



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

SYNDROME DE MYRHE

Argumentaire du PNDS

Centre de référence des maladies rares (CRMR)
des Maladies Osseuses Constitutionnelles



Septembre 2025

Argumentaire

Thème	Source	Commentaires
Description historique du SMy	Myhre et al. A new growth deficiency syndrome, Clin Genet 1981;20:1-5.	Cas cliniques portant sur 2 patients non apparentés avec retard de croissance, dysmorphies faciales (fentes palpébrales courtes, hypoplasie maxillaire, prognathisme, philtrum court, petite bouche), petite taille, brachydactylie, hypertrophie musculaire, raideur articulaire, surdité mixte, et fente labio-palatine pour l'un des cas. Radio : crâne épaissi, hypoplasie des ailes iliaques, côtes larges, os tubulaires raccourcis et larges, vertèbres aplaties.
Diagnostic clinique – Manifestations les plus fréquentes	Le Goff et al. Myhre syndrome, Clin Genet. 2014 Jun ;85(6) :503-13.	Revue des signes cliniques les plus fréquents des 61 premiers cas décrits dans la littérature. Fentes palpébrales fines (90%), prognathisme (85%), petites oreilles (84%), hypoplasie faciale (83%), philtrum court (82%), petite bouche (77%). Raideur articulaire, aspect pseudomusclé dans tous les cas. Retard intellectuel (84%), surdité (79%). Malformations cardiaques congénitales (46%)
Diagnostic clinique – Manifestations les plus fréquentes	Lin et al. Gain-of-function mutations in SMAD4 cause a distinctive repertoire of cardiovascular phenotypes in patients with Myhre syndrome, Am J Med Genet A. 2016 Oct;170(10):2617-31.	Revue de 54 cas de SMy : Dysmorphies faciales dans 50%. Retard mental, troubles de l'apprentissage, retard de développement dans 85% (dont 13% avec trouble du spectre autistique). Surdité dans 83%.

		Anomalies ophtalmologiques dans 53% (troubles de la réfraction, strabisme, pseudo œdème papillaire). Anomalies osseuses : brachydactylie dans 88%, crâne épais dans 87%. Raideur articulaire dans 85%. Peau épaisse dans 84%.
Diagnostic clinique	Le Goff et al. From tall to short: the role of TGFβ signaling in growth and its disorders, Am J Med Genet C Semin Med genet. 2012 Aug 15;160C(3):145-53.	Petite taille pré et post-natale, dysmorphies faciales, brachydactylie, peau épaisse, aspect pseudomusclé, raideur articulaire, surdité, retard mental, malformations cardiaques, cryptorchidie. Crâne épaissi, os tubulaires courts, épiphyses en cône, hypoplasie des ailes iliaques, côtes larges, vertèbres élargies avec pédicules courts et épais.
Diagnostic clinique	Le Goff et al. Chondrodysplasias and TGFβ signaling. Bonekey Rep. 2015;4:642.	Petite taille prénatale et post-natale, brachydactylie, dysmorphie faciale (petites fentes palpébrales, hypoplasie maxillaire, prognathisme, philtrum court), peau épaisse, aspect pseudomusclé, raideur articulaire, surdité, retard de développement, cryptorchidie. Manifestations osseuses : crâne épaissi, épiphyses en cône, os tubulaires raccourcis, ailes iliaques hypoplasiques, côtes élargies, vertèbres larges.
Diagnostic clinique	Capucio et al. A pilot clinical trial with losartan in Myhre syndrome, Am J Med Genet A. 2021 Mar;185(3):702-709.	Présentation clinique : petite taille, petites extrémités, dysmorphie faciale, surdité, anomalies squelettiques, épaissement de la

		peau et raideur articulaire par fibrose progressive. Risque de complications vitales par majoration progressive de la fibrose post-traumatique ou post-opératoire : sténose laryngotrachéale, insuffisance respiratoire, cardiomyopathie, péricardite constrictive.
Diagnostic clinique	Caputo et al. A restricted spectrum of mutations in the SMAD4 tumor-suppressor gene underlies Myhre syndrome, Am J Hum Genet. 2012 Jan 13;90(1):161-9.	Retard de croissance, aspect pseudomusclé, retard mental variable, dysmorphies faciales (fentes palpébrales fines, hypoplasie faciale, petite bouche avec lèvre supérieure fine, prognathisme), anomalies squelettiques (crâne épaissi, platyspondylie, vertèbres élargies, côtes larges, ailes iliaques hypoplasiques, brachydactylie), raideur articulaire, surdité, et parfois fente labio-palatine, anomalies cardiaques congénitales, peau épaisse cryptorchidie, HTA, anomalies ophtalmologiques.
Diagnostic clinique	Michot et al. Myhre and LAPS syndromes: clinical and molecular review of 32 patients, Eur J Hum Genet. 2014 Nov;22(11):1272-7.	Description du spectre clinique des pathologies à mutations de <i>SMAD4</i> (30 cas de SMy et 2 cas de LAPS) : Tous les patients présentaient des dysmorphies faciales caractéristiques, une raideur articulaire, une peau épaisse, un aspect pseudomusclé. Retard de croissance (68%) variable (-5,5SD à -2SD), retard mental léger à modéré (87%), troubles du comportement (56%).

