

LES HÉPATOPATHIES VACUOLAIRES DU CHIEN

VACUOLAR HEPATOPATHIES IN DOGS

Par Patrick LECOINDRE⁽¹⁾, Michèle CHEVALLIER⁽²⁾ et Sylviane GUERRET⁽³⁾
(Communication présentée le 15 décembre 2011)

RÉSUMÉ

Les hépatopathies vacuolaires désignent un groupe assez hétérogène d'hépatopathies dites de surcharge, dont le diagnostic repose sur des critères histologiques comme la ballonnisation des hépatocytes, qui entraîne une cytomégalie, la vacuolisation et la réticulation de leur cytoplasme. Les hépatopathies vacuolaires sont souvent idiopathiques. Elles peuvent être le prolongement d'une simple hépatopathie réactive et de nombreuses affections peuvent s'associer à leur développement. Un hypercorticisme endogène ou exogène est la cause la plus fréquente d'hépatopathie vacuolaire chez le chien. Il existe chez le chien de race Scottish terrier une hépatopathie vacuolaire idiopathique dont la fréquence et les complications permettent d'envisager une prédisposition raciale et familiale.

Mots clés : hépatopathie vacuolaire, Scottish, phosphatases alcalines.

SUMMARY

Vacuolar hepatopathies include a heterogeneous group of so-called overloading hepatopathies. Their diagnosis is based on histological criteria, such as hepatocyte swelling resulting in cytomegaly with vacuolated and reticulated cytoplasm. Vacuolar hepatopathy is often idiopathic. Its development can be secondary to a simple reactive hepatopathy, and include numerous associated conditions. Endogenous or exogenous hypercorticism is the most common cause of vacuolar hepatopathy in dogs. The frequency and complications of idiopathic vacuolar hepatopathy in Scottish terriers suggest a breed and familial predisposition.

Key words: *vacuolar hepatopathy, Scottish terrier, alkaline phosphatases.*

Les hépatopathies de surcharge fréquemment désignées sous le terme d'hépatopathies vacuolaires (HV) sont des entités histopathologiques caractérisées par la présence de vacuoles intracytoplasmiques (Sepesy *et al.* 2006 ; Lecoindre 2010). Elles se différencient du groupe des hépatites par l'absence d'inflammation, au moins au stade initial de la maladie. Elles comprennent les hépatopathies induites par les stéroïdes (d'origine endogène ou exogène), la stéatose hépatocellulaire et les hépatopathies vacuolaires idiopathiques (HVI). Les répercussions cliniques sont très variables. Chez le chat, la stéatose ou lipídose hépatique est une dominante en hépatologie et peut avoir des conséquences cliniques graves, surtout lorsqu'elle est primaire.

Chez l'homme, l'hépatopathie ou stéatohépatite non alcoolique (*Non Alcoholic Steato Hepatitis, NASH*) est une entité recon-

nue récemment et a une importance clinique croissante, parallèle à l'augmentation de la fréquence de l'obésité et du diabète de type II (Pasumarthy & Srour, 2010). Elle se caractérise sur le plan anatomopathologique par une stéatose macrovésiculaire qui entraîne une ballonnisation des hépatocytes. Ces lésions hépatocellulaires peuvent s'accompagner d'une inflammation chronique et d'une fibrose évolutive jusqu'à la cirrhose avec les complications liées à la décompensation de la fonction hépatique et le risque de développement d'un carcinome hépato-cellulaire.

Nous traiterons dans cet article des HV du chien et nous insisterons plus particulièrement sur différents aspects de l'hépatopathie vacuolaire idiopathique familiale du Scottish terrier, entité identifiée et décrite récemment, qui présente des similitudes intéressantes avec la NASH de l'homme (Twedt 2004; Lecoindre *et al.* 2009 ; Chevallier *et al.* 2011).

(1) DVM, Dip ECVIM, Clinique vétérinaire des Cerisioz.

(2) Anatomopathologiste, Laboratoire Biomnis.

(3) Laboratoire Novotec.

