

# Displasia geleofísica asociada a variantes en *FBN1* y variabilidad fenotípica: serie de casos en niños argentinos

Sofía L. Melgarejo<sup>1</sup> , Rosario Ramos Mejía<sup>1</sup> , Mayra Arbelo<sup>2</sup> , Victoria Huckstadt<sup>2</sup> , Mariana del Pino<sup>1</sup> 

## RESUMEN

La displasia esquelética geleofísica es una condición extremadamente poco frecuente, caracterizada por afectación esquelética predominantemente acral, de curso progresivo, asociado a baja estatura con miembros cortos. Se describe compromiso cutáneo, articular y afectación de órganos; el compromiso cardiorrespiratorio es causante de muerte. De transmisión autosómica dominante o recesiva, está asociada a variantes en genes que codifican proteínas de la matriz extracelular: *ADAMTSL2*, *LTBP3* y *FBN1*.

Este artículo describe una serie de niños con displasia geleofísica asociada a *FBN1* en seguimiento en un hospital pediátrico. Todos presentaron déficit grave de estatura, miembros cortos. Los hallazgos radiológicos fueron constantes en manos (braquimetacarpianos, braquifalanges, escotaduras en los metacarpianos, retraso de la osificación del carpo). Existió variabilidad en indicadores de gravedad y compromiso de órgano. Dada su complejidad y la multiplicidad de los sistemas involucrados, surge la necesidad de recomendaciones para un abordaje multidisciplinario a lo largo de la vida y la importancia del asesoramiento genético.

**Palabras clave:** enfermedades del desarrollo óseo; displasia geleofísica; fibrilina-1; trastornos del crecimiento; acromelia.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10995>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10995.eng>

**Cómo citar:** Melgarejo SL, Ramos Mejía R, Arbelo M, Huckstadt V, del Pino M. Displasia geleofísica asociada a variantes en *FBN1* y variabilidad fenotípica: serie de casos en niños argentinos. *Arch Argent Pediatr.* 2026;e202510995. Primero en Internet 11-JUN-2026

<sup>1</sup> Crecimiento y Desarrollo; <sup>2</sup> Genética; Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Correspondencia para Sofía L. Melgarejo:** [sofimelgarejomed@gmail.com](mailto:sofimelgarejomed@gmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

**Recibido:** 17-12-2025

**Aceptado:** 7-4-2026



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

## INTRODUCCIÓN

La displasia geleofísica es una displasia esquelética (DE) poco frecuente, con alrededor de 100 casos reportados a la fecha.<sup>1</sup> Se caracteriza por afectación esquelética predominantemente acral, de curso progresivo y similar al de una enfermedad de depósito lisosomal.<sup>1</sup>

Existe retraso de crecimiento y baja estatura de aparición prenatal o temprana en la infancia, con miembros, manos y pies cortos. La estatura final adulta puede variar entre -3 a -6 desviaciones estándar por debajo de la media. Se acompaña de engrosamiento de la piel, limitación y contracturas articulares progresivas que interfieren con la funcionalidad y la marcha (marcha en puntas de pie), dismorfias faciales y afectación progresiva de órganos (valvulopatía cardíaca, compromiso respiratorio alto, pulmonar e hipoacusia). Se describe muerte temprana (promedio a los 30 meses) en aproximadamente el 33 % de los niños afectados, secundaria al compromiso cardiorrespiratorio, siendo la enfermedad cardíaca un determinante del pronóstico.<sup>1-3</sup>

Los hallazgos radiológicos más significativos se describen en las manos: retraso en la osificación del carpo, metacarpianos y falanges cortos, escotadura interna del segundo metacarpiano, externa del quinto metacarpiano y, en algunos casos, epífisis en cono en falanges. Los huesos tubulares son acortados y puede verse una escotadura interna y estrechamiento de las cabezas femorales.<sup>1,4</sup>

Existe superposición fenotípica y genotípica con otras condiciones con afectación acromélica, como la DE acrométrica, y los síndromes de Weil Marchesani y de Myhre; una de las variables diferenciales es la presencia de compromiso de órgano.<sup>5</sup>