Diagnostic clinique	Asakura et al. First case of a Japanese girl with Myhre syndrome due to a heterozygous SMAD4 mutation, Am J Med Genet A. 2012 Aug;158A(8):1982-6.	Description du 1er cas de SMy au Japon : diagnostic à l'âge de 9 ans (p.Ile500Thr) : dysmorphies faciales typiques, raideur articulaire, puberté précoce.
Diagnostic clinique	Davalos et al. Myhre syndrome: first female case, Clin Dysmorphol. 2003 Apr;12(2):119-21.	Description du 1er cas féminin de SMy : patiente mexicaine de 15 ans. Née à terme, petit poids et petite taille de naissance (1700g 40cm), retard de développement psychomoteur, dysmorphies faciales, surdité, puberté précoce, brachydactylie.
Diagnostic clinique	Marzin et al. Geleophysic dysplasia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews®. Seattle: University of Washington; 1993. Accessed 4 December 2018.	SMy : dysmorphie faciale avec prognathisme, anomalies crâniennes, déficit intellectuel variable, surdité.
Diagnostic clinique	Marzin et al. Geleophysic and acromicric dysplasias: natural history, genotype-phenotype correlations, and management guidelines from 38 cases, Genet Med. 2020 Oct 21.	SMy : dysmorphies spécifiques, léger déficit intellectuel, surdité, HTA, insuffisance broncho-pulmonaire, sténose laryngo-trachéale, péricardite.
Diagnostic clinique	Oldenburg et al. Myhre-LAPs syndrome and intubation related airway stenosis: keys to diagnosis and critical therapeutic interventions, Am J Otolaryngol Sept-Oct 2015;36(5):636-41.	Cas cliniques portant sur la description de l'obstruction des voies aériennes supérieures chez 4 patients présentant un SMy : obstruction des voies aériennes sur plusieurs niveaux (4/4), plan sous-glottique (4/4), plan glottique et trachée (3/4), oropharynx (2/4), rhinopharynx (1/4).
Diagnostic clinique	Ishibashi et al. Myhre syndrome : a rare craniofacial disorder, Cranio. 2014 Oct;32(4):300-6.	Cas clinique d'un enfant de 18 ans avec SMy au Japon (p.Ile500Thr) avec prédominance de manifestations maxillo-faciales: hypoplasie du

		maxillaire contrastant avec une croissance mandibulaire persistante, prognathisme, raideur des articulations temporo-mandibulaires, macroglossie peu mobile.
Diagnostic clinique	Burglen et al. Myhre syndrome: new reports, review, and differential diagnosis, J Med Genet. 2003 Jul;40(7):546-51.	Cas cliniques de 4 patients non apparentés présent un SMy : petit poids de naissance (2,415 kg), petite taille, dysmorphies faciales (hypoplasie maxillaire, fentes palpébrales fines, philtrum court et prognathisme), petites mains, aspect pseudomusclé, retard mental dans 3 cas sur 4. Diagnostics différentiels éliminés : OSMED syndrome, GOMBO syndrome, Moore-Federman syndrome, dysplasie acromicrique, dysplasie géléophysique, LAPS syndrome.
Diagnostic clinique	Yu et al. Myhre syndrome: a report of six Chinese patients and literature review, Clin Dysmorphol. 2019 Jul;28(3):145-150.	Cas cliniques de 6 patients SMy en Chine et revue de la littérature sur 57 cas (25 gomme, 27 femmes) : RCIU (76%), petite taille >-2DS (88%), fentes palpébrales fines (90%), prognathisme (82%), hypoplasie maxillaire (80%), petites oreilles (81%), philtrum court (80%), petite bouche (75%), lèvre supérieure fine (70%), peau épaisse (82%), aspect pseudomusclé (96%), surdité (74%), troubles visuels (50%).
Diagnostic clinique	Garcia-Cruz et al. The Myhre syndrome: report of two cases, Clin Genet. 1993 Oct;44(4):203-7.	Cas cliniques de 2 patients de 6 ans et 19 ans avec SMy (4 ^{ème} et 5 ^{ème} cas ds la littérature) : petits poids et taille de naissance, retard de développement, dysmorphies faciales, surdité, peau épaisse. Élimination des

		diagnostics différentiels : syndrome de Moore-Federman, syndrome de Schwartz-Jampel.
Diagnostic clinique	Lim et al. Myhre syndrome: the first case in Korea, Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2021 May 12. <i>Online ahead of print.</i>	1er cas de SMY en Corée : adolescente de 13 ans, petit poids de naissance, persistance du canal artériel opérée, dysmorphies faciales, retard de développement, troubles du langage. Découverte d'une mutation de <i>SMAD4</i> (variant c.1498A>G, p.Ile500Val).
Diagnostic clinique – Manifestations crânio-faciales	Starr et al. Myhre Syndrome, GeneReviews. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle; 1993-2021. 2017 Apr 13.	- Dysmorphies faciales caractéristiques : fentes palpébrales étroites, hypoplasie maxillaire, philtrum court, petite bouche, lèvre supérieure fine, prognathisme. - Fente labio-palatine, insuffisance vélaire dans 13%.
Diagnostic clinique – Manifestations cardiaques	Starr et al. Myhre Syndrome, GeneReviews. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle; 1993-2021. 2017 Apr 13.	- Obstruction artérielle : coarctation aortique juxtaductale, obstruction aortique (thoracique, abdominale) ou artères périphériques, sténose artère pulmonaire. - Malformation cardiaque congénitale : persistance canal artériel, communication inter-auriculaire, inter-ventriculaire, sténose valvulaire (surtout aortique, mitrale). - Anomalies péricardiques : épanchement péricardique, péricardite constrictive. - Cardiomyopathie restrictive. - HTA, HTAP.
Diagnostic clinique – Manifestations cardiaques	Picco et al. Recurrent pericarditis in Myhre syndrome, Am J Med Genet A. 2013 May;161A(5):1164-6.	Cas clinique d'un enfant de 7 ans avec SMY (p.Ile500Thr) et péricardite récidivante sévère compliquée d'une tamponnade, nécessitant

