

## КЛІНІЧНА ПРАКТИКА

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2018.— № 3—4.— С. 56—61.

# Гелеофізична дисплазія: різні клінічні прояви одного гена



Є. В. Глоба, Н. Б. Зелінська

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

Гелеофізична дисплазія (ГД) — це рідкісний мультисистемний розлад, що характеризується ураженням кісток, суглобів, серця та шкіри. Тип спадкування ГД є різним і може бути автосомно-рецесивним у випадку мутацій в гені *ADAMTSL2* та автосомно-домінантним у випадку мутацій у генах *FBN1* та *LTBP3*. У статті наведено приклад власного спостереження двох пацієнтів з різних сімей, які мали різну клінічну картину ГД, але загальною рисою яких була виражена низькорослість з резистентністю до лікування гормоном росту.

Звичайні ендокринні тести не виявили первинної ендокринної патології. У кожній сім'ї проведено генетичне дослідження методом екзомного секвенування. В обох пацієнтів виявлено *de novo* гетерозиготні *FBN1* мутації р.Тyr1696Asp і р.Cys1748Ser. Обидві дитини мали такі спільні клінічні симптоми, як виражена низькорослість, характерні риси обличчя, короткі кінцівки, а також суглобові контрактури. Водночас в одного пацієнта було виявлено серцеву патологію, тоді як інший мав стеноз трахеї, що вимагав трахеостомії.

Пацієнти з вираженою низькорослістю, скелетними аномаліями та іншими специфічними синдромами (наприклад, стенозом трахеї та серцевими аномаліями) повинні пройти генетичне тестування, щоб виключити синдроми акромелічної дисплазії.

**Ключові слова:** гелеофізична дисплазія, низькорослість, генетичне тестування, *FBN1* мутації, лікування.

Гелеофізична дисплазія (ГД) (MIM 231050, 617809 та 614185), акромікрічна дисплазія (АД) (MIM 102370) та синдром Вейля—Марчезані (ВМС) (MIM 614819, 608328, 613195 та 277600) є рідкісними генетичними синдромами, що характеризуються низьким зростом, укороченням верхніх та нижніх кінцівок, обмеженням рухів у суглобах і контрактурами, потовщенням шкіри, характерними рисами обличчя та аномальною морфологією скелета [1—7]. АД часто має менш виражені прояви через відсутність тяжких змін з боку серцево-судинної системи (а саме аномалії серцевих клапанів), у той час як відмінною рисою пацієнтів з ВМС є аномалія кришталиків [1].

ГД вирізняється характерними рисами обличчя (описані як *gelios* — щасливий і *physis* — природа), низьким зростом, скелетними аномаліями, суглобовими контрактурами, а також розвитком прогресуючої серцевої та легеневої недостатності

[1—4]. Повідомляють про три гени, що пов'язані з ГД, а саме *ADAMTSL2* (*geleophysic dysplasia 1*), *FBN1* (*geleophysic dysplasia 2*) і нещодавно описаний *LTBP3* (*transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ) binding protein-3*) [5—7]. Мутації у *FBN1* також пов'язані з великим спектром захворювань, що включають синдром Марфана, ВМС, *Stif skin* синдром, синдром MASS та синдром ліподистрофії Марфана [8—10]. Механізм змін у цьому гені, що сприяють розвитку як високо-, так і низькорослості, залишається досі нез'ясованим [3].

Тип спадкування ГД є різним і може бути автосомно-рецесивним у випадку мутацій у гені *ADAMTSL2* та автосомно-домінантним — у випадку мутацій у генах *FBN1* та *LTBP3* [1, 7]. Справжня поширеність ГД у світі невідома, однак у 2009 році повідомляли лише про близько 55 осіб з ГД [1] (поширеність < 1/1 000 000). Симптоми ГД можуть широко варіювати, тому діагноз ГД є складним з

Стаття надійшла до редакції 25 жовтня 2018 р.

Зелінська Наталія Борисівна, д. мед. н., зав. відділу дитячої ендокринології  
УНПЦ ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України  
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А. Тел. (044) 254-34-68



Рис. 1А. Фото кистей рук П1



Рис. 1Б. Рентгенографія кистей рук П1

діагностичної точки зору. У багатьох пацієнтів діагноз може бути не встановлений, або встановлений невірно.