HISTOMORPHOLOGIE DES HÉPATOPATHIES VACUOLAIRES

Ce groupe d'hépatopathies est caractérisé par la surcharge des hépatocytes par différents substrats conduisant à la formation de vacuoles cytoplasmiques et à une cytomégalie par dilatation du cytosol plasmatique (Lecoindre 2010). Les vacuoles cellulaires qui distendent le compartiment cytosolique contiennent des graisses (stéatose hépatique), du glycogène (hépatopathies induites par les stéroïdes), de l'eau intracellulaire (œdème) ou d'autres déchets et intermédiaires métaboliques (Sepesy *et al.* 2006). Certaines HV peuvent être associées à une dégénérescence hydropique, dans laquelle il existe un gonflement et une réticulation du cytosol mais pas de vacuoles distinctes. Seules des techniques de colorations spécifiques permettent de différencier le type de vacuoles. La coloration par le PAS (Periodic acid Schiff) confirme la présence de glycogène, celle par le noir Soudan, la présence de graisses. Lors de la coloration classique par l'hématoxyline/éosine (HES), les vacuoles de glycogène ne repoussent pas le noyau de la cellule qui reste central, alors que les vacuoles lipidiques, de contenu très clair, moins hétérogène que les vacuoles de glycogène, ont tendance à repousser le noyau vers la périphérie de la cellule (Sepesy *et al.* 2006). Le diagnostic histologique de l'HV chez le chien repose sur la ballonisation des hépatocytes conduisant à leur hypertrophie, la vacuolisation et la réticulation de leur cytoplasme (Sepesy *et al.* 2006).

ÉTIOLOGIE

Les hépatopathies vacuolaires secondaires

L'hépatopathie vacuaire peut être également le prolongement d'une simple hépatopathie réactive et de nombreuses affections peuvent alors s'associer à son développement (Lecoindre 2010). Les hépatopathies réactives non spécifiques sont fréquentes dans l'espèce canine. Elles sont secondaires à l'évolution d'affections extra-hépatiques très diverses : métaboliques, endocriniennes, toxiques, infectieuses (herpès-virose, toxoplasmose, brucellose), inflammatoires ou néoplasiques. Des affections à localisation buccodentaire, gastro-intestinale, rénale ou des affections cutanées sont fréquemment associées à ce type d'atteinte hépatique. Une simple modification de l'alimentation, une anesthésie, une hypoxie, une libération de corticoïdes endogènes à la suite d'un stress, l'utilisation de certains médicaments peuvent induire une dégénérescence hépatocellulaire non spécifique. La persistance de la maladie causale peut induire une aggravation de cette dégénérescence hépatocyttaire et conduire au développement d'une hépatopathie vacuaire. Cette HV se caractérise classiquement par une ballonisation des hépatocytes surtout de la zone 3 centrolobulaire avec une extension aux zones 2 et 1 (périportale) dans les cas les plus avancés. Enfin, la difficulté de l'interprétation de ces lésions vient de leur aspect qui peut ne pas être différent des lésions de surcharges lipidiques physiologiques (gestation, lactation) ou associées à l'obésité.

Le **tableau 1** récapitule les maladies identifiées chez les chiens atteints d'hépatopathie vacuaire secondaire (Sepesy *et al.* 2006 ; Rogers 2006).

Les hépatopathies induites par les stéroïdes

Les hépatopathies vacuolaires induites par les corticostéroïdes (HVCI) sont causées, dans la majorité des cas, par les glucocorticoïdes endogènes (stress prolongé, syndrome de Cushing) ou par un apport de corticoïdes exogènes. Les vacuoles sont emplies de glycogène. Dans une étude de 336 cas d'HV chez le chien, 55% des cas étaient considérées comme induites par les stéroïdes (Sepesy *et al.* 2006). Le foie réagit fortement à l'administration des glucocorticoïdes : une dose de 4mg/kg/j de prédnisolone ou de 2mg/kg/j de dexaméthasone par voie veineuse entraîne des lésions hépatocellulaires en deux à trois jours, avant même une élévation des enzymes hépatiques. Un collyre corticoïde induit des lésions d'HV après huit semaines de traitement (Sepesy *et al.* 2006).

Toutefois une accumulation de glycogène, identique à celle observée dans les HVCI, peut être observée en l'absence de corticoïdes exogènes ou d'hypercorticisme. Par exemple, les maladies néoplasiques étaient responsables de 28% des cas d'HV à glycogène dans la série des 336 cas de Sepesy *et al.* (2006), probablement suite à la libération de corticoïdes endogènes en réponse au stress de la maladie.

