

Colitis microscópica. ¿Es necesaria la biopsia de colon ante una mucosa endoscópicamente normal?

Horacio Vázquez

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36:51-56

La diarrea crónica es un motivo de consulta frecuente para el gastroenterólogo y un interesante desafío para arribar a su diagnóstico. El balance costo-beneficio debe ser adecuado a los recursos que disponemos a nuestro alcance para luego poder encarar un tratamiento racional acorde al diagnóstico y mejorar así la calidad de vida del paciente.

La enfermedad diarreica crónica acuosa (diarrea sin moco, ni sangre y VIH negativo) es una entidad reconocida y de consulta creciente en cuyo algoritmo de estudio existe la necesidad de emplear un método invasivo. La videocolonoscopia (VCC) y, con menos frecuencia, el colon por enema, son métodos complementarios a los cuales podemos acceder para estudiar el cuadro clínico de referencia. Con mucha frecuencia nos encontraremos frente a estudios endoscópicos que no sugieren diagnóstico etiológico ni patología mucosa. Existe acuerdo generalizado que, frente a esta eventualidad, se deben realizar múltiples biopsias de la mucosa colónica.¹⁻⁴ Lindstrom CG,⁵ por primera vez en 1976, hace la descripción de la colitis microscópica (CM) como una nueva entidad. La forma de presentación clínica más frecuente de la CM es: diarrea acuosa, dolor abdominal y pérdida de peso. Datos recientes establecen que la incidencia anual es de 4-6/100.000 habitantes.⁶ Recientes estudios han sugerido que el diagnóstico más frecuente ante una eventualidad como la esbozada es la de CM.⁹

El advenimiento de la "era Internet" pone a nuestra disposición un rápido y fácil acceso a la información médica. Vía MEDLINE y PUBMED, si ingresamos las palabras claves "microscopic colitis", nos encontramos con la siguiente curiosidad: hasta el año 1990 existían 29 citas que referían a CM, hasta el año 2000

este número se elevó a 92 y en el año 2006 son más de 220 las publicaciones relacionadas con el tema. ¿Cuál es la causa de este incremento?: a) es consecuencia de que los autores tienen mayor facilidad para publicar, b) existe un interés creciente en la patología, c) existe una mayor incidencia de la enfermedad, ¿o es una suma de estas y otras situaciones? Lo importante es la facilidad con que podemos y debemos acceder a los conocimientos y así poder brindar asistencia médica adecuada.

A continuación presento, cuatro artículos recientes que a mi criterio dan un panorama actualizado de esta patología. Los autores hacen fundamental hincapié en la necesidad de la biopsia de colon para realizar el diagnóstico. Por mi parte destaco a la colonoscopia total del colon como la mejor herramienta para obtenerlo.

1- Colitis colágena y colitis linfocítica: características y presentación clínica de los pacientes

Chande N, Driman DK, Reynolds RPE. Collagenous colitis and lymphocytic colitis: Patient characteristics and clinical presentation. *Scand J of Gastroenterol 2005;40:343-347.*

La CM es una enfermedad diarreica crónica cuyas descripciones iniciales fueron realizadas hace tres décadas. El algoritmo diagnóstico nos lleva a realizar estudios radiológicos y endoscópicos del colon: clásicamente los "hallazgos son normales" y la histología obtenida de la mucosa colónica define la entidad. Histopatológicamente se reconoce la colitis colágena (CC) y la colitis linfocítica (CL). La mayoría de los pacientes portadores de la enfermedad son adultos de mediana edad o mayores, con mayor frecuencia en el sexo femenino.

Los autores reportan las características clínicas de los pacientes con CM a lo largo de 10 años (julio 1992 - julio 2002), su asociación con enfermedades autoin-

* Jefe de unidad de consultorios externos. Hospital de Gastroenterología C. Bonorino Udaondo, Caseros 2061 (1264). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Horacio Vázquez
E-mail: hvazquez@intramed.net.ar

munes y la frecuencia de la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y ticlopidine.