Estas condiciones de causa genética que afectan al sistema musculoesquelético tienen un mecanismo de herencia autosómico dominante o recesivo, y comparten un mecanismo común patogénico.<sup>4,6</sup> Los genes responsables codifican para proteínas que cooperan en una misma vía biológica en la matriz extracelular (MEC). La mayoría de las proteínas afectadas interactúan directamente con las microfibrillas de fibrilina en la MEC del tejido conectivo del sistema musculoesquelético (*FBN1*, *ADAMTSL2*, *ADAMTSL10*, *ADAMTSL17*, *LTBP2*, y *LTBP3*) o se han vinculado a la regulación de la señalización de factores de crecimiento transformante TGF- $\beta$  (*SMAD4*).<sup>6-11</sup>

Respecto a la DE geleofísica, se identificaron variantes patogénicas causantes en tres genes que codifican proteínas de la MEC: *ADAMTSL2* y *FBN1*, cada uno ocasiona el 50 % de los casos, y *LTBP3* es la causa en menos del 1 %.<sup>1</sup> Se ha intentado establecer cierta correlación fenotipo-genotipo: se describe ausencia de afectación cardíaca en niños portadores de variantes en *LTBP3*, mayor frecuencia de valvulopatía pulmonar, dismorfias faciales y afectación de la marcha en niños con variantes en *ADAMTSL2*, y de valvulopatía mitral en aquellos con variantes en *FBN1*.<sup>2,12</sup>

El gen *FBN1* se localiza en el brazo largo del cromosoma 15 y comprende 68 exones. Codifica un miembro de la familia de proteínas fibrilina, la fibrilina-1, proteína fijadora de calcio compuesta por 2871 aminoácidos. Esta glicoproteína de la MEC actúa como componente estructural de las microfibrillas que proporcionan soporte estructural en el tejido conectivo, es fundamental para la integridad estructural de órganos como la pared aórtica y el ligamento suspensorio del cristalino.<sup>13,14</sup>

Además, junto con otras fibrilinas, participa en la regulación del crecimiento, interactuando con factores de crecimiento transformantes TGF- $\beta$ .<sup>6,14</sup> Las señales transducidas por los miembros de la superfamilia TGF- $\beta$  regulan el establecimiento de la diferenciación esquelética a través de sus efectos sobre la proliferación, diferenciación y migración de las células osteoprogenitoras.<sup>15,16</sup>

Las variantes patogénicas en *FBN1* involucradas en el fenotipo geleofísica codifican el dominio 5 similar a la proteína de unión a TGF- $\beta$  (TB5), caracterizado por ocho residuos de cisteína, que participan en el plegamiento de la fibrilina-1 mediante enlaces disulfuro intradominio. Aquellas variantes que eliminan una cisteína se asocian con un fenotipo grave.<sup>1</sup>

Otras variantes en *FBN1* se han asociado a fenotipos de alta estatura, oftalmopatía y aortopatías.<sup>17,18</sup>

## OBJETIVOS

Descripción de la variabilidad clínica, auxológica, radiológica y molecular de niños con DE geleofísica asociados a variantes patogénicas en el gen *FBN1*, de una serie de casos de niños con enfermedades poco frecuentes esqueléticas en un hospital pediátrico de alta complejidad.

Resumir una guía de seguimiento y cribado de complicaciones en pacientes afectados.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se incluyeron para el análisis cuatro pacientes con compromiso acral en seguimiento con confirmación diagnóstica de *FBN1* displasia geleofísica. En cada caso, se recogieron los datos de antropometría (peso, estatura, estatura sentada, perímetro cefálico y longitud de manos) de los registros médicos. Las mediciones fueron realizadas por personal entrenado según la técnica estandarizada,<sup>19</sup> con estadiómetro y calibre de ramas largas Harpenden®, con un error de medición para estatura de 0,47 cm, estatura sentada de 0,49 cm. Se calculó score de desviación estándar (sDE) según referencias locales utilizando el *software* LMS growth®. Previa firma de consentimiento informado,

se realizó extracción de ADN de linfocitos de sangre periférica. Se realizó panel de genes asociados a DE, utilizando secuenciación de nueva generación (NGS). Para la propuesta de seguimiento, se revisó y se resumió la bibliografía existente, se generaron recomendaciones de acuerdo a la experiencia local.

Este estudio cuenta con la aprobación por parte del Comité Revisor de Ética e Investigación del centro (CRIE), con el número 1780.