		une péricardiectomie, corticothérapie. Récidive à l'arrêt des corticoïdes.
Diagnostic clinique – Manifestations cardiaques	Lin et al. Gain-of-function mutations in SMAD4 cause a distinctive repertoire of cardiovascular phenotypes in patients with Myhre syndrome, Am J Med Genet A. 2016 Oct;170(10):2617-31.	Phénotype caractéristique : petite taille, dysmorphies faciales, surdité, anomalies laryngotrachéales, arthropathie, retard mental, anomalies cardiovasculaires avec fibroprolifération secondaire à la chirurgie. Description de 4 cas de cardiomyopathie avec sténose légère de l'aorte descendante, pleurésie et péricardite récidivantes, persistance de canal artériel avec coarctation juxta-ductale, péricardite constrictive nécessitant une péricardiectomie.
Épidémiologie – Anomalies cardiovasculaires	Lin et al. Gain-of-function mutations in SMAD4 cause a distinctive repertoire of cardiovascular phenotypes in patients with Myhre syndrome, Am J Med Genet A. 2016 Oct;170(10):2617-31.	Revue de 54 cas de SMY : - Anomalies cardiaques congénitales dans 63%. - Anomalies de septum atrial ou ventriculaire de fermeture spontanée dans 10%. - Persistance de canal artériel dans 20%. - Coarctation de l'aorte juxta-ductale dans 15%. - Hypoplasie de l'aorte descendante dans 6%. - Sténose de valve aortique (15%), de valve mitrale (4%). - Sténose de l'aorte abdominale dans 7%. - Maladie péricardique dans 17% : - Péricardite constrictive dans 7%. - Épanchement péricardique récidivant dans 7%. - Cardiomyopathie restrictive dans 9%.

Diagnostic clinique – Manifestations respiratoires	Starr et al. Myhre Syndrome, GeneReviews. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle; 1993-2021. 2017 Apr 13.	- Sténose laryngo-trachéale, sténose sous-glottique. - Sténose des choanes. - Obstruction des voies aériennes supérieures. - Trouble ventilatoire restrictif.
Épidémiologie – Anomalies pulmonaires	Lin et al. Gain-of-function mutations in SMAD4 cause a distinctive repertoire of cardiovascular phenotypes in patients with Myhre syndrome, Am J Med Genet A. 2016 Oct;170(10):2617-31.	Anomalies pulmonaires dans 22% : pneumonie cryptogénique organisée, fibrose interstitielle, HTAP.
Diagnostic clinique – Manifestations squelettiques, radiographiques, croissance	Starr et al. Myhre Syndrome, GeneReviews. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle; 1993-2021. 2017 Apr 13.	- Retard de croissance intra-utérin. - Petite taille. - Raideur articulaire. - Crâne épaissi, os longs raccourcis, brachydactylie, côtes larges, vertèbres élargies, hypoplasie des ailes iliaques.
Diagnostic clinique – Manifestations cutanées, fibrose	Starr et al. Myhre Syndrome, GeneReviews. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle; 1993-2021. 2017 Apr 13.	- Peau épaissie de façon diffuse, indurée, sans élasticité. - Fibrose excessive de la peau, autour du cœur, poumon, intestins, voies aériennes.
Diagnostic clinique – Manifestations ophtalmologiques	Alagia et al. A child with Myhre syndrome presenting with corectopia and tetralogy of Fallot, Am J Med Genet A. 2018 Feb;176(2) 426-430.	Cas clinique d'une enfant de 2 ans présentant un SMY avec pr la 1 ^{ère} fois l'association d'une corectopie et tétralogie de Fallot : le plus jeune cas de SMY décrit en Italie. Retard de croissance, dysmorphie faciale, tétralogie de Fallot, et ectopia pupillae. Séquençage de l'exome (WES) a retrouvé une mutation p.Ile500Val de <i>SMAD4</i> .

Diagnostic clinique – Manifestations ophtalmologiques	Al Ageeli et al. Retinal involvement in two unrelated patients with Myhre syndrome, Eur J Med Genet. 2012 Oct;55(10):541-7.	Cas clinique portant sur 2 patients avec SMy et rétinite pigmentaire (p.I500T), et maculopathie (pas de mutation retrouvée).
Diagnostic clinique – Manifestations ophtalmologiques	Starr et al. Myhre Syndrome, GeneReviews. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle; 1993-2021. 2017 Apr 13.	Strabisme, troubles de la réfraction, cataracte.
Diagnostic clinique – signes ORL, oculaires	Gürsoy et al. Novel Ocular and Inner Ear Anomalies in a Patient with Myhre Syndrome, Mol Syndromol. 2020 Jan;10(6):339-343.	Cas clinique d'une fille de 9 ans avec un SMy : découverte d'un glaucome bilatéral et anomalies de Axenfeld Rieger, dilatation de l'aqueduc du vestibule avec surdité mixte.
Diagnostic clinique – Manifestations ORL	Kenis et al. Bilateral otospongiosis and a unilateral vestibular schwannoma in a patient with Myhre syndrome, Otol Neurotol. 2014 Oct;35(9):e253-5.	Cas clinique d'un patient de 26 ans avec SMy et surdité mixte bilatérale. Découverte d'une otospongiose bilatérale au TDM, et d'un schwannome vestibulaire intra-canalair droit à l'IRM.
Diagnostic clinique – Manifestations ORL	Starr et al. Myhre Syndrome, GeneReviews. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle; 1993-2021. 2017 Apr 13.	Surdité (83%) surtout de transmission, mais aussi de perception ou mixte. Apparition dans la petite enfance.
Diagnostic clinique – Manifestations neurologiques	Bachmann-Gagescu et al. Myhre syndrome with ataxia and cerebellar atrophy, Clin Dysmorphol. 2011 Jul;20(3):156-9.	Cas clinique d'une femme de 19 ans avec SMy et atrophie cérébrale apparue dès l'âge de 13 ans à l'IRM. Présentation inhabituelle d'ataxie dans le cadre d'un SMy.
Diagnostic clinique – Manifestations psychiatriques	Artemios et al. Autism Spectrum Disorder and Psychiatric Comorbidity in a Patient with Myhre Syndrome, J Autism Dev Disord. 2019 Jul;49(7):3031-3035.	Cas clinique d'un patient de 25 ans avec SMy et troubles du spectre autistique et perturbations des affects, sd anxio-dépressif associé. Échec des antidépresseurs et antipsychotiques. Comorbidité psychiatrique non décrite dans la littérature.