У зв'язку з такою рідкісною патологією, труднощами діагностики та лікування це захворювання становить собою значний інтерес для дитячих ендокринологів. Наводимо приклад власного спостереження двох пацієнтів, які мали різну клінічну картину ГД, але загальною рисою яких була виражена низькорослість з резистентністю до лікування гормоном росту (ГР).

**Клінічні випадки**

Пацієнтка 1 (П1) — дівчинка, яка народилася на 39-му гестаційному тижні з нормальними масою тіла (3100 г, 15–50-й перцентиль) і зростом (50 см, 50–85-й перцентиль). З першого року життя спостерігалася прогресуюча постнатальна затримка росту. Із сімейного анамнезу відомо, що зріст батьків та брата був у межах норми. Дівчинка вперше оглянута ендокринологом у віці 2,5 року. На момент огляду її зріст становив 72 см (–4,5 SD), маса тіла — 7,9 кг (< 5-го перцентиля). Клінічне обстеження виявило лицеві дизморфії, зокрема ніс маленький і широкий з піднятим кінчиком, широкий носовий міст, довгі вії, контрактури ліктьових суглобів та зап'ястків, укорочення рук та пальців (рис. 1А). За даними загального аналізу крові і сечі, щитоподібна залоза — без патології. Інсуліноподібний фактор росту (IGF-1) становив 51,7 нг/мл (10–50-й перцентиль).

Подальше обстеження дитини, а саме стимуляційна проба з клонідином, було проведено у віці 6 років (клонідин-стимульований пік ГР склав 15 нг/мл). Базальний IGF-1 становив 74,4 нг/мл (10–50-й перцентиль). Тест генерації IGF-1 був негативним (через 3 дні після застосування ГР у дозі 0,03 мг/кг/добу рівень IGF-1 залишався низьким (55,2 нг/мл)). Дівчинка мала нормальний жіночий каріотип (46, XX). Кістковий вік відставав від паспортного і становив 2 роки (згідно з атласом Greulich and Pyle). На рентгенограмі кистей

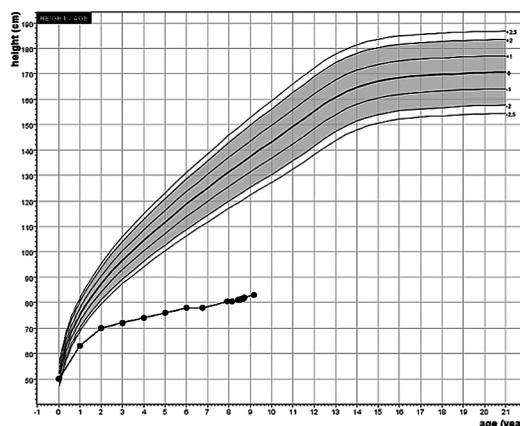


Рис. 1В. Ростодіаграма П1

тей рук також були зафіксовані такі кісткові аномалії, як конічні епіфізи та деформація Маделунга (рис. 1Б). За даними МРТ головного мозку виявлено гіпоплазію гіпофіза і турецького сідла. Дитині було призначено емпіричне лікування рекомбінантним ГР (рГР) у дозі 0,03 мг/кг/добу, яке виявилось неефективним (за 4 місяці лікування дитина виросла лише на 0,8 см). Після цього лікування рГР було припинено. Подальше спостереження показало прогресуючу затримку росту (рис. 1В). У віці 8 років зріст дитини становив 80,5 см (–8 SD), маса тіла — 11 кг (< 5-го перцентиля). У 7 років ехокардіографія серця (ЕхоКГ) виявила мінімальний аортальний, мітральний і легеневий стеноз. Однак через 2 роки, під час повторної ЕхоКГ, діагностовано погіршення стану внаслідок прогресування аортального і мітрального стенозу й стенозу легеневої артерії, також з'явилися ознаки легеневої гіпертензії та гіпертрофії лівого шлуночка. Дитині було призначено терапію препаратами інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту. У цьому ж віці дитині також встановлено синдром зап'ясткового тунелю, що підтверджено електроміографією.