## RESULTADOS

Las características clínicas y hallazgos moleculares de los niños se describen en las *Tablas 1 y 2*. La *Figura 1* resume los datos auxológicos; todos los niños nacieron con peso

**TABLA 1. Características clínicas de los casos evaluados**

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
<b>Sexo</b>	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino
<b>Antropometría nacimiento</b>				
Peso (DE)	0,06	0,6	0,79	0,1
Longitud corporal (DE)	-0,9	n/e	n/e	0,49
<b>Última antropometría registrada</b>				
Edad (años)	10,7	1,8	6,9	16,1
Estatura (DE)	-4,4	-4,9	-5,9	-8,6
ES/estatura (DE)	5,2	2,3	7,1	7,1
PC/estatura (DE)	6,2	2,5	5,2	10,6
<b>Engrosamiento de piel</b>	+	+	+	+
<b>Marcha en puntas</b>	+	n/e	+	-
<b>Cardiovascular</b>	Sin alteraciones	Estenosis mitral grave e insuficiencia moderada	Estenosis mitral grave e insuficiencia moderada	Comunicación interventricular muscular pequeña. Insuficiencia mitral leve. Membrana subaórtica y estenosis aórtica moderada
<b>Respiratorio</b>	BOR - IVR grave VNI en sueño	Sinequias laríngeas. Laringitis. Insuficiencia respiratoria.	Hipertensión pulmonar secundaria	Roncopatía
<b>Oftalmológico</b>	n/e	Miopía alta	n/e	Asintomática
<b>Otros órganos</b>	-	-	-	Hipoacusia conductiva Otitis media efusiva

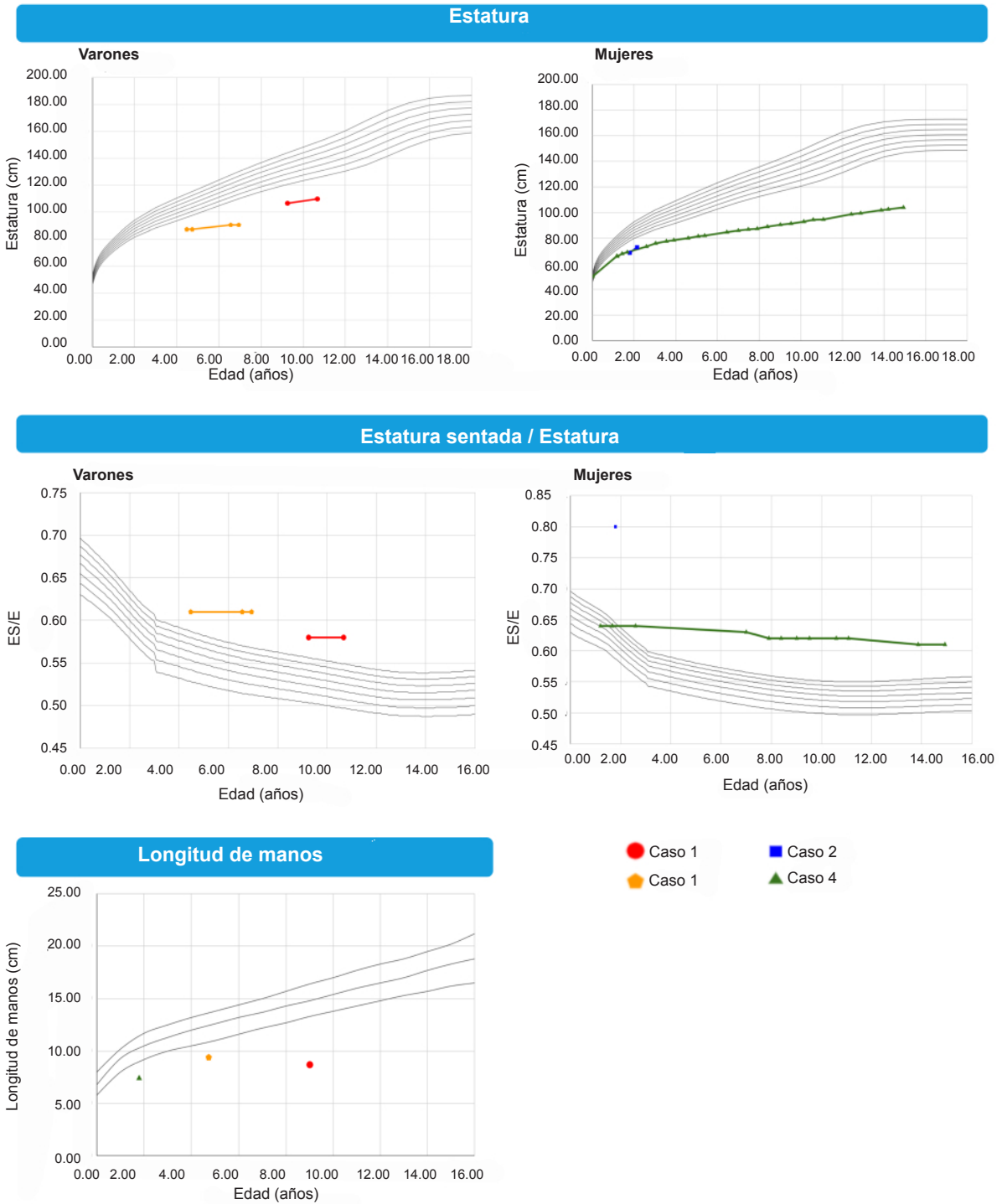
DE: desviación estándar, ES: estatura sentada; PC: perímetro cefálico; n/e: no evaluado; BOR: broncoobstrucción respiratoria; IVR: insuficiencia ventilatoria restrictiva; VNI: ventilación no invasiva.

