случае резистентных к фармакотерапии форм дистонии нейрохирургическое лечение остается в настоящее время единственным эффективным средством помощи этой категории пациентов.

Дифференциальный диагноз дистонии у детей включает широкий перечень состояний: гиперкинетическую форму церебрального паралича, первичные дистонии с ранним началом (DYT1, DYT6, DYT5/DYT14, DYT16, DYT28), моногенные синдромы дистонии/паркинсонизм, вторичные дистонии при нейродегенеративных заболеваниях, митохондриальных энцефалопатиях, нейрометаболических синдромах. Кроме того, дистония может наблюдаться в исходе энцефалита, черепно-мозговой травмы или инсульта, при некоторых аутоиммунных энцефалитах детского возраста, иметь лекарственный генез. Разнообразие этиологии дистоний, генетическая гетерогенность наследственных форм обуславливают полиморфизм клинической картины гиперкинеза и сопутствующих симптомов, вариабельность скорости прогрессирования и ответной реакции на лечебные методы. Поэтому после выделения клинического паттерна дистонии, сбора семейного анамнеза, исключения вторичных форм дистонии, оценки чувствительности к препаратам леводопы рекомендуется молекулярно-генетическое исследование для поиска наиболее вероятных мутаций. При отрицательном результате генетического анализа в отношении наиболее частых мутационных причин рекомендовано секвенирование экзона с целью выявления редких патогенных вариантов с последующим проведением подтверждающего секвенирования «проблемного» гена по Сэнгеру. Уточнение генетического варианта первичной дистонии с ранним началом облегчает подбор медикаментозной терапии и определение показаний к хирургическому лечению, позволяет оценить прогноз заболевания и дает возможность профилактики повторного рождения больного ребенка в «информированной» семье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бобылова М.Ю., Какаулина В.С., Ильина Е.С. и др. Дистония у детей (лекция). Русский журнал детской неврологии 2014;9(4):49–58. DOI: 10.17650/2073-8803-2014-9-4-49-58
2. Бобылова М.Ю., Какаулина В.С., Ильина Е.С. et al. Dystonia in children (a lecture). Russkij zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2014;9(4):49–58. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2014-9-4-49-58
3. Гузева В.И. Первичная дистония у детей. Федеральное руководство по детской неврологии. Под ред. В.И. Гузевой. М.: ООО «МК», 2016. С. 444–453.
4. Guzeva V.I. Primary dystonia in children. Federal Guide to Child Neurology. Ed. by V.I. Guzeva. Moscow: LLC “МК”, 2016. Pp. 444–453.
5. Краснов М.Ю., Тимербаева С.Л., Иллариошкин С.Н. Генетика наследственных форм дистонии. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2013;7(2):55–62. Доступно по: <http://www.annaly-nevrologii.ru/Tom7-2-2013p.pdf>
6. Krasnov M.Yu., Timerbaeva S.L., Illarioshkin S.N. Genetics of hereditary forms of dystonia. Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology 2013;7(2):55–62. (In Russ.). Available at: <http://www.annaly-nevrologii.ru/Tom7-2-2013p.pdf>
7. Abela L., Kurian M.A. *KMT2B*-Related Dystonia. In: GeneReviews®. Seattle: University of Washington, 1993–2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493766/>
8. Albanese A., Asmus F., Bhatia K.P. et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. Eur J Neurol 2011;18(1):5–18. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03042.x
9. Barbagiovanni G., Germain P.L., Zech M. et al. *KMT2B* is selectively required for neuronal transdifferentiation, and its loss exposes dystonia candidate genes. Cell Rep 2018;25(4):988–1001. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.09.067
10. Barbagiovanni G., Gabriele M., Testa G. *KMT2B* and neuronal transdifferentiation: bridging basic chromatin mechanisms to disease action ability. Neurosci Insights 2020;15:1–4. DOI: 10.1177/2633105520928068
11. Burke R.E., Fahn S., Marsden C.D. et al. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. Neurology 1985;35(1):73–7. DOI: 10.1212/wnl.35.1.73
12. Carecchio M., Invernizzi F., González-Latapi P. et al. Frequency and phenotypic spectrum of *KMT2B* dystonia in childhood: A single-center cohort study. Mov Disord 2019;34(10):1516–27. DOI: 10.1002/mds.27771
13. Consy E.S., Basinski A., Belle L. et al. The Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS): assessment of validity and inter-rater reliability. Neurology 1990;40(Suppl 1):445.
14. Defazio G., Abbruzzese G., Livrea P., Berardelli A. Epidemiology of primary dystonia. Lancet Neurol 2004;3:673–8. DOI: 10.1016/S1474-4422(04)00907-X
15. Lohmann K., Klein C. Update on the genetics of dystonia. Curr Neurol Neurosci Rep 2017;17(3):17–26. DOI:10.1007/s11910-017-0735-0
16. Marras C., Lang A., van de Warrenburg B.P. et al. Nomenclature of genetic movement disorders: recommendations of the international Parkinson and movement disorder society task force. Mov Disord 2016;31(4):436–57. DOI: 10.1002/mds.26527
17. Meyer E., Carss K.J., Rankin J. et al. Mutations in the histone methyltransferase gene *KMT2B* cause complex early-onset dystonia. Nat Genet 2017;49(2):223–37. DOI: 10.1038/ng.3740
18. Kyu M.J., Kim A.R., Ahn J.H. et al. Successful pallidal stimulation in a patient with *KMT2B*-related dystonia. J Mov Disord 2020;13(2):154–8. DOI: 10.14802/jmd.19087
19. Shen E., Shulha H., Weng Z., Akbarian S. Regulation of histone H3K4 methylation in brain development and disease. Philos Trans R Soc Lond Ser B Biol Sci 2014;369(1652). DOI: 10.1098/rstb.2013.0514
20. Wider C., Melquist S., Hauf M. et al. Study of a Swiss dopa-responsive dystonia family with a deletion in *GCH1*: redefining *DYT14* as *DYT5*. Neurology 2008;70(16 Pt 2):1377–83. DOI: 10.1212/01.wnl.0000275527.35752.c5
21. Zech M., Boesch S., Maier E.M. et al. Haploinsufficiency of *KMT2B*, encoding the lysine-specific histone methyltransferase 2b, results in early-onset generalized dystonia. Am J Hum Genet 2016;99(6):1377–87. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.10.010
22. Zech M., Lam D., Winkelmann J. Update on *KMT2B*-related dystonia. Curr Neurol Neurosci Rep 2019;19(11):92. DOI: 10.1007/s11910-019-1007-y

ORCID авторов / ORCID of authors

В.А. Буланова / V.A. Bulanova: <https://orcid.org/0000-0002-9333-3271>
М.А. Быканова / M.A. Bykanova: <https://orcid.org/0000-0002-5060-801X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Мать пациентки подписала информированное согласие на публикацию данных ребенка.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patient's mother signed an informed consent to the publication of data of the child.

Статья поступила: 14.08.2020. **Принята к публикации:** 05.10.2022.
Article submitted: 14.08.2020. Accepted for publication: 05.10.2022.