



## Cas clinique

## MALADIE DE GILBERT ET GOITRE BASEDOWIENNE: ASSOCIATION INHABITUELLE A PROPOS D'UN CAS

## GILBERT DISEASE AND BASEDOW'S GOITER: UNSUAL ASSOCIATION A CASE REPORT

Hayat Aynaou<sup>1</sup>, Zahi Ismaili<sup>2</sup>, Hanane Latrech<sup>1</sup>.<sup>1</sup> Service d'endocrinologie Diabétologie, CHU Mohammed VI, Faculté de Médecine et de pharmacie, Université Med Premier, Oujda, Maroc.<sup>2</sup> Service d'hépatogastroentérologie, CHU Mohammed VI, Faculté de Médecine et de pharmacie, Université Med Premier, Oujda, Maroc.

Reçu le 18 janvier 2015 ; accepté le 18 septembre 2015

Contact: Hanane Latrech. Email : hlatrech@hotmail.fr

## RESUME:

L'altération du bilan hépatique est connue comme étant une manifestation de l'hyperthyroïdie. Mais l'association à une maladie de Gilbert qui constitue un mode de révélation de l'hyperthyroïdie n'est pas une situation habituelle. Nous rapportons le cas d'une patiente âgée de 40 ans consultant pour un ictère et des palpitations. Le bilan hépatique a révélé une hyperbilirubinémie (BT) à 25mg/l (N : <10), avec une bilirubine libre (BL) à 16mg/l (N : < 7). Une expression hépatique de l'hyperthyroïdie a été évoquée en premier. Une hémolyse, un obstacle sur les voies biliaires, une hépatite virale ou auto-immune, et une cardiopathie sous-jacente ont été initialement éliminés. L'administration d'antithyroïdiens de synthèse a été marquée par une amélioration clinique et biologique avec une persistance de l'hyper bilirubinémie qui a fait évoquer le diagnostic d'une maladie de Gilbert.

## SUMMARY :

Impaired liver function is known as a manifestation of hyperthyroidism. But the combination with Gilbert's disease which is a mode of presentation of hyperthyroidism is not a usual situation. We report the case of a 40 years old patient consultant for jaundice and palpitations.

Liver function tests revealed hyperbilirubinemia (BT) to 25 mg / l (N <10) with a free bilirubin (BL) to 16mg / l (N <7). Hepatic expression of hyperthyroidism was mentioned first. Hemolysis, an obstacle to the biliary tract, viral or autoimmune hepatitis, and underlying heart disease were initially eliminated. The antithyroid drugs administration was marked by clinical and laboratory improvement with persistence of hyperbilirubinemia which has suggested the diagnosis of Gilbert's disease.

## Mots clés:

Ictère, Basedow, Maladie de Gilbert.

## Key-words:

Jaundice, Graves' disease, Gilbert's disease.

## INTRODUCTION

La maladie de Basedow est la cause la plus fréquente de l'hyperthyroïdie. C'est une pathologie auto-immune à prédominance féminine, caractérisée cliniquement par la présence d'un goitre homogène vasculaire, des signes de thyrotoxicose, et parfois une exophtalmie, et biologiquement par la présence d'anticorps anti récepteurs de la TSH [1]. L'hyperthyroïdie quel qu'en soit l'étiologie, s'accompagne, dans 45 à 90 % des cas, d'une ou plusieurs anomalies des tests hépatiques [2]. Celles-ci varient d'anomalies biologiques

modérées à une insuffisance hépatocellulaire sévère [3]. Vu son incidence élevée, Il est recommandé de réaliser un dosage des hormones thyroïdiennes devant toute perturbation des tests hépatiques d'origine indéterminée.

La maladie de Gilbert est une affection génétique caractérisée par un ictère dû à un déficit de l'activité enzymatique de la bilirubine glucuronosyltransférase hépatique entraînant une hyperbilirubinémie [4].