L'hépatopathie vacuaire associée au syndrome hépatocutané

Cette hépatopathie conduit à une carence en acides aminés, responsable d'une dermatite nécrolytique superficielle (DNS) (Outerbridge *et al.* 2002 ; Muller & Guaguère, 2010).

Chez l'Homme, les manifestations dermatologiques caractérisées par un érythème nécrolytique migrateur révèlent, dans 90% des cas, un glucagonome malin se développant à partir des cellules alpha 2 des îlots de Langerhans du pancréas, sécrétant le glucagon. Les DNS sans glucagonome sont qualifiées de pseudo-syndromes du glucagonome. D'autres maladies internes sont alors présentes, liées soit à des processus cancéreux : adénocarcinome jéjunal, carcinome hépatique, métastases hépatiques d'un insulinoïdome, soit à des hépatopathies : cirrhose hépatique, stéato-hépatite d'origine alcoolique, soit à une pancréatite chronique ou à une hyperplasie des cellules L intestinales, sécrétrices d'entéroglucagon ou une atrophie des villosités intestinales (Gantcheva *et al.* 2007).

Contrairement à la DNS humaine, la DNS canine, décrite dans environ 130 cas, est rarement associée à une tumeur pancréatique, mais dans 90 % des cas, à une affection hépatique chronique (Mc Neil 1993 ; Torres *et al.* 1997 ; Papadogiannakis *et al.* 2009 ; Mizuno *et al.* 2009). Une hépatopathie vacuaire est rapportée dans 21 des 22 cas de la série publiée par Gross (Gross *et al.* 1993). Elle se caractérise par la présence de vacuoles contenant principalement des lipides ou du glycogène si l'hépatopathie est secondaire à l'administration prolongée

de phénobarbital (March *et al.* 2004). Des nodules de régénération et la présence d'une fibrose, de modérée à sévère (cirrhose), sont également décrits (Jacobson *et al.*, 1995, Muller & Guaguère, 2010).

La stéatose hépatocellulaire ou lipidose est classiquement associée au diabète acidocétosique du chien et est également observée dans le syndrome d'hypoglycémie juvénile chez le chiot de petites races (Yorkshire). Une hyperlipoprotéïnémie (hypertriglycéridémie essentiellement) familiale chez le Schnauzer nain est décrite et peut s'associer à une stéatose hépatique bien que cela ne soit pas décrit précisément. La lipidose ou stéatose hépatique féline est une hépatopathie vacuolaire qui a des répercussions cliniques beaucoup plus importante que la stéatose hépatocellulaire du chien.

Les hépatopathies vacuolaires idiopathiques (HVI)

L'étiologie des HV n'est pas toujours déterminée, particulièrement chez le chien âgé où l'hépatopathie vacuolaire est souvent idiopathique. Les HVI sont considérées comme le prolongement probable d'une hépatopathie réactive dont la cause primaire n'a pas été identifiée. Elles représentent 5,1% des cas d'HV décrits par Sepesy *et al.* (2006)(**tableau 1**).

Maladies rénales	3,6%
Maladies à médiation immunitaire :	10,1%
Anémie hémolytique	3,6%
Thrombocytopénie	1,2%
Lupus systémique	1,2%
Maladies cardiaques	1,5%
Maladies hépatobiliaires :	12,8%
Hépatite chronique et cirrhose	3,3%
Cholangite	2,4%
Fibrose
Hépatite toxique.....
Maladies néoplasiques :	28%
Lymphome	5,7%
Adénocarcinome	4,5%
Hémangiosarcome... ..	3,9%
Maladies du système nerveux :	11,3%
Hernies discales	2,1%
Myélopathies dégénératives... ..	4%
Désordres corticosurrénaux :	11,9%
Maladie de Cushing d'origine hypophysaire	6,3%
Tumeur surrénalienne... ..	4,2%
Maladies gastro-intestinales :	9,2%
Maladies inflammatoires chroniques intestinales	3,6%
Pancréatites... ..	2,4%
Diabète	3,9%
Maladies infectieuses	1,8%
Anomalies vasculaires hépatiques.....	3,9%
Hépatopathies vacuolaires idiopathiques	5,1%

Tableau 1 : Maladies identifiées chez les chiens atteints d'hépatopathie vacuolaire (336 cas), d'après l'étude de Sepesy *et al.* 2006.