Генетичне тестування було проведено лише у віці 8 років, з використанням описаних вище мето-

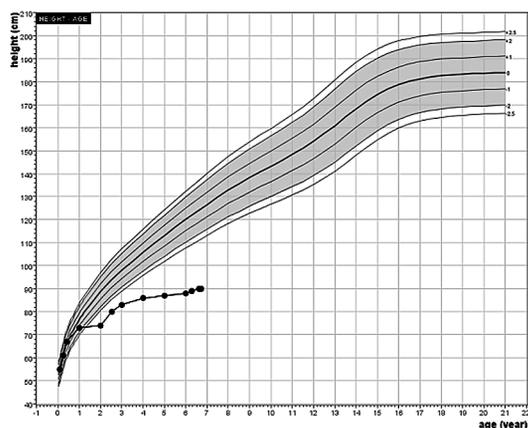


Рис. 2А. Ростограма П2



Рис. 2Б. Рентгенографія кистей рук П2

дів [11]. Генетичний аналіз підтвердив гетерозиготну *de novo* мутацію в *FBN1* гені р.Тур1696Asp. Про цей варіант раніше не повідомлялося в універсальній базі даних мутацій (UMD-FBN1) та відсутній у контрольній базі здорових осіб (Genome Aggregation Database, gnomAD), але передбачається, що він є патогенним на основі аналізу баз UMD-предиктор, CADD і Mutation Taster2 [12–14].

Пацієнт 2 (П2) — хлопчик, який народився з масою тіла 4050 г (85–97-й перцентиль) і довжиною 55 см (> 97-го перцентіля) на 40-му гестаційному тижні. Із сімейного анамнезу відомо, що зріст матері становить 180 см (+2,9 SD), батька — 195 см (+3 СД). Прогресуюча постнатальна затримка розвитку розвинулася після першого року життя. До 2 років дитина часто хворіла на респіраторні інфекції. У віці 2 років після перенесеної гострої вірусної інфекції розвинулися пневмонія, гострий набряк гортани та асфіксія, через що за життєвими показаннями встановлена трахеостома. Надалі всі спроби видалення трахеостоми з резекцією патологічних тканин були невдалими.

Пацієнт мав багато лицьових дизморфій, зокрема вдавнений носовий міст, подовжені вії, виступаючу верхню щелепу, периферичні набряки, потовщення губ, конічні пальці, жорсткі міжфа-

лангові суглоби, вкорочення верхніх кінцівок та пальців рук. У віці 2 років дитині був проведений генетичний скринінг на більшість метаболічних розладів, зокрема на маннозидоз, фукозидоз, метакроматичну лейкодистрофію, хворобу Сандхофа, лізосомальні хвороби накопичення, GM1-гангліозидоз, хворобу Краббе та мукополісахаридоз (типи 1–3 та 6). Проте всі ці дослідження виявились негативними. Після цього дитину направлено на подальше обстеження в клініки Німеччини і Данії, де відеоларингоскопія підтвердила неможливість видалення трахеостоми. Через підозру на мукополісахаридоз чи муколіпідоз було проведено таргетне секвенування наступного покоління (із залученням 99 генів), яке не виявило патогенних мутацій досліджених генів.

Дитина вперше оглянута ендокринологом у віці 4 років. При обстеженні загальний аналіз крові і сечі, гормони щитоподібної залози — без патологічних відхилень. IGF-1 становив 41,8 нг/мл (< 5-го перцентіля); проте клонідин-стимульований пік ГР був у нормі (максимальний підйом його рівня становив 12,8 нг/мл). Тест генерації IGF-1 показав задовільну відповідь (після 3-денного введення рГР у дозі 0,03 мг/кг/добу IGF-1 зріс до 205,5 нг/мл), після чого було призначено лікування рГР у дозі 0,03 мг/кг/добу протягом 5 місяців, що виявилось неефективним (динаміка росту становила 0 см за 3 місяці лікування) (рис. 2А). Пацієнт мав нормальний чоловічий каріотип (46, XY). Кістковий вік відставав від паспортного і становив 2 роки (згідно з атласом Greulich and Pyle), на рентгенограмі також визначалася конічна форма епіфізів (рис. 2Б). ЕхоКГ не виявила серцевої патології.

Генетичне тестування було проведене у віці 6 років і виявило наявність гетерозиготної *de novo* мутації в *FBN1* гені Cys1748Ser. Подібно до мутації, знайденої у П1, ця мутація раніше не була описана в базі даних UMD-FBN1 і відсутня у базі даних здорової контрольної групи gnomAD, проте її вважають патогенною на основі аналізу UMD-предиктора, CADD та Mutation Taster2 [12–14].

Після генетичного тестування розпочато лікування з використанням високої дози рГР (0,06 мг/кг/добу), що не призвело до збільшення зросту (динаміка росту 0 см за 3 місяці лікування) (див. рис. 2Б).