La forte prévalence de cette maladie, la diversité des causes d'ictère, notre dénuement financier devrait nous inciter à évoquer systématiquement cette affection bénigne afin, comme le souligne Gwee et al d'éviter des investigations

complémentaires aussi inutiles que coûteuses [5]. Dans ce cadre, nous rapportons une observation démonstrative.

## OBSERVATION

Patiente âgée de 40 ans consultant pour un ictère et des palpitations. La patiente n'avait pas d'antécédents de prise médicamenteuse, ni de consommation d'alcool, ni de transfusion sanguine, ni d'antécédents de maladie auto-immune. A l'examen clinique, on a noté la présence d'une asthénie, un amaigrissement, une nervosité, une hypersudation et un ictère conjonctival et aussi au niveau de la pomme des mains avec une moiteur et des tremblements. L'examen de la région cervicale a mis en évidence la présence d'un goitre de taille modérée stade II non vasculaire sans autres signes associés notamment pas d'exophtalmie ni de signes d'insuffisance cardiaque, ni hépatosplénomégalie. L'exploration biologique a mis en évidence un taux de gamma glutamine transférase (YGT) à 36 UI/L (N : < 38), aspartate aminotransférase (ASAT) à 31 UI/L (N : < 31), alanine aminotransférase (ALAT) à 33 UI/L (N : < 33), et phosphatases alcalines (PAL) à 160 UI/L (N : 60-275). Il y avait par contre une hyperbilirubinémie totale à 25mg/l et la bilirubinémie libre était à 16 mg/l (N : < 7mg/l). Les sérologies de l'hépatite B et C étaient négatives. Le bilan d'auto-immunité hépatique (anticorps anti mitochondries, anti muscle lisse et antinucléaire) était aussi négatif. Le bilan thyroïdien a mis en évidence une TSH freinée à < 0,05 UI/l (N : 0,25-5), thyroxine libre (FT4) élevée à 64,01 pg/l (N : 10-19,4), triiodothyronine libre (FT3) à 20,44 pg/l (N : 4-8,3), avec des anticorps anti-récepteurs de la TSH positifs (11,3 UI/l). L'échographie cervicale a montré un goitre multinodulaire (le plus grand nodule 13 mm à droite x 12 mm à gauche) sans signes échographiques suspects de malignité ni d'adénopathies cervicales. La présence d'un goitre multinodulaire et des anticorps anti-récepteurs de la TSH positifs était en faveur d'un goitre Basedowifé. L'échographie abdominale et la fibroscopie œsogastroduodénale étaient normales. L'électrocardiogramme et l'échographie cardiaque étaient sans anomalies. Chez notre patiente, on n'a pas retrouvé de cytolysé ni de cholestase et l'ictère a été rattaché à une hyperbilirubinémie totale isolée à prédominance libre. Ce profil biologique évoque en premier la maladie de Gilbert. Un traitement à base d'antithyroïdiens de synthèse (Carbimazole 50 mg/ jour) et des bêtabloqueurs a été instauré. Le suivi a été marqué par une amélioration clinique et biologique avec une FT4 à 17,14 pg/l à 2 mois du traitement, une bilirubine totale à 14 mg/l, et une bilirubine libre à 8 mg/l.

## DISCUSSION

La maladie de Basedow est la cause la plus fréquente d'hyperthyroïdie (1 à 2 % de la population générale) [6]. Elle associe un goitre homogène vasculaire, des signes de thyrotoxicose et parfois une exophtalmie. C'est une pathologie auto-immune à prédominance féminine, caractérisée par la présence d'anticorps anti récepteurs de la TSH. Elle s'accompagne, dans 45 à 90 % des cas, d'une ou plusieurs anomalies des tests hépatiques, en particulier d'une augmentation de l'activité sérique de l'alanine aminotransférase et des phosphatases alcalines [7]. Notre patiente a présenté un goitre Basedowifé, sans complications cardiaques, associée à un ictère et une hyperbilirubinémie. Le goitre Basedowifé est une