À ce groupe d'HVI, se rattache l'**HVI familiale du Scottish terrier (ST)**. Des études récentes ont montré chez les Scottish terriers, avec une prévalence supérieure à 65%, une activité sérique des phosphatases alcalines (PAL) augmentée par rapport aux chiens des autres races (Nestor *et al.* 2006 ; Gallagher *et al.* 2006), ainsi qu'une prédisposition à développer une hépatopathie vacuolaire (HV) primaire (non associée à une maladie intercurrente) (Twedt 2004). Cette élévation des PAL est fréquemment associée à une hyperactivité cortisolique sans toutefois d'hypercorticisme clinique (Zimmerman *et al.* 2010).

Une étude rétrospective sur 13 cas nous a permis d'identifier une HV associée à cette activité sérique anormale des PAL avec des répercussions cliniques variables (Lecoindre *et al.* 2009). L'histologie révèle une dégénérescence hydropique des hépatocytes dont le cytoplasme ne montre pas toujours des vacuoles distinctes. Dans une série de 43 chiens Scottish terrier (Chevallier *et al.* 2011), l'augmentation de l'activité des PAL est associée, dans 90% des cas, à une transformation vacuolaire des hépatocytes dont l'intensité augmente avec le stade de fibrose. La répartition des lésions est plus fréquente en zone 3 (centrolobulaire) mais devient diffuse dans les cas graves. Une étude en microscopie électronique a permis de conclure que cette ballonnisation hépatocytaire n'était pas la conséquence d'un phénomène de glycogénose ou de stéatose, s'accompagnait d'une importante dégradation du cytosol et d'altérations systématiques et sévères des mitochondries. Les noyaux des hépatocytes les plus sévèrement atteints montrent des lésions de nécrose, sont petits, non circulaires et souvent excentrés (Chevallier *et al.* 2011). Cette hépatopathie vacuolaire s'accompagne dans certains cas d'une fibrose extensive ou d'une cirrhose (32% des cas), voire même de cancer (9% des cas) dont l'association à la cirrhose n'est pas constante. La fréquence de la maladie traduit vraisemblablement une hépatopathie raciale évolutive, dont l'origine génétique reste à explorer (Chevallier *et al.* 2011).

Il est possible que d'autres races soient prédisposées à développer cette hépatopathie. Les auteurs ont identifié, chez trois membres de la même famille, de race Cocker Américain, une HVI à des stades de simple surcharge hépatocytaire (un chien) et de cirrhose (deux chiens) responsable d'une insuffisance hépatique grave (Lecoindre *et al.* 2011).

DIAGNOSTIC

Diagnostic clinique

Les signes cliniques d'une HV sont ceux de la maladie sous-jacente qui leur est associée (endocrinopathie, diabète sucré, tumeur, inflammation...). Le syndrome polyuro-polydipsie (PU-PD), un abdomen pendulaire et un foie hypertrophié à la palpation sont des signes d'atteinte hépatique mais sont également classiquement associés à un hypercorticisme. Un ictère cholestatique est observé dans certains cas lorsque l'HV se com-

plique d'une atteinte des voies biliaires comme une cholécystite ou un mucocoele biliaire. Les signes d'insuffisance hépatique ne sont décrits que lorsque la maladie de surcharge s'est compliquée d'une stéatohépatite avec fibrose extensive pouvant aller jusqu'au stade de cirrhose.

Les hépatopathies vacuolaires idiopathiques restent longtemps asymptomatiques et d'évolution subclinique. Toutefois, une proportion non négligeable de Scottish terriers atteints d'HVI ont également montré le développement d'un carcinome hépatique avec des répercussions cliniques sévères (Lecoindre *et al.* 2009, Chevallier *et al.* 2011).

Diagnostic biologique

Ces HV secondaires ou idiopathiques entraînent une élévation importante des phosphatases alcalines sans autre modification des paramètres hépatiques aux stades précoces de la maladie. Les corticoïdes et la dilatation cellulaire secondaire des hépatocytes entraînent l'induction de la synthèse d'une isoenzyme G-PAL. Cette induction enzymatique apparaît dès le 5^{ème} jour d'hypercorticisme. En raison de la forte incidence des HVCI, l'exploration systématique de l'axe corticosurrénalien est nécessaire.