З метою зменшення запалення дихальних шляхів також було розпочато тривале лікування з використанням антибіотиків (азитроміцину) та стероїдів (інгаляційного мометазону), що не призвело до стійкого ефекту.

### Обговорення

Отже, діагноз ГД може бути встановлений на підставі таких клінічних ознак, як пропорційна карликовість, укорочення верхніх і нижніх кінці-

вок, контрактури суглобів, характерні риси обличчя (кругле, повне обличчя, ніс маленький і широкий з піднятим кінчиком (anteverted nares), широкий носовий міст, плаский фільтр), потовщення шкіри та прогресуюче ураження серцевих клапанів [1–4]. Додаткові аномалії включають періодичні інфекції органів дихання та середньовуха, стеноз трахеї та гепатомегалію [1, 6].

В обох описаних випадках пацієнти з мутацією в *FBN1* гені мали значну низькорослість, що була резистентною до лікування рГР. Обидва пацієнти не мали встановленого діагнозу протягом багатьох років до проведення генетичного тестування. Обидві дитини мали виражені дисморфії обличчя (широкий або вдавнений носовий міст, ніс маленький і широкий з піднятим кінчиком, довгі вії), а також короткі кінцівки та пальці рук, обмеження рухів у суглобах, контрактури. Проте один з пацієнтів (П1) мав прогресуючу серцеву патологію, яка була виявлена у віці 7 років, у той час як інший (П2) — серйозну патологію дихальної системи зі стенозом трахеї, що потребувала трахеостомії у віці 2 років. У хворих ГД описано швидке прогресування серцевої патології [15–16], що призводить до необхідності своєчасного та адекватного огляду кардіологом, а за показаннями — протезування серцевих клапанів. Також у пацієнтів з ГД описані тяжкі респіраторні захворювання, що часто потребують трахеостомії та є основною причиною їх ранньої смерті [6–7].

Рентгенологічне обстеження зазвичай виявляє відставання кісткового віку, широкі проксимальні фаланги, конічні епіфізи, овоїдну форму тіл хребців, вкорочені трубчасті кістки рук і ніг [1, 4, 17]. В обох пацієнтів рентгенографія виявила відставання кісткового віку, конічну форму епіфізів і вкорочення трубчастих кісток. Пацієнт П1 мав дисплазію тазостегнового суглоба, деформацію Маделунга із синдромом зап'ясткового каналу. Водночас жоден з пацієнтів не мав гепатомегалії,

що було підтверджено ультразвуковим дослідженням черевної порожнини.

Генетичне тестування підтвердило наявність нових мутацій в *FBN1* (а саме р.Тур1696Asp і р.Сус1748Ser). Секвенування за Sanger підтвердило *de novo* мутації в обох пацієнтів, тобто у батьків обох дітей мутації не було виявлено. Незважаючи на те, що дві згадані вище мутації є новими, було описано кілька подібних мутацій, а саме: р.Тур1696Cys (X2) [6], р.Сус1748Phe [18], р.Сус1748Arg [19]. Порівнюючи фенотипи пацієнтів з подібними мутаціями, слід зазначити, що пацієнту з р.Тур1696Cys також було встановлено трахеостому у віці 3 років, він мав стеноз і недостатність мітрального клапана та помер у віці 9 років [6]. Пацієнти з р.Сус1748Phe і р.Сус1748Arg мали фенотип ВМС із ектопією кришталіків та у випадку мутації Сус1748Arg — гостре розшарування грудного відділу аорти у віці 38 років [18, 19].

Існує недостатньо даних щодо ефективності лікування рГР у пацієнтів з різними скелетними дисплазіями [20], надто у тих, що мають ГД. Різні автори повідомляють суперечливі результати [21, 22], ймовірно, через наявність генетичної неоднорідності мутацій та різних режимів лікування пацієнтів. Також описано спробу лікування за допомогою рекомбінантного IGF-1 (мекасерміну) дитини з ГД [4]. Оскільки для пацієнтів з ГД характерна значна низькорослість (зазвичай понад 3 SD) [6], необхідне вивчення доцільності різних схем терапії з тривалим спостереженням.

Беручи до уваги значний ступінь низькорослості у наших пацієнтів (затримка росту більш ніж на 6 і 8 SD) з резистентністю до лікування рГР та тяжким мультиорганим ураженням (швидке прогресування серцевої патології та необхідність у трахеостомії), існує нагальна потреба в подальшому дослідженні альтернативних методів лікування таких пацієнтів та залучення мультидисциплінарної команди для подальшого спостереження і запобігання розвитку можливих ускладнень.