**TABLA 2. Variantes genéticas de los niños evaluados**

Caso	Variante génica	Exon	Cambio proteico	Consecuencia molecular	Interpretación
1	<i>FBN1</i> :c.5244T>G	43/66	p.Cys1748Trp	missense	VPP
2	<i>FBN1</i> :c.5087A>G	42/66	p.Tyr1696Cys	missense	VP
3	<i>FBN1</i> :c.5096A>G	42/66	p.Tyr1699Cys	missense	VP
4	<i>FBN1</i> :c.5285G>T	43/66	p.Gly1762Val	missense	VPP

VP: variante patogénica. VPP: variante probablemente patogénica.

FIGURA 1. Datos auxiológicos de los pacientes



Las curvas de crecimiento en estatura evidencian déficit grave de estatura en varones y mujeres. Los índices estatura sentada/estatura evidencian miembros cortos en varones y mujeres. En ambos sexos se observa acromirria (menor longitud de manos). Para evaluar la estatura y la proporción estatura sentada/estatura se utilizaron referencias argentinas,<sup>19</sup> para la longitud de manos se utilizaron los datos recogidos por Feingold, 1974.<sup>25</sup>

adecuado a edad gestacional. En la evolución, presentaron baja estatura grave, miembros cortos, acromiría, macrocefalia relativa. Los hallazgos radiológicos se presentan en la *Figura 2*. Los hallazgos en manos fueron constantes: braquimetarcapianos, braquifalanga, escotaduras en los metacarpios, retraso en la osificación del carpo. En caderas, epífisis femorales estrechas.

En todos los casos, las familias recibieron asesoramiento genético antes y después de realizar el estudio molecular.

### CASO CLÍNICO 1

Niño de 10,7 años a la última consulta, segundo hijo de padres sanos, con estatura normal (estatura materna 172,0 cm, paterna 184,0 cm), no consanguíneos. Nació por cesárea de urgencia por hipertensión materna y Doppler alterado a las 38 semanas. Presentó retraso de crecimiento desde los 2 años, por lo que inició estudios. Tiene compromiso respiratorio, sin compromiso cardíaco. Al examen físico, presentaba piel indurada en facies, abdomen, manos con camptodactilia, marcha en puntas de pies.