Dans une série de 43 Scottish terriers, atteints d'HVI, nous avons également observé une hyperlipémie avec une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie, respectivement dans 61% et 84% des cas. L'apparition d'une stéatohépatite peut entraîner une élévation des transaminases hépatiques et des acides biliaires lorsqu'une fibrose extensive complique la maladie et menace la fonction hépatique.

Échographie

L'examen échographique hépatique montre le plus souvent une hépatomégalie, une hyperéchogénéicité diffuse du parenchyme hépatique lors d'HVCI, une échogénéicité mixte en « mie de pain » plus fréquemment observée lors d'HVI. Des nodules de régénération peuvent également être observés. Dans certains cas, l'examen échographique montre une atteinte des voies biliaires (cholécystite, mucocoele) ou la présence d'une masse dont l'échostructure est très modifiée amenant à suspecter une transformation carcinomateuse (Lecoindre *et al.* 2009).

Biopsie hépatique

Les biopsies ne sont pas obligatoires dans le cas d'HV si une cause sous jacente ou une endocrinopathie ont été mise en évidence. Toutefois en l'absence de cause évidente, la biopsie permettra d'éliminer ou de confirmer l'existence d'une affection hépatique primaire, d'évaluer l'intensité de l'HV, d'objectiver

la présence d'une inflammation, d'une fibrose ou de lésions considérées comme précurseurs d'hépatocarcinome comme une hyperplasie nodulaire régénérative (HNR) (*figures 1, 2, 3, 4, 5, 6*). Les biopsies peuvent être réalisées sous guidage échographique ou sous coelioscopie. Ce dernier examen a notre préférence car permet de mieux visualiser l'organe et de choisir les zones à prélever.

La cytologie hépatique peut confirmer la dégénérescence des hépatocytes et leurs ballonnisation caractéristique mais ne permet pas d'évaluer la présence d'une fibrose ou de lésions d'HNR. Elle est souvent diagnostique si le foie est déjà le siège d'une transformation carcinomateuse.

TRAITEMENT

Le traitement dépend de la maladie causale. Un traitement à base d'antioxydants (vitamine E, S-Adenosyl Méthionine SAMe) est généralement préconisé mais à ce jour aucun protocole n'est parfaitement défini. L'acide Ursodesoxycholique est fréquemment associé aux anti-oxydants si une cholestase est confirmée en biologie ou en imagerie. La diététique joue un rôle très important car de nombreux chiens atteints d'HVI montrent une hyperlipémie qui doit être contrôlée. Un traitement par le gemfibrosyl associé à une alimentation hypolipidique semble donner des résultats intéressants dans le contrôle des hypertriglycéridémies.

CONCLUSION

Les hépatopathies vacuolaires sont le plus souvent secondaires à une affection intercurrente en particulier à un hypercorticisme endogène ou exogène. Elles sont généralement réversibles lorsque la cause primaire a été traitée. Toutefois, les hépatopathies vacuolaires idiopathiques, en particulier dans la race Scottish Terrier, peuvent évoluer vers une stéatohépatite et une fibrose extensive. Une filiation hépatopathie vacuolaire-carcinome hépatique primaire est fortement suspectée chez cette race. Certaines hépatopathies vacuolaires peuvent être associées à des affections biliaires (mucocoele ou cholécystite) ou au syndrome hépatocutané très invalidant pour l'animal.

REMERCIEMENTS

Nous remercions la Société Royal canin pour son aide financière.