Diagnostic clinique – Manifestations neuropsychiatriques	Starr et al. Myhre Syndrome, GeneReviews. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle; 1993-2021. 2017 Apr 13.	- Retard mental léger à modéré. - Troubles du spectre autistique.
Diagnostic clinique – Manifestations gastro-entérologiques	Bassett et al. Severe constipation in a patient with Myhre syndrome: a case report, Clin Dysmorphol. 2016 Apr;25(2):54-7.	Cas clinique d'une enfant de 7 ans avec SMY et constipation sévère douloureuse nécessitant 2 passages aux urgences. Épisodes résolutifs sous ttt médical.
Diagnostic clinique – Manifestations gastro-entérologiques	Starr et al. Myhre Syndrome, GeneReviews. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle; 1993-2021. 2017 Apr 13.	- Sténose du pylore. - Sténose duodénale. - Constipation sévère. - Entéropathie exsudative.
Diagnostic clinique – Manifestations gastroentérologiques	Lin et al. Gain-of-function mutations in SMAD4 cause a distinctive repertoire of cardiovascular phenotypes in patients with Myhre syndrome, Am J Med Genet A. 2016 Oct;170(10):2617-31.	Entéropathie exsudative, ascite, pleurésie, œdème, stéatorrhée, dénutrition, hypogammaglobulinémie, lymphopénie.
Diagnostic clinique – Manifestations néphro-urologiques	Varenyiova et al. Myhre Syndrome Associated With Dunbar Syndrome and Urinary Tract Abnormalities: A Case Report, Front Pediatr. 2020 Feb 27;8:72.	Cas clinique d'une adolescente de 16 ans associant SMY et reflux vésico-urétéral. Découverte d'un syndrome de Dunbar associé (syndrome du ligament arqué médian avec compression du tronc cœliaque) non symptomatique et ne nécessitant pas de traitement spécifique.
Diagnostic clinique – Autres manifestations	Erdem et al. Myhre syndrome with novel findings: bilateral congenital cortical cataract, bilateral papilledema, accessory nipple, and adenoid hypertrophy, Clin Dysmorphol. 2018 Jan;27(1):12-14.	Cas clinique d'un patient de 14 ans avec SMY et diverses manifestations cliniques peu décrites : hypertrophie adénoïdienne, mamelon surnuméraire, cataracte corticale congénitale bilatérale, œdème papillaire bilatéral.

Diagnostic clinique - Autres manifestations	Hawkes et al. Myhre syndrome with facial paralysis and branch pulmonary stenosis, Clin Dyslmorphol. 2015 Apr;24(2):84-5.	Cas clinique d'un nouveau-né avec paralysie faciale périphérique gauche à la naissance, vertèbre papillon en T9-T10, sténose de l'artère pulmonaire.
Diagnostic clinique – Autres manifestations	Li et al. The first two Chinese Myhre syndrome patients with the recurrent SMAD4 pathogenic variants: Functional consequences and clinical diversity, Clin Chim Acta. 2020 Jan;500:128-134.	Description des 2 premiers cas chinois de SMY avec la mutation p.Ile500Val et présentation atypique: hypoplasie du pouce, polydactylie et syndactylie de la main droite chez une fille de 3 ans ; puberté précoce chez un garçon de 9 ans traité par rhGH et GnRHa.
Diagnostic clinique – différences homme/femme	Lopez-Cardona et al. Second female case of Myhre syndrome, Clin Dysmorphol. 2004 Apr;13(2):91-4.	Description du 2ème cas féminin de SMY au Mexique : pas de microcéphalie, pas d'anomalies ophtalmologies ni neurologiques dans les 2 cas féminins de SMY (vs 11 cas masculins de SMY).
Diagnostic clinique – Histologie	Titomanlio et al. Case of Myhre syndrome with autism and peculiar skin histological findings, Am J Med Genet 2001 Oct 1;103(2):163-5.	Cas clinique d'un adolescent de 14 ans avec SMY et troubles du spectre autistique. Histologie d'une biopsie de peau : derme épais, condensation des trames de collagène, septums interlobulaires larges dans le tissu sous-cutané. Pas d'hypertrophie musculaire.
Diagnostic clinique – Histologie	Van Steensel et al. Myhre syndrome in a female with previously undescribed symptoms: further delineation of the phenotype, Am J Med genet A. 2005 Dec 1;139A(2):127-30.	Cas clinique d'une adolescente de 16 avec SMY et cicatrice hypertrophique, peau épaisse, anomalies vertébrales. Histologie normale d'une biopsie de peau : derme et épidermes normaux. Réseau normal de collagène et fibres élastiques. Coloration PAS et coloration bleu alcian et rouge Congo négatives.