El diagnóstico de CM se estableció a través de una biopsia realizada por videocolonoscopia (VCC) o rectosigmoideoscopia flexible (RSFC). Todas las biopsias fueron revisadas por un patólogo con un criterio estándar para CC: arquitectura críptica normal, incremento de células monucleares en la lámina propia y de LIEs junto con una banda de colágeno subepitelial mayor a 10 μ M. El diagnóstico de CL fue establecido cuando la biopsia mostraba arquitectura normal, incremento de células monucleares en la lámina propia y un significativo incremento de los LIEs, superior a 20 linfocitos por 100 células epiteliales.

Resultados: se identificaron 104 pacientes con diagnóstico de CM. Tres pacientes se diagnosticaron con ambas entidades, en tiempos diferentes. De los 101 pacientes restantes, 66 fueron CC y 35 CL. La edad promedio fue de 64 años (26-88) con predominio femenino 4:1. La frecuencia de los síntomas se muestra en la tabla 1. Las biopsias con diagnóstico de CC se tomaron del colon izquierdo en 15 pacientes (23%), in-

Tabla 1. Frecuencia de los síntomas de presentación en pacientes con CM de acuerdo a lo publicado por Chande N y col.⁴

	CC (n = 66)	CL (n = 35)
Síntomas		
Diarrea	62 (94%)	34 (97%)
Dolor abdominal	28 (42%)	12 (34%)
Pérdida de peso	25 (38%)	17 (49%)
Urgencia	18 (27%)	11 (31%)
Heces nocturnas	10 (15%)	13 (37%)
Incontinencia	11 (17%)	5 (14%)
Distensión	6 (9%)	1 (3%)

distintamente con VCC o RSFC. Los restantes casos se diagnosticaron con VCC que incluían biopsias de colon derecho. Trece pacientes con CL se diagnosticaron en colon izquierdo (37%), el resto, 22 pacientes (63%), tenían biopsias de colon derecho. En 13 (29%) coexistió la CM con, al menos, una enfermedad autoinmune. La frecuencia se muestra en la tabla 2. La asociación con la ingesta de medicamentos se describe en la tabla 3. Treinta y seis pacientes (35%) tomaban regularmente AINEs: la ingesta más frecuente fue la de aspirina con 22 casos (21%), luego diclofenac en 6 (6%), naproxeno en 2 (2%) y el celecoxib en 2 pacientes (2%). La CL fue diagnosticada en los 2

Tabla 2. Asociación de enfermedades autoinmunes y CM. Chande N y col.⁴

Enfermedades autoinmunes	n pacientes (%)
n pacientes	30 (29%)
Enfermedad tiroidea autoinmune	16 (15%)
Diabetes mellitus	9 (9%)
Polimialgia reumática	3 (3%)
Psoriasis	2 (2%)
Enfermedad celíaca	2 (2%)
Otras	9 (1%)

Tabla 3. Asociación con la ingesta de medicamentos y enfermedades autoinmunes. Chande N y col.⁴

	CC (n = 66)	CL (n = 35)
Asociaciones		
Enfermedades autoinmunes	18 (27%)	10 (29%)
AINE	26 (39%)	10 (29%)
Ticlopidine	0 (0%)	2 (6%)

pacientes que tomaban ticlopidine.

Conclusiones: la CM es una entidad que ocurre más frecuentemente en mujeres, con un amplio rango etáreo, cuyo promedio de edad de presentación es la sexta década de la vida. Se asocia a enfermedades autoinmunes y a la ingesta de medicamentos, especialmente AINEs.

2- Colitis microscópica: prevalencia y distribución a través del colon en pacientes con diarrea crónica

Thies WJ, van Baarlen J, Kleibeuker JH, Kolkman JJ. Microscopio colitis: prevalence and distribution throughout the colon in patients with chronic diarrhoea. *The Journal of Medicine* 2005;63:137-140.