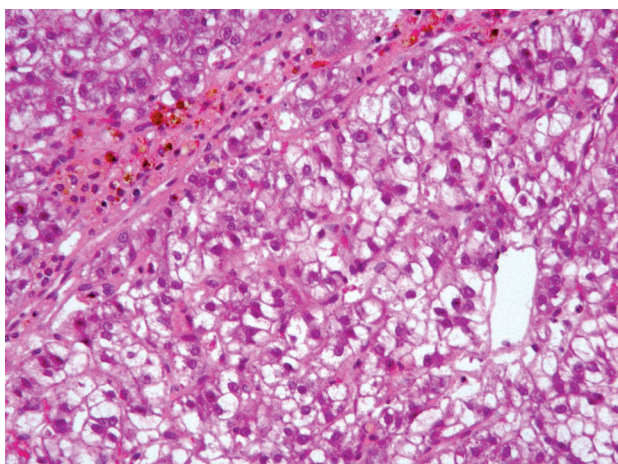


Figure 1 : Hépatopathie vacuolaire chez un Scottish Terrier (HV). Coupe histologique de parenchyme hépatique, colorée par l'hématoxyline-éosine, montrant l'hypertrophie des hépatocytes (ballonisation), dont le noyau est repoussé à la périphérie (x20)

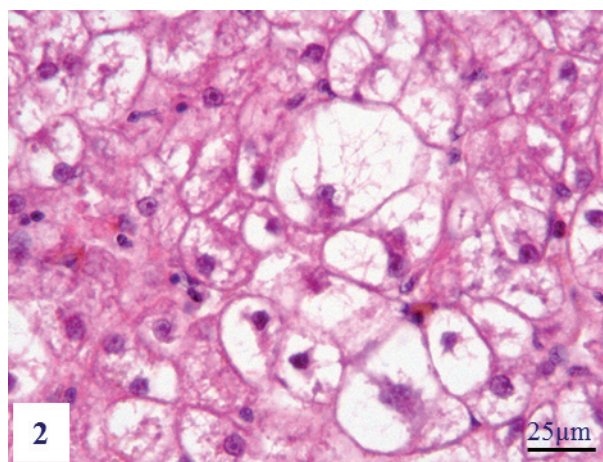


Figure 2 : Observation du phénomène à un grossissement plus fort (x40). Hypertrophie et déformations des hépatocytes et aspect clair du cytoplasme.

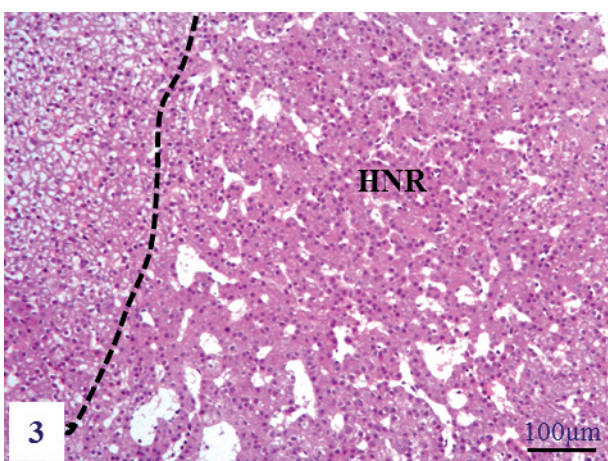


Figure 3 : Coupe histologique de parenchyme hépatique de Scottish Terrier, colorée par l'hématoxyline-éosine, montrant une anomalie architecturale non cirrhotique de type hyperplasie nodulaire régénérative (HNR). On observe une perte de l'organisation lobulaire (x10).

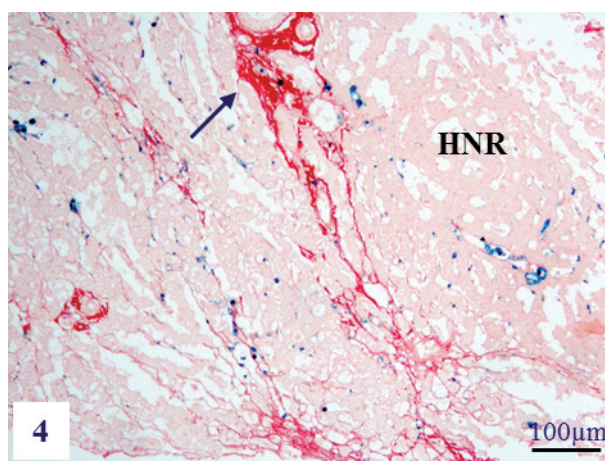


Figure 4 : Coupe histologique de parenchyme hépatique de Scottish Terrier, colorée par une solution saturée de rouge Sirius dans l'acide picrique. Mise en évidence d'une anomalie architecturale non cirrhotique de type hyperplasie nodulaire régénérative (HNR), limitée par un réseau de fibres de collagène, colorées en rouge (x10).