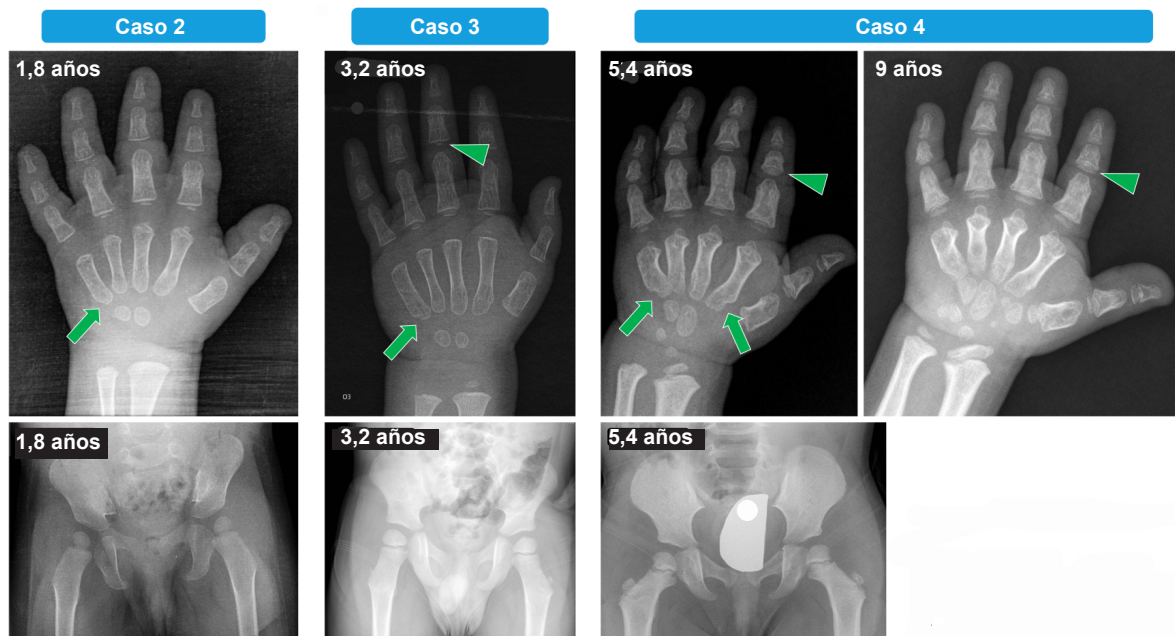
### CASO CLÍNICO 2

Única hija de padres sanos, separados, no consanguíneos. Presentó valvulopatía mitral diagnosticada a los 3 meses de vida, que requirió reemplazo valvular mecánico a los 18 meses de vida. Asociaba sinequias laríngeas, que requirieron corrección quirúrgica y miopía alta. Falleció a los 7 años por compromiso respiratorio alto. Al examen físico, presentaba infiltración de tejidos blandos en rostro, manos y pies, con camptodactilia.

### CASO CLÍNICO 3

Niño de 6,9 años a la última consulta, único hijo de una pareja sana, de estatura normal (estatura materna 157,0 cm, paterna 165,0 cm), no consanguínea. Nació de un embarazo controlado. Requirió internación en Neonatología por síndrome de aspiración de líquido amniótico y sospecha de sepsis. Diagnóstico de valvulopatía mitral a los 3 años de vida con hipertensión pulmonar. Requirió plástica y posterior reemplazo mitral biológico y mecánico (a los 3,5 y 6 años), evolucionó con disfunción grave de válvula protésica. Al examen físico, presentaba engrosamiento cutáneo en facies, manos y pies, marcha en puntas de pie.

FIGURA 2. Hallazgos radiológicos



*Radiografías de mano frente. Se observa en todos los casos braquimetarcapianos y braquifalanges, además en los casos 2, 3 y 4 a los 5,4 años se observa escotadura en el metacarpió proximal (flecha). En el caso 3 y el caso 4 se observa retraso en la osificación del carpo y epífisis en cono en falanges (punta de flecha).*

*Radiografías de caderas frente. En todos los casos se observan epífisis femorales estrechas. Además, el caso 2 y el caso 3 presentan coxa valga.*

#### CASO CLÍNICO 4

Adolescente de 16 años, hija única de pareja sana. Deportista, con funcionalidad conservada, en etapa final de crecimiento. Con antecedentes de insuficiencia mitral y comunicación interventricular, requirió resección de membrana subaórtica a los 7 años. Por sus trastornos respiratorios y audiológicos, requirió timpanostomía y adenoidectomía. Presentaba piel infiltrada, engrosada. Braquidactilia, con limitación en la movilidad de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas, codos, caderas y rodillas. La *Figura 3* evidencia las características clínicas de la niña a la edad de 15 meses y a los 14 años.