Los autores señalan a la CM (CL y CC) como una causa frecuente de diarrea crónica y dolor abdominal. La lesión se distribuye por todo el colon o puede limitarse al colon derecho. La revisión que realizaron estableció la distribución y la prevalencia de la CM en pacientes con diarrea crónica y colonoscopia normal. El estudio se llevó a cabo en un hospital general entre 1999 y el año 2000, y fueron incluidos todos los pacientes a quienes se les realizó una colonoscopia por diarrea crónica. Se tomaron dos biopsias de cada seg-

mento del colon (ciego, ascendente, transverso, descendente y sigma) y del recto. El exacto número de LIEs por 100 células epiteliales fue determinado por histomorfometría, contando un área de 400 células epiteliales luego de realizar una inmunomarcación. La definición histológica de CL y CC es similar a lo reconocido clásicamente. Asimismo, se realizó una endoscopia alta y biopsia duodenal en aquellos pacientes que presentaban "síntomas intestinales altos".

Un total de 103 pacientes fueron incluidos (63 mujeres, promedio de edad: 45 años, rango: 17-82). La CM fue diagnosticada en 13 pacientes, once mujeres. Doce casos fueron CL y un paciente CC. La edad promedio fue de 52 años (rango: 17-82) y la sintomatología fue diarrea en todos los casos, dolor abdominal en 11 (85%) y pérdida de peso en 8 pacientes (62%). La distribución de la CM fue en 10 casos en todo el colon y en tres fue localizado en transverso y ascendente exclusivamente. Siete pacientes presentaban "síntomas intestinales altos", y por lo tanto, se les realizó una endoscopia con biopsia duodenal: tres casos presentaron alteraciones definidas como Marsh I y otros tres Marsh II. Ningún caso tuvo atrofia parcial o total.

La patogenia de CM no ha sido aún comprendida completamente. Se ha sugerido una base autoinmune y se la asocia con la ingesta de distintas drogas (AINE, lanzoprazol). La asociación con enfermedad celíaca es aceptada y reconocida.

En conclusión, los autores establecen que la CM es una causa frecuente de diarrea crónica y, por lo tanto, se debe realizar una colonoscopia total para diagnóstico, debido a que algunos casos comprometen exclusivamente el colon derecho.

3- Biopsia colónica para la evaluación de diarrea en pacientes con hallazgos endoscópicos normales: resultados de una base nacional de datos

Harewood GC, Olson JS, MatteK NC, Holub JL, Lieberman DA. Colonic biopsy practice for evaluation of diarrhea in patients with normal endoscopic findings: results from a nacional endoscopia database. *Gastrointestinal Endosc.* 2005 Mar;61:371-375.

La CM es una enfermedad inflamatoria intestinal caracterizada clínicamente por diarrea acuosa. La mucosa colónica es normal radiológica y endoscópicamente. La biopsia de colon es aceptada como el méto-

do para diagnóstico. La frecuencia de diagnóstico oscila entre el 5 al 9.5% de los pacientes que son sometidos a colonoscopia para estudio de diarrea crónica.

El *Clinical Outcomes Research Initiative* (CORI) de la Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal, que representa a 580 especialistas de 88 centros en 24 estados de USA, elaboró un reporte endoscópico computarizado con la red nacional de datos. A través de esa red se propusieron establecer la frecuencia de la realización de biopsias colónicas en pacientes con hallazgos colonoscópicos normales, en el contexto del estudio de pacientes con diarrea crónica. De todos los reportes endoscópicos, el 53% proviene de reportes no académicos, el 29% son referidos de centros universitarios y el 18% de Centros de Veteranos (VAMC).

En Rochester, USA, analizaron en cuatro años (enero de 2000 a diciembre de 2003) 9939 pacientes adultos en forma consecutiva a quienes se les realizó una colonoscopia para el estudio de diarrea crónica. Del total de pacientes, 5565 (79%) no presentaron patología endoscópica. La biopsia se realizó en 4410 de los casos (80%). El 6% fue excluido porque se perdieron los datos. Se encontraron diferencias interesantes y significativas al realizarse los estudios en centros universitarios (87%) en comparación con VAMC u otros sitios comunitarios (76%). El análisis multivariado, reveló, mayor frecuencia de biopsias en pacientes jóvenes, en mujeres y en centros universitarios.

La importancia de estos hallazgos radica en que las biopsias fueron realizadas en cuatro de cada cinco colonoscopias en individuos con diarrea crónica y que la variación en la frecuencia de las biopsias dependería del lugar donde se efectúa la práctica, el sexo y la edad del paciente.