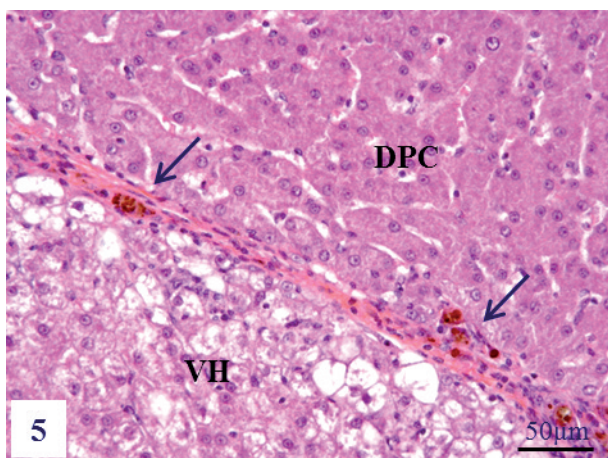


Figure 5 : Coupe histologique de parenchyme hépatique de Scottish Terrier, colorée par l'hématoxyline-éosine, montrant une complication précancéreuse de l'hépatopathie vacuolaire (VH), un foyer de dysplasie à petites cellules (DPC) (x20). Les deux flèches montrent la ligne de séparation entre la zone de vacuolisation hépatocytaire et la zone de transformation carcinomateuse.

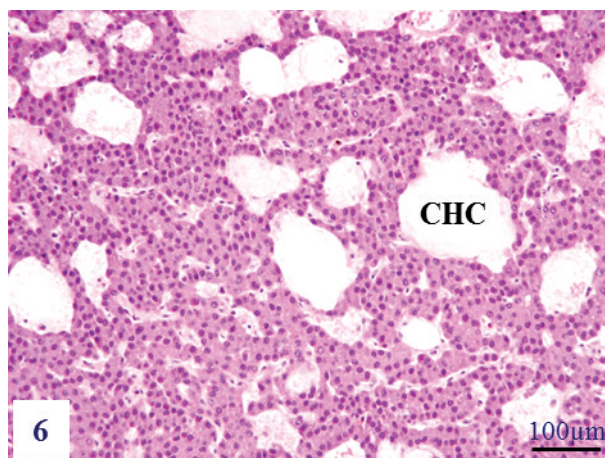


Figure 6 : Coupe histologique de parenchyme hépatique de Scottish Terrier, colorée par l'hématoxyline-éosine, montrant une complication cancéreuse de l'HV, un carcinome hépatocellulaire (CHC) bien différencié (x10).