Évolution clinique – Complications vitales	Garavelli et al. Natural history and life-threatening complications in Myhre syndrome and review of the literature, Eur J Pediatr. 2016 Oct;175(10):1307-15.	Étude rétrospective de l'histoire naturelle du SMy chez 48 patients : complications vitales surtout en rapport avec une dégradation de la péricardite, ou de la sténose laryngotrachéale. Nécessité d'une surveillance accrue.
Évolution clinique – Complications vitales	Mc Gowan et al. Clinical features and respiratory complications in Myhre syndrome, Eur J Med genet. Nov-Dec 2011;54(6):e553-9.	Étude de l'évolution clinique de 4 cas de SMy : syndrome d'apnées du sommeil avec trouble ventilatoire restrictif et bronchiolite oblitérante avec pneumopathie organisée, sténose trachéale entraînant le décès.
Évolution clinique – Complications vitales	Le Goff et al. Myhre syndrome, Clin Genet. 2014 Jun ;85(6) :503-13.	Revue des 61 premiers cas décrits dans la littérature. Décès prématuré dans 19 cas (insuffisance respiratoire, péricardite restrictive. Facteurs de risque : obésité, HTA, insuffisance broncho-pulmonaire, sténose laryngotrachéale, péricardite.
Évolution clinique – Complications vitales	Starr et al. Myhre syndrome: Clinical features and restrictive cardiopulmonary complications, Am J Med Genet A. 2015 Dec;167A(12):2893-901.	Cas cliniques de 5 patients avec SMy : décès après transplantation cardiaque pour cardiomyopathie constrictive, décès post-transplantation cœur-poumon pour fibrose interstitielle pulmonaire associée à la cardiomyopathie constrictive, décès après multiples valvulopathies et impossibilité de sevrer la ventilation, trachéotomie pour sténose sous-glottique,
Évolution clinique : rôle de l'intubation dans la sténose laryngée	Oldenburg et al. Myhre-LAPs syndrome and intubation related airway stenosis: keys to diagnosis and critical therapeutic	Cas cliniques portant sur 4 femmes SMy (âge moyen 42 ans) avec sténose laryngée multi-étagée (glotto-sous-glottique, choanale,

	interventions, Am J Otolaryngol. Sep-Oct 2015;36(5):636-41.	oropharyngée) après intubation. Deux patientes ont été trachéotomisées, 1 décès par arythmie, 1 cas de dilatations itératives.
Diagnostics différentiels	Burglen et al. Myhre syndrome: new reports, review, and differential diagnosis, J Med Genet. 2003 Jul;40(7):546-51.	OSMED syndrome, GOMBO syndrome, Moore-Federman syndrome, dysplasie acromicrique, dysplasie géleophysique, LAPS syndrome.
Diagnostics différentiels	Capucio et al. A pilot clinical trial with losartan in Myhre syndrome, Am J Med Genet A. 2021 Mar;185(3):702-709.	"TGF- β -pathies" : dysplasie acromicrique, dysplasie géleophysique, SWM, pléonostéose de Léri, « Stiff skin syndrome », sclérodémie.
Diagnostics différentiels	Caputo et al. A restricted spectrum of mutations in the SMAD4 tumor-suppressor gene underlies Myhre syndrome, Am J Hum Genet. 2012 Jan 13;90(1):161-9.	GOMBO syndrome, LAPS syndrome, dysplasie acromicrique, dysplasie géleophysique, SWM, Moore-Federman syndrome.
Diagnostics différentiels	Jensen et al. A case of Myhre syndrome mimicking juvenile scleroderma, Pediatr Rheumatol Online J. 2020 Sep 11;18(1):72.	Cas clinique d'une adolescente de 13 ans avec peau épaisse diffuse et raideur articulaire, évoquant une sclérodémie juvénile. Évolution défavorable malgré traitement par corticoïdes et méthotrexate. Découverte d'une mutation hétérozygote de <i>SMAD4</i> (variant c.1499 T>C, p.Ile500Thr).
Diagnostics différentiels	Lindor et al. LAPS syndrome and Myhre syndrome: two disorders or one?, Am J Med Genet A. 2009 Feb 15;149A(4):798-9.	Similitudes cliniques entre SMY et syndrome LAPS. Requalification de 5 patients déjà publiés en 1998 et 2002 en tant que SMY.
Diagnostics différentiels	Le Goff et al. From tall to short: the role of TGF β signaling in growth and its disorders, Am J Med Genet C Semin Med genet. 2012 Aug 15;160C(3):145-53.	Distinction avec les dysplasies acroméliques : dysmorphies faciales et anomalies osseuses caractéristiques, surdité, retard mental.
Diagnostics différentiels	Lin et al. Lack of resemblance between Myhre syndrome and other "segmental progeroid"	Réponse à la classification de Kandhaya-Pillai sur le SMY en tant que syndrome progéroïde

	syndromes warrants restraint in applying this classification, Geroscience. 2021 Apr;43(2):459-461.	segmentaire. Absence de similitudes phénotypiques significatives avec le Sd de Werner.
Diagnostics différentiels	Lin et al. Gain-of-function mutations in SMAD4 cause a distinctive repertoire of cardiovascular phenotypes in patients with Myhre syndrome, Am J Med Genet A. 2016 Oct;170(10):2617-31.	Syndrome de William-Beurens, syndrome d'Alagille, syndromes de la voie Ras-MAPK, Cantu syndrome, syndrome camptodactylie-arthropathie-coxa vara-péricardite, nanisme MULIBREY.
Diagnostics différentiels	Starr et al. Myhre Syndrome, GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. 2017 Apr 13.	- Dysplasie acromicrique : retard de croissance intra-utérin, petite taille, brachydactylie, raideur articulaire, peau épaisse (encoche caractéristique du 5^{ème} métacarpe, et de la tête fémorale, pas de surdité, moins d'anomalies cardiaques, absence de crâne épaissi par rapport au SMy). - Dysplasie géléophysique : retard de croissance intra-utérin, petite taille, petites extrémités, raideur articulaire progressive, épaississement progressive des valves cardiaques, peau épaisse (hépatomégalie, dysmorphies faciales par rapport au SMy). - SWM : retard de croissance intra-utérin, petite taille, brachydactylie, raideur articulaire (pas de surdité, anomalies ophtalmologiques caractéristiques par rapport au SMy). - Nanisme MULIBREY : retard de croissance intra-utérin, petite taille, tête relativement large, péricardite constrictive,