**Конфлікту інтересів немає.**

Автори висловлюють подяку за можливість генетичного дослідження Andrew Dauber, Cincinnati Center for Growth Disorders, Cincinnati Children's Hospital Medical Center.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Le Goff C., Cormier-Daire V. Genetic and molecular aspects of acromelic dysplasia // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2009. — 6. — P. 418–423.
2. Pontz B. F., Stoss H., Henschke F. et al. Clinical and ultrastructural findings in three patients with geleophysic dysplasia // *Am. J. Med. Genet.* — 1996. — 63. — P. 50–54.
3. Le Goff C., Cormier-Daire V. From tall to short: the role of TGF $\beta$  signaling in growth and its disorders // *Am. J. Med. Genet. C. Semin Med. Genet.* — 2012. — P. 145–153.
4. De Bruin C., Finlayson C., Funari M. F. A. et al. Two Patients with Severe Short Stature due to a FBN1 Mutation (p.Ala1728Val) with a Mild Form of Acromicric Dysplasia // *Horm. Res. Paediatr.*, DOI: 10.1159/000446476.
5. Le Goff C., Morice-Picard F., Dagoneau N. et al. ADAMTSL2 mutations in geleophysic dysplasia demonstrate a role for ADAMTSL-like proteins in TGF-beta bioavailability regulation // *Nat. Genet.* — 2008. — 40 (9). — P. 1119–1123.
6. Le Goff C., Mahaut C., Wang L. et al. Mutations in the TGF $\beta$  Binding-Protein-Like Domain 5 of FBN1 Are Responsible for Acromicric and Geleophysic Dysplasias // *The American Journal of Human Genetics.* — 2011. — 89, 7–14, July 15. — P. 7–14.
7. McInerney-Leo A. M., Le Goff C., Leo P. J. et al. Mutations in LTBP3 cause acromicric dysplasia and geleophysic dysplasia // *J. Med. Genet.* — 2016, Jul. — 53 (7). — P. 457–64.
8. Aubart M., Benarroch L., Arnaud P., Collod-Beroud G., Jondeau G. and Boileau C. Molecular Genetics of the Fibrillinopathies. Wiley Online Library, <https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0025314>, 2016.
9. Sakai L., Keene D., Renard M., De Backer J. FBN1: The disease-causing gene for Marfan syndrome and other genetic disorders // *Gene.* — 2016. — 10. — P. 279–291.
10. Dietz H., Cutting G., Pyeritz R. et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene // *Nature.* — 1991. — 352. — P. 337–339.
11. De Bruin C., Mericq V., Andrew S. F. et al. An XRCC4 splice mutation associated with severe short stature, gonadal failure, and early-onset metabolic syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2015, May. — 100 (5). — P. 789–798.
12. Salgado D., Desvignes J., Rai G. et al. UMD-Predictor: A High-Throughput Sequencing Compliant System for Pathogenicity Prediction of any Human cDNA Substitution // *Hum. Mutat.* — 2016/2015 May. — 37 (5). — P. 439–46. doi: 10.1002/humu.22965.
13. Kircher M., Witten D., Jain P. et al. A general framework for estimating the relative pathogenicity of human genetic variants // *Nat. Genet.* — 2014, Mar. — 46 (3). — P. 310–52014. doi: 10.1038/ng.2892.
14. Schwarz J., Cooper D., Schuelke M., Seelow D. MutationTaster2: mutation prediction for the deep-sequencing age // *Nat. Methods.* — 2014, Apr. — 11 (4). — P. 361–2. doi: 10.1038/nmeth.2890.
15. Rama G., Chung W. K., Cunniff C. M., Krishnan U. Rapidly progressive mitral valve stenosis in patients with acromelic dysplasia // *Cardiol. Young.* — 2017, May. — 27 (4). — P. 797–800.
16. Scott A., Yeung S., Dickinson D. F. et al. Natural history of cardiac involvement in geleophysic dysplasia // *American J. Med. Genet.* — 2005. — A:132A. — P. 320–323.
17. Hasegawa K., Numakura C., Tanaka H. et al. Three cases of Japanese acromicric/geleophysic dysplasia with FBN1 mutations: a comparison of clinical and radiological features // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2017, Jan 1. — 30 (1). — P. 117–121, doi: 10.1515/jpem-2016-0258.
18. Wang Y., Zhang H., J. Ye, Han L., Gu X. Three novel mutations of the FBN1 gene in Chinese children with acromelic dysplasia // *J. Hum. Genet.* — 2014, Oct. — 59 (10). — P. 563–567.
19. Cecchi A., Ogawa N., Martinez H. R. et al. Missense mutations in FBN1 exons 41 and 42 cause Weill-Marchesani syndrome with thoracic aortic disease and Marfan syndrome // *Am. J. Med. Genet. A.* — 2013, Sep. — 161A (9). — P. 2305–2310.
20. Hagenas L., Hertel T. Skeletal dysplasia, growth hormone treatment and body proportion: comparison with other syndromic and non-syndromic short children // *Horm. Res.* — 2003. — 60 (S3). — P. 65–70.
21. Jin H., Song H., Cho S. et al. Acromicric Dysplasia Caused by a Novel Heterozygous Mutation of FBN1 and Effects of Growth Hormone Treatment // *Ann. Lab. Med.* — 2017, Jan. — 37 (1). — P. 92–94.
22. Faivre L., Le Merrer M., Baumann C. M. et al. Acromicric dysplasia: long term outcome and evidence of autosomal dominant inheritance // *J. Med. Genet.* — 2001. — 38. — P. 745–749.