#### DISCUSIÓN

Las displasias esqueléticas son enfermedades poco frecuentes con afectación esquelética significativa, alta variabilidad fenotípica y heterogeneidad genética,<sup>5,20</sup> siendo la DE geleofísica una entidad muy infrecuente.

Hemos podido confirmar esta condición asociada a variantes en *FBN1* en cuatro casos no relacionados, en seguimiento en un hospital pediátrico. Todos los pacientes presentaron afectación *de novo*, tal como describe la literatura;<sup>1</sup> los progenitores no presentaban signos que orientaran a una condición esquelética. Dado que en esta condición se describe penetrancia completa, ante la ausencia de signos clínicos y

FIGURA 3. Características clínicas del caso 4 a los 15 meses de vida (3a y 3b) y a los 14 años (3 c-e)



Existe induración del tejido cutáneo en cara, manos y pies. Se evidencia un puente nasal deprimido, con narinas antevertidas y filtrum marcado, las mejillas llenas con labio superior fino. Las manos y los pies son cortos con braquidactilia.

radiológicos, no se realizaron estudios genéticos en los padres.<sup>1</sup>

Variantes en *FBN1* asociadas a displasia geoleofísica se describen principalmente en los exones 41 y 42, y menos frecuentemente en el exón 43, sitios en donde se han detectado los cambios en nuestros pacientes.<sup>21</sup> En esta condición, el mecanismo patogénico causante de enfermedad es el de pérdida de función. Nuestros pacientes presentaron variantes *missense* clasificadas como causantes de la enfermedad según criterios del American College of Medical Genetics.<sup>22</sup>

Llamativamente, otras variantes en *FBN1* se han asociado a fenotipos de alta estatura, oftalmopatía y aortopatías: síndrome de Marfan, síndrome de Marfan y lipodistrofia, *ectopia lentis* familiar, síndrome MASS (MIM 154700, 616914, 129600 y 604308), enfermedad aórtica hereditaria no sindrómica.<sup>17,18</sup> En estas condiciones de alta estatura, las variantes se localizan en todo *FBN1* y no afectan específicamente al dominio TB5, como lo hacen en las displasias acromélicas. La *FBN1* orquesta las vías de señalización TGF $\beta$  y BMP, y regula el mantenimiento de la MEC. Aunque se describen alteraciones en la señalización de TGF $\beta$  en pacientes con displasias acromélicas, los mecanismos patomoleculares aún no se han dilucidado por completo; la desorganización de las microfibrillas de la MEC, los defectos en la organización de la placa de crecimiento y la inflamación tisular son hallazgos comunes en estas afecciones. En los fenotipos de alta estatura, se ha observado una mayor señalización de la vía TGF $\beta$ , lo que podría explicar el crecimiento excesivo desregulado.<sup>23,24</sup>

La displasia geoleofísica se caracteriza por baja estatura con compromiso acral. Todos los niños en esta serie presentaron déficit de estatura, con miembros y manos cortas, con gravedad variable. Esta condición presenta superposición clínica, radiológica y genética con otras DE con compromiso periférico o displasias acromélicas, especialmente con la displasia acrométrica; los compromisos de órgano, osteoarticular y cutáneo son algunas de las variables diferenciales.<sup>5</sup> Si bien en dos de los casos (caso 1 y 4) cambios de aminoácidos en el mismo sitio se han reportado en pacientes con displasia acrométrica,<sup>2</sup> el compromiso progresivo de órganos y cutáneo permitió la clasificación del fenotipo de DE geoleofísica. El compromiso de órgano fue constante en nuestra serie de pacientes, demostrando alta variabilidad en

indicadores de gravedad: cardiopatía, afectación respiratoria, historia natural. Otro hallazgo constante fue el engrosamiento cutáneo y las limitaciones articulares, tal como lo describe la literatura.<sup>1,2</sup>

Se ha descrito mal pronóstico asociado al engrosamiento valvular cardíaco y la obstrucción de las vías respiratorias superiores, especialmente cuando son detectados a temprana edad.<sup>1</sup> Las valvulopatías detectadas en el primer año de vida presentan una rápida progresión con insuficiencia cardíaca temprana, tal como sucede con nuestros pacientes. Se recomienda el seguimiento cardíaco estricto en caso de detección temprana, debido al riesgo de insuficiencia cardiorrespiratoria aguda. En la mayoría de estos casos, se describió la necesidad de reemplazo valvular.<sup>1,2</sup>