		cardiomyopathie restrictive (taille plus petite, petite langue par rapport au SMY).
Diagnostics différentiels	Becerra-Solano et al. The fifth female patient with Myhre syndrome: further delineation, Clin Dysmorphol. 2008 Apr;17(2):113-7.	Cas clinique d'une adolescente de 13 ans avec SMY au Mexique avec puberté précoce à 9 ans. Diagnostics différentiels : Dysplasie acromicrique, dysplasie géléophysique, syndrome de Moore-Federman, dysgénésie gonadique XY de Brosnan, lipodystrophie de Berardinelli.
Diagnostics différentiels	Le Goff et al. Myhre syndrome, Clin Genet. 2014 Jun ;85(6) :503-13.	Dysplasie acromicrique, dysplasie géléophysique, SWM.
Génétique	Michot et al. Myhre and LAPS syndromes: clinical and molecular review of 32 patients, Eur J Hum Genet. 2014 Nov;22(11):1272-7.	29 mutations de novo de <i>SMAD4</i> retrouvées sur 30 cas de SMY et 2 cas de LAPS : c.1498A>G (p.(Ile500Val), c.1499T>C (p.(Ile500Thr), c.1500A>G (p.(Ile500Met), c.1486C>T (p.(Arg496Cys). Pas de mutation retrouvée chez 3 patients SMY. Toutes les mutations du SMY sont localisées dans le domaine MH2 (Mad homolgy 2).
Génétique	Lindor et al. Mutations of SMAD4 account for both LAPS and Myhre syndromes, Am J Med genet A. 2012 Jun;158A(6):1520-1.	Découverte de 2 mutations de <i>SMAD 4</i> chez 2 cas de syndrome de LAPS (p.Ile500Thr, p.Ile500Val). Mutations du même gène dans les 2 syndromes ?
Génétique	Meerschaut et al. Myhre syndrome: A first familial recurrence and broadening of the phenotypic spectrum, Am J Med Genet A. 2019 Dec;179(12):2494-2499.	Description du 1er cas familial de SMY : 1 femme et ses 2 enfants conçus après procréation médicalement assistée (p.Arg496Cys). Sténose laryngée sévère nécessitant une laryngectomie totale chez la mère.

Génétique	Piccolo et al. SMAD4 mutations causing Myhre syndrome result in disorganization of extracellular matrix improved by losartan, Eur J Hum Genet. 2014 Aug;22(8):988-94.	Étude des conséquences fonctionnelles des mutations de <i>SMAD4</i> sur la MEC : augmentation de la concentration de protéines SMAD 4 et SMAD2 phosphorylées dans les fibroblastes, une altération de dépôt de microfibrilles, et défaut de déposition de MEC.
Génétique	Caputo et al. A restricted spectrum of mutations in the SMAD4 tumor-suppressor gene underlies Myhre syndrome, Am J Hum Genet. 2012 Jan 13;90(1):161-9.	Étude génétique sur l'ADM de 8 sujets avec présentation clinique comptable avec 1 SMY : découverte de mutations hétérozygotes faux-sens de <i>SMAD4</i> dans tous les cas. SMY est un syndrome assez homogène au niveau génétique.
Génétique	Lin et al. Gain-of-function mutations in SMAD4 cause a distinctive repertoire of cardiovascular phenotypes in patients with Myhre syndrome, Am J Med Genet A. 2016 Oct;170(10):2617-31.	Revue de la littérature sur 54 cas : mutations les plus fréquentes : Ile500Val > Ile500Thr > p.Arg496Cys > p.Ile500Met. Rôle fonctionnel unique de <i>SMAD4</i> à l'intersection des voies de TGF- β , BMP et Activine.
Génétique	Starr et al. Myhre Syndrome, GeneReviews. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle; 1993-2021. 2017 Apr 13.	En cas de suspicion de SMY : - recherche de mutation de <i>SMAD4</i> ou panel d'autres gènes d'intérêt, - testing du génome. Pas de corrélation génotype-phénotype. Des cas de SMY avec variant p.Arg496C associés à une absence de signes cardiovasculaires, et plus grande taille.
Génétique	Whitaker et al. Smad4 regulates growth plate matrix production and chondrocyte polarity, Biol Open. 2017 Mar 15;6(3):358-364.	Étude chez la souris : <i>SMAD4</i> contrôle la prolifération chondrocytaire, orientation et hypertrophie, et joue un rôle dans la

		régulation de la composition de la MEC des cartilages de croissance. SMAD4 est une protéine effectrice intracellulaire.
Génétique	Caputo et al. Novel SMAD4 mutation causing Myhre syndrome, Am J Med Genet A. 2014 Jul;164A(7):1835-40.	Découverte d'une nouvelle mutation de Arg ⁴⁹⁶ (p.Arg496Cys), en plus des variants déjà connus concernant Ile ⁵⁰⁰ : p.Ile500Thr, p.Ile500Val, and p.Ile500Met. Cas clinique d'un patient de 15 ans avec SMY et mutation p.Arg496Cys du domaine MH2 de SMAD4.
Génétique	Kandhaya-Pillai et al. SMAD4 mutations and cross-talk between TGF-β/IFNγ signaling accelerate rates of DNA damage and cellular senescence, resulting in a segmental progeroid syndrome-the Myhre syndrome, Geroscience. 2021 Jan 5. <i>Online ahead of print</i> .	Cas clinique d'un patient avec sd de Werner présentant une mutation hétérozygote de SMAD4 p.Arg496Cys. Étude du rôle de SMAD4 dans le vieillissement prématuré dans un modèle cellulaire de fibroblastes cutanés. Les cellules avec SMAD4 muté présentaient une diminution de la prolifération, une augmentation des marqueurs de sénescence cellulaire et d'inflammation (IL-6, IFNγ, PAI-1). Assimilation du SMY à la classe des syndromes progéroïdes segmentaires.
Génétique	Le Goff et al. Myhre syndrome, Clin Genet. 2014 Jun ;85(6) :503-13.	Revue des 61 premiers cas décrits dans la littérature. Tous les cas sont sporadiques, avec une mutation du domaine MH2 de SMAD4 (Ile500 dans 27 cas/32, Arg496 dans 2 cas/32). SMAD4 est un médiateur de la voie TGFβ-BMP, qui joue un rôle important dans la régénération tissulaire, la différenciation cellulaire, le développement embryonnaire, et la régulation du système immunitaire.