4- Estudio histológico de la mucosa colónica en pacientes con diarrea crónica y hallazgos colonoscópicos normales

Da Silva JG, De Brito T, Cintra Damiao AO, Laudanna AA and Sipahi AM. Histologic study of colonic mucosa in patients with chronic diarrhea and normal colonoscopic findings. *J Clin Gastroenterol* 2006 Jan; 40:44-48.

En el presente trabajo los autores se plantean las controversias existentes acerca de la importancia de la realización de las biopsias de colon con mucosa endoscópicamente normal en el contexto del algoritmo de

estudio en pacientes con diarrea crónica. Las biopsias de colon e ileon terminal fueron revisadas y comparadas con 5 biopsias de pacientes que consultaron por *screening* de cáncer de colon y no presentaban síntomas. En estos cinco casos la histología fue normal en todos ellos. Los hallazgos histológicos de los 162 pacientes con DC se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Frecuencia de los hallazgos histopatológicos en pacientes con diarrea crónica y endoscopia normal de acuerdo a Da Silva JG.⁹

Hallazgos histológicos	n	%
Histología normal	51	31.5
Histología patológica	111	68.5
Colitis microscópica no específica	37	22.8
Colitis colágena	19	11.7
Colitis linfocítica	12	7.4
Colitis microscópica con cambios mínimos	12	7.4
Granulomas aislados	22	13.6
Colitis eosinofílica	2	1.2
Enterocolitis eosinofílica pericriptica	2	1.2
Espiroquetosis intestinal	1	0.6
Esquistosomiasis	1	0.6
Enfermedad de Crohn	1	0.6
Melanosis coli	2	1.2
Número total de pacientes	162	100

Los autores concluyen que la enfermedad microscópica es más prevalente de lo que se pensaba: el 32% de los casos remitidos para estudio con diarrea crónica e imagen endoscópica normal tiene diagnóstico histopatológico final de CM. Analizan los motivos por los cuales la frecuencia es mayor: el tipo de población estudiada es, sin duda, la causa de la alta prevalencia. En Brasil una gran proporción de la población se encuentra expuesta a una variedad de patógenos y estímulos antigénicos: parásitos, bacterias, virus y contaminación por xenobióticos. Asimismo, destacan la necesidad de la realización de la colonoscopia total para realizar biopsias de todos los segmentos. El 15% de los pacientes con CM quedarían sin diagnóstico si no se les hubiera efectuado dicho examen, debido a que la lesión comprometía únicamente al colon derecho.

Comentario

Los pacientes que consultan por diarrea crónica sin moco ni sangre en la materia fecal y son VIH negativos merecen un especial interés. En el algoritmo de es-

tudio la colonoscopia ocupa un lugar prominente y si no tiene hallazgos endoscópicos patológicos, la biopsia es mandataria para el diagnóstico. Varios autores han desarrollado trabajos que establecen la frecuencia de las lesiones histológicas en pacientes con visión macroscópica normal. Fine K y col, en el año 2000, publican un interesante estudio donde establecen la frecuencia y la distribución topográfica de las patologías halladas a través de la biopsia endoscópica (tabla 5). Sobre 809 pacientes estudiados, 122 (15%) presentaron hallazgos histopatológicos que permitieron hacer diagnóstico de la diarrea crónica. La colitis microscópica, con 80 (10%) casos, fue la causa más frecuente.⁷

Tabla 5. Prevalencia de diagnósticos histopatológicos en pacientes con diarrea crónica acuosa, sin moco ni sangre, VIH negativos y mucosa endoscópicamente normal de acuerdo a Fine K y col.⁷

Diagnóstico	Número	Porcentaje
Con hallazgos histopatológicos	122	15
Colitis microscópica	80	10
Enfermedad de Crohn	23	3
Melanosis coli	8	1
Colitis ulcerosa	5	0.6
Colitis inespecífica	3	0.4
Ileocolitis granulomatosa por TBC	1	0.1
Colitis eosinofílica	1	0.1
Hiperplasia nodular linfoidea	1	0.1
Sin hallazgos histopatológicos	687	85
Enfermedades asociadas con esteatorrea	332	41
Diarrea secretoras o dismotilidad	283	35
Diarrea osmótica	72	9