complication évolutive d'un goitre simple ou multinodulaire, due à une surcharge iodée dans la majorité des cas avec thyrotoxicose clinique mais sans nodule extensif à la scintigraphie. La responsabilité de l'hyperthyroïdie dans l'apparition de cette hyperbilirubinémie peut être retenue pour deux raisons : la 1<sup>ère</sup> raison c'est l'absence d'étiologie pouvant expliquer cette hépatopathie à savoir, une cause médicamenteuse ou toxique, une pathologie obstructive des voies biliaires, une hépatite infectieuse B et C (les sérologies négatives), et une hépatite auto-immune (négativité des anticorps anti nucléaires, anti muscle lisse, et anti mitochondries) qui peut être associée à la maladie de Basedow [8]. Le bilan cardiaque normal permettait d'éliminer une hépatopathie congestive qui peut s'associer à l'hyperthyroïdie [9, 10]. La 2<sup>ème</sup> raison est l'amélioration clinico-biologique après l'administration d'antithyroïdiens de synthèse. Quelle qu'en soit l'étiologie, l'hyperthyroïdie, peut s'accompagner d'atteinte hépatique, décrite pour la première fois par Habershon en 1874 [9]. La fréquence des symptômes cliniques varie selon les études. En l'absence de décompensation cardiaque, l'ictère est observé dans 32 % [10] des cas, une hépatomégalie et ou splénomégalie dans 33 % des cas [10]. Sur le plan biologique, 45 % à 90 % des malades hyperthyroïdiens ont une ou plusieurs anomalies des tests hépatiques [9, 10]. Celles-ci varient d'anomalies biologiques modérées à une insuffisance hépatocellulaire sévère [10]. L'anomalie la plus fréquente est une augmentation des PAL observée dans 64,2 % des cas [7]. Elle est généralement secondaire à une élévation de la fraction osseuse de l'enzyme [7]. La YGT peut également être augmentée. En effet, Azizi et al ont rapporté une augmentation de YGT chez 62 % des patients en hyperthyroïdie [11], mais les études récentes rapportent une incidence de 17 % [7]. Une augmentation de l'ALAT est observée chez 37 % des cas et la bilirubinémie chez 5,3% [7]. Une insuffisance hépatocellulaire peut survenir au cours de l'hyperthyroïdie [10]. Ces anomalies biologiques sont majorées en cas d'insuffisance cardiaque [9, 10] ou d'hépatopathie sous-jacente [8]. Cependant, dans notre cas, on n'a pas retrouvé de cytolysé ni de cholestase et l'ictère a été rattaché à une hyperbilirubinémie totale isolée à prédominance libre. Ce profil biologique évoque en premier la maladie de Gilbert qui est due à un déficit partiel de l'activité enzymatique de la bilirubine glucuronosyl transférase hépatique qui permet la transformation de la bilirubine non conjuguée en bilirubine conjuguée permettant ainsi son élimination [4, 12]. La maladie de Gilbert est une affection totalement bénigne, fréquente (3 à 10 % de la population) et transmise sur le mode autosomique récessif. La manifestation principale est une hyperbilirubinémie non conjuguée isolée. Excepté l'ictère, l'examen clinique est normal [13]. Comme c'était le cas de notre patiente. Cet ictère est souvent favorisé par le jeûne, l'infection, la déshydratation, le stress et toute autre affection [14-16]. Dans notre cas il est précipité fort probablement par l'hyperthyroïdie ou bien il s'agit uniquement d'une association fortuite. Un complément génétique pour l'identification de la mutation est possible mais n'est qu'exceptionnellement justifié. Ce cas illustre l'association inhabituelle de la maladie de Gilbert avec le goitre Basedowifé en soulignant sa nature bénigne et son excellent pronostic.