Se describe valvulopatía algo más tardía por engrosamiento valvular posnatal en hasta el 70 % de los niños en seguimiento; lo más frecuente es la estenosis pulmonar, seguida de compromiso mitral y aórtico, y existe la posibilidad de compromiso multivalvular.<sup>2</sup> Los defectos valvulares no progresivos se detectaron en la bibliografía a una edad media de 2,8 años (de 1 a 10 años).<sup>2</sup>

Otro hallazgo frecuente que condiciona la morbimortalidad es la presentación de trastornos respiratorios y ventilatorios: hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar restrictiva y obstructiva, obstrucción, estenosis y/o malacia de las vías aéreas.<sup>1</sup>

Dada la complejidad y la multiplicidad de los sistemas involucrados, se ha sugerido la necesidad de un abordaje multidisciplinario de esos niños y un seguimiento organizado a largo plazo durante la infancia y la edad adulta. Además del pediatra o médico clínico, se recomienda un equipo integrado con genetistas, cardiólogos, neumonólogos, un equipo de vía aérea, otorrinolaringólogos, ortopedistas y oftalmólogos.<sup>1</sup>

La tabla complementaria resume las complicaciones asociadas y el seguimiento recomendado, tomado de Marzin y adaptado de acuerdo a nuestras observaciones.<sup>1,2</sup> Se recomienda la siguiente frecuencia de visitas clínicas: evaluación mensual hasta los 6 meses, cada 3 meses hasta los 2 años, cada 6 meses hasta los 3 años, luego anuales. En cada visita, realizar evaluación clínica, del crecimiento, desarrollo motor, examen físico cardiorrespiratorio, palpación hepática. Averiguar por trastornos del sueño, infecciones de oído,

lenguaje y audición.

Es de importancia realizar asesoramiento genético al paciente y sus familiares, informando las consecuencias del desorden, la probabilidad de desarrollarlo y transmitirlo (mecanismo de herencia y riesgo de recurrencia), y las maneras en que puede prevenirse para facilitar la toma de decisiones médicas, personales y reproductivas.<sup>1</sup>

## CONCLUSIÓN

Describimos una serie de niños con una afectación esquelética muy poco frecuente, asociada a variantes en el gen *FBN1*, caracterizada por afectación predominantemente acral, baja estatura grave y miembros cortos. Demostramos variabilidad clínica, de historia natural y pronóstico cursando con compromiso de órgano previamente descrito, con alta morbimortalidad. Reforzamos las recomendaciones sugeridas en la literatura y la necesidad de un abordaje multidisciplinario, temprano y sostenido a lo largo de la vida, dada la posibilidad de afectación multiorgánica progresiva. Se resalta la importancia del asesoramiento genético al paciente y sus familiares. ■

El material complementario que acompaña este artículo se presenta tal como ha sido remitido por los autores. Se encuentra disponible en: [https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2026/10995\\_RC\\_Melgarejo\\_Anexo.pdf](https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2026/10995_RC_Melgarejo_Anexo.pdf)