Génétique	Le Goff et al. From tall to short: the role of TGF β signaling in growth and its disorders, Am J Med Genet C Semin Med genet. 2012 Aug 15;160C(3):145-53.	<i>SMAD4</i> était considéré comme un gène suppresseur de tumeur. Mutations de <i>SMAD4</i> décrits dans le syndrome de polypose juvénile, et cancer colorectal. Rôle prépondérant de la voie de TGF- β dans la croissance et le développement.
Génétique	Le Goff et al. Mutations at a single codon in Mad homology 2 domain of SMAD4 cause Myhre syndrome, Nat genet. 2011 Dec 11;44(1):85-8.	Identification de 3 mutations hétérozygotes faux-sens de <i>SMAD4</i> concernant le codon Ile500, dans le domaine MH2, chez 11 cas de SMY : p.Ile500Thr, p.Ile500Val, p.Ile500Met.
Génétique – <i>SMAD4</i> et néoplasie	Lin et al. Gain-of-function pathogenic variants in SMAD4 are associated with neoplasia in Myhre syndrome, Am J Med Genet A. 2002 Feb;182(2):328-337.	Cas cliniques de 6 patients avec SMY et une tumeur associée : 3 cancers de l'endomètre, 1 gliome mésentérique, 1 méningiome de la gaine du nerf optique, 1 schwannome vestibulaire. Revue des 61 premiers patients SMY décrits dans la littérature : diagnostic de tumeur dans 10% des cas (dont cancer endomètre dans 9%), âge moyen au diagnostic 40 ans, association plus fréquente du variant p.Arg496Cys dans les cas de SMY avec tumeurs.
Corrélation génotype - phénotype	Le Goff et al. Myhre syndrome, Clin Genet. 2014 Jun ;85(6) :503-13.	Les mutations de <i>SMAD4</i> ont été identifiées dans le carcinome pancréatique, dans le syndrome de polypose juvénile, maladie de Rendu-Osler. Aucune corrélation génotype – phénotype n'a pu être établie. L'hypothèse est que la perte de fonction de <i>SMAD4</i> entraîne une inactivation de la voie TGF β dans les cellules carcinomateuses.

Conseil génétique	Starr et al. Myhre Syndrome, GeneReviews. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle; 1993-2021. 2017 Apr 13.	Mode de transmission autosomique dominant. - Parents du probant : toutes les mutations connues de <i>SMAD4</i> dans le cadre du SMY sont de novo. Génétique moléculaire. - Fratrie du probant : si le variant pathogénique de <i>SMAD4</i> n'est pas retrouvé chez les parents, le risque reste légèrement augmenté pour la fratrie par rapport à la population générale (reste >1%). - Descendance du probant : la fertilité des cas de SMY n'a jamais été explorée jusqu'à ce jour. - Autres membres de la famille : risque faible en raison de la mutation de novo. Pas de cas familial de SMY décrit.
Bilan initial	Starr et al. Myhre Syndrome, GeneReviews. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle; 1993-2021. 2017 Apr 13.	- Bilan cardiaque : mesure TA, écho-doppler, +/- angiographie si besoin. - Bilan respiratoire : mesure saturation, EFR, bilan ORL. - Bilan gastro-entérologique : en fonction de la présentation clinique. - Bilan neuropsychiatrique : évaluation cognitive, comportementale. - Autres : bilan ORL, ophtalmologique, orthophonique.

Traitement	Capucio et al. A pilot clinical trial with losartan in Myhre syndrome, Am J Med Genet A. 2021 Mar;185(3):702-709.	Étude du Losartan sur 4 patients avec SMY : amélioration significative de l'épaisseur de la peau, raideur articulaire et fibrose myocardique après 6 et 12 mois de traitement. Hypothèse : Losartan a un effet sur l'homéostasie de la MEC.
Traitement	Alape et al. Life-Threatening Multilevel Airway Stenosis Due to Myhre Syndrome, Am J Respir Crit Care Med. 2020 Mar 15;201(6):731-732.	Cas clinique d'un patient de 25 ans avec SMY et épanchements péricardiques récidivants après péricardiectomie, sténose choanale bilatérale, sténose laryngotrachéale (p.Ile500Val). Dyspnée aiguë sévère nécessitant une trachéotomie. Évolution favorable sous Etanercept (injection SC 50 mg par semaine) et plusieurs dilatations trachéales avec injections in situ de methylprednisolone (20 mg ds chaque quadrant). Traitement non standardisé.
Traitement	Lim et al. Myhre syndrome: the first case in Korea, Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2021 May 12. <i>Online ahead of print.</i>	Traitement par rhGH et GnRHa chez un cas de SMY avec puberté précoce à 8 ans. Réponse significative sur la taille et la puberté à 15 ans.
Traitement – Manifestations cardiaques	Lin et al. Gain-of-function mutations in SMAD4 cause a distinctive repertoire of cardiovascular phenotypes in patients with Myhre syndrome, Am J Med Genet A. 2016 Oct;170(10):2617-31.	Revue de la littérature des traitements cardiologiques : Angioplastie dans 2 cas de rétrécissement de valve aortique et coarctation. Chirurgie de fermeture de canal artériel persistant, endoprothèse d'une sténose d'artère pulmonaire dans 2 cas. Transplantation cardiaque orthotopique dans 2 cas.