## Гелеофизическая дисплазия: различные клинические проявления одного гена

Е. В. Глоба, Н. Б. Зелінська

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,  
трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України, Київ

Гелеофизическая дисплазия (ГД) — это редкое мультисистемное расстройство, характеризующееся поражением костей, суставов, сердца и кожи. Тип наследования ГД различен и может быть аутосомно-рецессивным в случае мутаций в гене *ADAMTSL2* и аутосомно-доминантным в случае мутаций в генах *FBN1* и *LTBP3*. В статье приведен пример собственного наблюдения двух пациентов из разных семей, которые имели различную клиническую картину ГД, но общей чертой которых была выраженная низкорослость с резистентностью к лечению гормоном роста.

Обычные эндокринные тесты не выявили первичной эндокринной патологии. В каждой семье проведено генетическое исследование методом экзомного секвенирования. У обоих пациентов выявлены *de novo* гетерозиготные *FBN1* мутации р.Тур1696Асп и р.Сус1748Сер. Оба ребенка имели такие общие клинические симптомы, как выраженная низкорослость, характерные черты лица, короткие конечности, а также суставные контрактуры. В то же время у одного пациента обнаружена сердечная патология, тогда как у другого — стеноз трахеи, требовавший трахеостомии.

Пациенты с выраженной низкорослостью, скелетными аномалиями и другими специфическими синдромами (например, стенозом трахеи и сердечными аномалиями) должны пройти генетическое тестирование, чтобы исключить синдромы акромелической дисплазии.

**Ключевые слова:** гелеофизическая дисплазия, низкорослость, генетическое тестирование, *FBN1* мутации, лечение.

## Geleophysic dysplasia: one gene, different phenotypes

E. V. Globa, N. B. Zelinska

Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs  
and Tissues of the Ministry of Health Care of Ukraine, Kyiv

Geleophysic dysplasia (GD) is a rare multisystem disorder that affects bones, joints, heart, and skin. Mode of GD inheritance varies and can be autosomal recessive in case of ADAMTSL2 gene mutations and autosomal dominant in case of FBN1 and LTBP3 genes mutations. In the article we present an example of our own examination of two patients from different families, with different GD clinical picture, but with a common trait of pronounced dwarfism resistant to treatment with growth hormone.

In the course of usual endocrine tests there has been no primary endocrine pathology detected. We have conducted genetic research in each family by method of exomic sequencing. In both patients we have identified de novo FBN1 heterozygous mutations p.Tyr1696Asp and p.Cys1748Ser. Both children had common clinical symptoms, such as pronounced dwarfism, distinctive facial features, short limbs, as well as joint contractures. However, in one patient we have identified heart pathology, while the other had tracheal stenosis, requiring tracheostomy.

Patients with pronounced dwarfism, skeletal anomalies and other specific syndromes (such as tracheal stenosis and heart anomalies) have to undergo genetic testing in order to exclude syndromes of acromelic dysplasia.

**Key words:** geleophysic dysplasia, dwarfism, genetic testing, FBN1 mutations, treatment.