## CONCLUSION

La présence d'un ictère chez un patient en hyperthyroïdie ne correspond pas toujours à une hépatite thyrotoxique. Il pourrait correspondre à une maladie de Gilbert dont la fréquence et la

bénignité rassure le clinicien et met terme aux autres investigations. Le mécanisme physiopathologique de cette association n'est pas connu ce qui laisse toujours ouverte la question sur la précipitation de la maladie de Gilbert chez les patients prédisposés génétiquement par le stress lié à l'hyperthyroïdie ou encore s'agit il d'une association fortuite.

#### Conflits d'intérêts:

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts.

#### REFERENCES

1. **Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity J, Gorman CA.** The incidence of Graves' ophthalmopathy in Olmsted County, Minnesota. *Am J Ophthalmol* 1995; 120:511-7.
2. **Fagioli S, Van Thiel DH.** The liver in endocrine disorders. In: **Rustgi VK, Van Thiel DH, Eds.** The liver in systemic disease. New York, USA: Raven Press, 1993; 285-7.
3. **Fong TL, McHutchison JG, Reynolds TB.** Hyperthyroidism and hepatic dysfunction: a case series analysis. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14:240-4.
4. **Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C.** et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333(18):1183-1186.
5. **Gwee K.A, Koay ES, Kang JY.** The prevalence of isolated unconjugated hyperbilirubinaemia. (Gilbert's syndrome) in subjects attending a health screening program in Singapore. *Med. J* 1992; 33(6):588-89.
6. **Philippe J.** La maladie de Basedow en 2009. *Rev Med Suisse* 2009; 5 :764-768.
7. **Huang MJ, Li KL, Wei JS, Wu SS, Fan KD, Liaw YF.** Sequential liver and bone biochemical changes in hyperthyroidism: prospective controlled follow up study. *Am J Gastroenterol* 1994; 89 (7) : 1071.
8. **Thompson NP, Jamieson CP, Burnham WR, Burroughs AK.** Ictère réversible dans la cirrhose biliaire primitive en raison de l'hyperthyroïdie. *Gastroenterology* 1994; 106 (5): 1342-3.
9. **Habershon SO.** Exophthalmic goiter, heart disease, jaundice: death. *Lancet.* 1974; 1:510-2.
10. **Fong TL, Mc Hutchison JG, Reynolds TB.** Atteinte hépatique au cours des maladies de la thyroïde. *JL Gastroenterol* 1999; 6(6):6.
11. **Azizi F.** G-glutamyl-transpeptidase levels in thyroid disease. *Arch Intern Med* 1982; 142 (1):79-81.
12. **Koiwai O, Nishijama M, Hasada K, Aono S, Adachi Y, Mamiya N, Sato H.** Gilbert's syndrome is caused by a heterozygous missense mutation in the gene for bilirubin UDP Glucuronosyl transferase. *Human Molecular Genetics* 1995; 41(7):1183-6.
13. **Ougouma A, Ilboud P.D, Bonkoungou P, Sombie R, Siko A.** La maladie de Gilbert chez le noir africain : A propos de 4 observations au Centre Hospitalier National de Ouagadougou. *Médecine d'Afrique Noire* : 1998, 45 (11):413-7.
14. **Lascelles P.T, Donaldson D.** Diagnostic function test in chemical pathology. Lancaster: Kewer 1989; 24-25.
15. **Monaghan G, Ryan M, Seddon R, Hume R, Burchell B.** Genetic variation in bilirubin UDP Glucuronosyl transferase gene promoter and Gilbert's syndrome. *Lancet* 1996; 347 (9001):578-81.
16. **Ashraf W, Van Someren N, Guigley E.M, Saboor S.A, Garrow J.** Gilbert's syndrome and Ramadan: Exacerbation of unconjugated hyperbilirubinaemia by religious fasting. *Journal of clinical Gastro-Enterology* 1994, 19 (2):122-4.