BIBLIOGRAPHIE

- Byrne, K.P. 1999. Metabolic epidermal necrosis: Hepatocutaneous syndrome. *Vet Clin North Amer Small Anim Pract.* 29:1337-1355.
- Chevallier, M., Lecoindre, P., Guerret, S. 2011. Lésions histologiques du foie dans une population de 43 Scottish Terriers présentant une hyperactivité des phosphatases alcalines. In *Comptes rendus du Congrès de l'AFVAC, 2-4 Déc 2011, Lyon, AFVAC, Paris.*
- Hill, P.B., Auxilia, S.T., Munro, E., Genovese, L., Silkstone, M.A., Kirby, B. 2005. Resolution of skin lesions and long-term survival in a dog with superficial necrolytic dermatitis and liver cirrhosis. *J Small Anim Pract.* 41: 519-523.
- Gallagher, A.E., Panciera, D.L., Panciera, R.J. 2006. Hyperphosphatasemia in Scottish terriers: 7 cases. *J Vet Intern Med.* 20:418-421.
- Gantcheva, M.L., Broshtilova, V.K., Lalova, A.L. 2007. Necrolytic migratory erythema: the outermost marker for glucagonoma syndrome. *Arch Dermatol.* 143: 1221-1222
- Gross, T.L., Song, M.D., Havel, P.J., Ihrke, P.J. 1993. Superficial necrolytic dermatitis (Necrolytic Migratory Erythema) in dogs. *Vet Pathol.* 30:75-81.
- Jacobson, L.S., Kirberger, R.M., Nesbit, J.W. 1995. Hepatic ultrasonography and pathological findings in dogs with hepatocutaneous syndrome: new concepts. *J Vet Int Med.* 90: 399-404.
- Lecoindre, P., Chevallier, M., Hernandez, J., Toulza, O. Vacuolar Hepatopathy in Scottish Terriers: Clinical, Biochemical, Ultrasonographic and Histological Findings in 13 Cases. In *Proceedings of the European College of Veterinary Internal Medicine, Porto, 2009.*
- Lecoindre, P. 2010. Hépatopathies réactives, hépatopathies vacuolaires. In *Gastroentérologie du chien et du chat* (ed. A.Muller & É.Guaguère), pp. 426-428. Wolters Kluwer, les Éditions du Point Vétérinaire, 92856 Reuil-Malmaison cedex-France.
- Lecoindre, P., Chevallier, M., Guerret, S. 2011. À propos de 3 cas d'hépatopathie vacuolaire dans une famille de Cocker Américain. In *Comptes rendus du Congrès de l'AFVAC, 2-4 Déc 2011 Lyon, AFVAC, Paris.*
- March, P.A., Hillier, A., Weisbrode, S.E., Mattoon, J.S., Johnson, S.E., DiBartola, S.P., Brofman, P.J. 2004. Superficial necrolytic dermatitis in 11 dogs with a history of phenobarbital administration (1995-2002). *J Vet Intern Med.* 18:65-74.
- Merchant, S.R. & Taboada, J. 1995. Systemic diseases with cutaneous manifestations. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 25: 945-959.
- McNeil, P.E. 1993. The underlying pathology of the hepatocutaneous syndrome: a report of 18 cases. In *Advances in Veterinary Dermatology*, (ed. P. J. Ihtke, I.S. Mason and S.D. White). pp.113-129. Oxford, Pergamon Press.
- Mizuno, T., Hiraoka, H., Yoshioka, C., Takeda, Y., Matsukane, Y., Shimoyama, N., Morimoto, M., Hayashi, T., Okuda, M. 2009. Superficial necrolytic dermatitis associated with extra-pancreatic glucagonoma in a dog. *Vet Dermatol.* 20 : 72-79.
- Muller, A. & Guaguere, É. 2010. « Syndrome hépatocutané », dermatite nécrolytique superficielle cutanée. In *Gastroentérologie du chien et du chat* (ed. A.Muller & É.Guaguère), pp. 444-449. Wolters Kluwer, les Éditions du Point Vétérinaire, 92856 Reuil-Malmaison cedex-France.
- Nestor, D., Holan, K.M., Johnson, C.A., Schall, W., Kaneene, J.B. 2006. Serum alkaline phosphatase activity in Scottish Terriers versus dogs of other breeds. *J Am Vet Med Assoc.* 228: 222-224.
- Outerbridge, C.A., Marks, S.L., Rogers, Q.R. 2002. Plasma amino acid concentrations in 36 dogs with histologically confirmed superficial necrolytic dermatitis. *Vet Dermatol.* 13:177-186.
- Pasumarthy, L. & Srour, J. 2010. Nonalcoholic steatohepatitis: a review of the literature and updates in management. *South Med J.* 103:547-550.
- Rogers, W.A. 2006. Questions value of vacuolar hepatopathy study. *J Am Vet Med Assoc.* 229: 918-919.
- Sepesy, L.M., Center, S.A., Randolph, J.F., Warner, K.L., Erb, H.N. 2006. Vacuolar hepatopathy in dogs: 336 cases (1993-2005). *J Am Vet Med Assoc.* 229: 246-252.
- Torres, S.M., Caywood, D.D., O'Brien, T.D., O'Leary, T.P., McKeever, P.J. 1997. Resolution of superficial necrolytic dermatitis following excision of a glucagon-secreting pancreatic neoplasm in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc.* 33:313-319.
- Twedt, D.C. 2004 Scottish Terrier vacuolar hepatopathies. In *Proceedings of the North America Veterinary conference, Orlando.* p. 490.
- Zimmerman, K. L., Panciera, D. L., Panciera, R.J., Oliver, J.W., Hoffmann, W.E. 2010. Hyperphosphatasemia and concurrent adrenal gland dysfunction in apparently healthy Scottish Terriers. *J Am Vet Med Assoc.* 71 : 178-186.