		Péricardiocentèse et péricardiectomie dans 5 cas associé au traitement médical : corticothérapie, mycophénolate mofetil, antagoniste du récepteur d'interleukine, diurétique.
Traitement – Manifestations cardiaques	Starr et al. Myhre Syndrome, GeneReviews. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle; 1993-2021. 2017 Apr 13.	- Prise en charge de l'HTA et HTAP par traitement médical. - Accès à un centre spécialisé en transplantation en cas de complications.
Traitement – Manifestations respiratoires	Starr et al. Myhre Syndrome, GeneReviews. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle; 1993-2021. 2017 Apr 13.	- Précautions avant toute anesthésie générale : intubation non traumatique avec petite sonde. - Nécessité de réaliser une trachéotomie chez les patients avec sténose laryngo-trachéale sévère. - Traitement symptomatique des troubles ventilatoires restrictifs, oxygénothérapie si nécessaire.
Traitement - Manifestations gastroentérologiques	Lin et al. Gain-of-function mutations in SMAD4 cause a distinctive repertoire of cardiovascular phenotypes in patients with Myhre syndrome, Am J Med Genet A. 2016 Oct;170(10):2617-31.	Rééquilibration hydrique, correction des protides, renutrition, traitement de l'ascite. Au long cours, proposition : régime hyperprotéiné, riches en triglycérides à chaîne moyenne, diurétiques, héparine, corticoïdes (budesonide).
Traitement – Manifestations gastro-entérologiques	Starr et al. Myhre Syndrome, GeneReviews. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle; 1993-2021. 2017 Apr 13.	- Traitement de la constipation. - Éviction de toute chirurgie non indiquée devant le risque de fibrose excessive, et de sténose laryngo-trachéale après intubation.

Traitement – Manifestations craniofaciales	Starr et al. Myhre Syndrome, GeneReviews. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle; 1993-2021. 2017 Apr 13.	- Avis chirurgical pour prise en charge de la fente labio-palatine ou insuffisance vélaire.
Traitement – Manifestations ostéo-squelettiques	Starr et al. Myhre Syndrome, GeneReviews. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle; 1993-2021. 2017 Apr 13.	- Lutte contre la raideur : médecine physique et réadaptation, kinésithérapie. - Pas de recommandations pour introduire un traitement par GH.
Traitement – Manifestations ORL, ophtalmologiques	Starr et al. Myhre Syndrome, GeneReviews. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle; 1993-2021. 2017 Apr 13.	- ORL : pose d'aérateurs trans-tympaniques si nécessaire, audioprothèses. - Ophtalmo : correction du strabisme et troubles de la réfraction.
Traitement – Manifestations neuropsychologiques	Starr et al. Myhre Syndrome, GeneReviews. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle; 1993-2021. 2017 Apr 13.	- Prise en charge des troubles du spectre autistique si suspicion. - Orthophonie, prise en charge pluridisciplinaire des troubles du comportement. Aide éducative spécialisée.
Traitement - Losartan	Piccolo et al. SMAD4 mutations causing Myhre syndrome result in disorganization of extracellular matrix improved by losartan, Eur J Hum Genet. 2014 Aug;22(8):988-94.	Étude de l'efficacité du Losartan (inhibiteur du récepteur de l'Angiotensine II) en tant qu'antagoniste de la voie de TGF- β sur la MEC : rétablissement de l'équilibre des protéases et des inhibiteurs (déterminants majeurs de l'intégrité de la MEC), amélioration du réseau de microfibrilles dans les fibroblastes des patients SMy (longueur, surface, densité, ramifications).
Traitement - Fertilité	Meerschaut et al. Myhre syndrome: A first familial recurrence and broadening of the phenotypic spectrum, Am J Med Genet A. 2019 Dec;179(12):2494-2499.	Grossesse possible après conseil génétique pré-implantatoire : grossesse obtenue après multiples ICSI et échecs de transferts d'embryons.

Suivi	Starr et al. Myhre Syndrome, GeneReviews. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle; 1993-2021. 2017 Apr 13.	- Suivi cardiologique : écho-doppler tous les 1-3 ans si normal lors du bilan initial. Suivi à adapter si découverte d'une anomalie lors du bilan initial (IRM...). - Suivi respiratoire : bilan ORL à la recherche de sténose laryngo-trachéale en fonction des symptômes. Oxymétrie, EFR dès 6 ans. - Suivi ORL, ophtalmo : annuel. - Autres : kiné en fonction des besoins.
Surveillance cardiologique - Recommandations	Lin et al. Gain-of-function mutations in SMAD4 cause a distinctive repertoire of cardiovascular phenotypes in patients with Myhre syndrome, Am J Med Genet A. 2016 Oct;170(10):2617-31.	Surveillance par un cardiologue expérimenté dans le SMy : mesure TA, écho-doppler, ECG, BNP au minimum tous les 3 ans même si patient asymptomatique.
Suivi ORL, ophtalmologique	Lin et al. Gain-of-function pathogenic variants in SMAD4 are associated with neoplasia in Myhre syndrome, Am J Med Genet A. 2002 Feb;182(2):328-337.	Cas décrits de tumeur du système nerveux central : 1 gliome mésentérique, 1 méningiome de la gaine du nerf optique, 1 schwannome vestibulaire. Nécessité d'un suivi rapproché de l'audition, équilibre, acuité visuelle, TDM ou IRM devant la découverte d'une anomalie.
Suivi gynécologique	Lin et al. Gain-of-function pathogenic variants in SMAD4 are associated with neoplasia in Myhre syndrome, Am J Med Genet A. 2002 Feb;182(2):328-337.	Nécessité d'un suivi gynécologique rapproché chez les femmes avec SMy : cas décrits de cancer de l'endomètre diagnostiqués à un stade avancé. Facteurs de risque : puberté précoce, obésité, syndromes des ovaires polykystiques, ATCD familiaux de cancers gynécologiques.