## REFERENCIAS

- Marzin P, Cormier-Daire V. Geleophysic dysplasia. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2025. 2009 Sep 22 [Actualizado: 28 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301776/>
- Marzin P, Thierry B, Dancasius A, Cavau A, Michot C, Rondeau S, et al. Geleophysic and acromicric dysplasias: natural history, genotype-phenotype correlations, and management guidelines from 38 cases. *Genet Med*. 2021;23(2):331-40. doi: 10.1038/s41436-020-00994-x.
- Legare JM, Modaff P, Strom SP, Pauli RM, Bartlett HL. Geleophysic dysplasia: 48 year clinical update with emphasis on cardiac care. *Am J Med Genet A*. 2018;176(11):2237-42. doi: 10.1002/ajmg.a.40377.
- Faivre L, Le Merrer M, Baumann C, Polak M, Chatelain P, Sulmont V, et al. Acromicric dysplasia: long term outcome and evidence of autosomal dominant inheritance. *J Med Genet*. 2001;38(11):745-9. doi: 10.1136/jmg.38.11.745.
- Unger S, Ferreira CR, Mortier GR, Ali H, Bertola DR, Calder A, et al. Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision. *Am J Med Genet A*. 2023;191(5):1164-209. doi: 10.1002/ajmg.a.63132.
- Stanley S, Balic Z, Hubmacher D. Acromelic dysplasias: how rare musculoskeletal disorders reveal biological functions of extracellular matrix proteins. *Ann N Y Acad Sci*. 2021;1490(1):57-76. doi: 10.1111/nyas.14465.
- Le Goff C, Morice-Picard F, Dagoneau N, Wang LW, Perrot C, Crow YJ, et al. ADAMTSL2 mutations in geleophysic dysplasia demonstrate a role for ADAMTS-like proteins in TGF-beta bioavailability regulation. *Nat Genet*. 2008;40(9):1119-23. doi: 10.1038/ng.199.
- Le Goff C, Cormier-Daire V. Chondrodysplasias and TGFβ signaling. *Bonekey Rep*. 2015;4:642. doi: 10.1038/bonekey.2015.9.
- Le Goff C, Mahaut C, Wang LW, Allali S, Abhyankar A, Jensen S, et al. Mutations in the TGFβ binding-protein-like domain 5 of FBN1 are responsible for acromicric and geleophysic dysplasias. *Am J Hum Genet*. 2011;89(1):7-14. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.05.012.
- Allali S, Le Goff C, Pressac-Diebold I, Pfennig G, Mahaut C, Dagoneau N, et al. Molecular screening of ADAMTSL2 gene in 33 patients reveals the genetic heterogeneity of geleophysic dysplasia. *J Med Genet*. 2011;48(6):417-21. doi: 10.1136/jmg.2010.087544.
- Porayette P, Fruitman D, Lauzon JL, Le Goff C, Cormier-Daire V, Sanders SP, et al. Novel mutations in geleophysic dysplasia type 1. *Pediatr Dev Pathol*. 2014;17(3):209-16. doi: 10.2350/13-08-1370-CR.1.
- Cheng SW, Luk HM, Chu YWY, Tung YL, Kwan EY, Lo IF, et al. A report of three families with FBN1-related acromelic dysplasias and review of literature for genotype-phenotype correlation in geleophysic dysplasia. *Eur J Med Genet*. 2018;61(4):219-24. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.11.018.
- GeneCards. FBN1 gene: genomic location [Internet]. [Consulta: 17 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=FBN1>
- Saltarelli MA, Quarta A, Chiarelli F. Growth plate extracellular matrix defects and short stature in children. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2022;27(4):247-55. doi: 10.6065/apem.2244120.060.
- Wu M, Chen G, Li YP. TGF-β and BMP signaling in osteoblast, skeletal development, and bone formation, homeostasis and disease. *Bone Res*. 2016;4:16009. doi: 10.1038/boneres.2016.9.
- Le Goff C, Cormier-Daire V. Genetic and molecular aspects of acromelic dysplasia. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2009;6(3):418-23.
- Online Mendelian Inheritance in Man. 134797 – Fibrillin 1; FBN1 [Internet]. [Consulta: 17 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://www.omim.org/entry/134797>
- Milewicz DM, Cecchi AC. Heritable thoracic aortic disease overview. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2025. 2003 Feb 13 [Actualizado: 4 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1120/>
- Sociedad Argentina de Pediatría. Guía para la evaluación del crecimiento físico. 4a ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2021.
- Spranger JW, Brill PW, Hall C, Nishimura G, Superti-Furga A, Unger S. Bone Dysplasias: An Atlas of Genetic Disorders of Skeletal Development. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2018.
- Yu M, Liu X, Ran N, Yang Z, Shan Y. [Clinical phenotype and genetic analysis of six Chinese patients affected with Acromicric dysplasia due to variants of FBN1 gene]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2024;41(3):271-7. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn511734-20221212-00865.
- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of

- sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30.
23. 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;160C(3):145-53. doi: 10.1002/ajmg.c.31337.
  24. Costantini A, Guasto A, Cormier-Daire V. TGF- $\beta$  and BMP signaling pathways in skeletal dysplasia with short and tall stature. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2023;24:225-53. doi: 10.1146/annurev-genom-120922-094107.
  25. Feingold M, Bossert WH. Normal values for selected physical parameters: an aid to syndrome delineation. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1974;10(13):1-16.