La colitis microscópica (CM) es una enfermedad diarrea crónica cuyas descripciones iniciales fueron realizadas hace tres décadas por Lindstrom y col.⁵ La mucosa colónica es de aspecto endoscópico normal y la biopsia obtenida reúne criterios histopatológicos que diferencian claramente a la colitis colágena (CC) y a la colitis linfocítica (CL), dos de sus causas más frecuentes. El diagnóstico de CC se establece cuando la arquitectura críptica de la mucosa colónica es normal y se acompaña de un incremento de los linfocitos intraepiteliales (LIEs) y de las células mononucleares en la lámina propia, junto con una banda de colágeno subepitelial mayor a 10 μ M. El diagnóstico de CL se establece cuando la biopsia muestra también arquitectura normal, con incremento de células mononucleares en

la lámina propia y con un significativo incremento de los LIEs, en este caso debe ser superior a 20 linfocitos por 100 células epiteliales.^{4,5,7,8}

La distribución topográfica de las lesiones en la mucosa colónica es controvertida. La importancia de esto radica fundamentalmente en la necesidad o no de realizar una VCC completa del colon o si solamente una rectosigmoideoscopia flexible hasta los 60 cm del margen anal (FRSC) sería suficiente para diagnóstico. Fine y col⁷ describen que la CM tiene una frecuencia del 15% en colonoscopías realizadas en pacientes que fueron estudiados por diarrea crónica sin moco, ni sangre y HIV negativos. Asimismo, para estos autores, no sería necesario realizar una colonoscopia hasta ciego: diagnosticaron el 99.2% de los casos con FRSC. Un solo paciente con enfermedad de Crohn no fue diagnosticado. En contraposición, estudios más recientes realizados en Holanda (Thies WJ y col)⁸ y en Brasil (da Silva JG y col)⁹ establecen que la prevalencia de la CM en colon derecho es alta (23 y 15%, respectivamente) y, por lo tanto, es indispensable realizar una VCC total y biopsias múltiples para diagnóstico.

Harewood GC y col,¹⁰ a través de una base nacional de datos de 580 especialistas de 88 centros y 24 estados en USA, demostraron que la frecuencia con que se realizan las biopsias de colon con endoscopia normal en pacientes con diarrea crónica depende del lugar donde se trabaja. Se obtiene un mayor número de muestras en los centros universitarios (¿interés científico, mayor disponibilidad de tiempo, predisposición, etc.?). No parece tener importancia clínica el significado estadístico de la mayor frecuencia de biopsias realizadas en el sexo femenino y en pacientes más jóvenes. El número de biopsias por sitio topográfico debe ser al menos dos por segmento en estudio: ciego, ascendente, transversal, descendente, sigma y recto; no es imprescindible la orientación de la muestra obtenida.

La etiología de la CM todavía es incierta. Se han sugerido varios medicamentos como responsables del cuadro clínico/histológico: lansoprazol, sinvastatina, ranitidina, carbamecepina, paroxetina, sertralina, etc. Varios trabajos reportaron a la ticlopidina como responsable de la CM.¹¹⁻¹² El uso del clopidogrel como agente antiplaquetario desde 1990 ha tornado menos importante esta asociación.⁷ Se ha vinculado frecuentemente a la CM con la ingesta de anti-inflamatorios no esteroides (AINEs). Varios autores establecen esta asociación con un amplio rango de frecuencia, que varía del 30 al 70% de los casos, tanto para CC como CL. Chande y col⁶ establecen esta asociación en treinta y seis pacientes (35%). La ingesta más frecuente fue

la de aspirina con 22 casos (21%). Se sugiere que la ingesta de AINEs podría producir alteraciones de la permeabilidad intestinal, lo que llevaría el ingreso de antígenos y la consecuente reacción inflamatoria en la mucosa.¹³

Los mecanismos fisiopatológicos de la diarrea en los pacientes con CM están analizados recientemente e investigados a través del análisis del peso fecal, electrolitos fecales, gap osmótico y el pH de la materia fecal. La diarrea de la CM sería de tipo secretor, mientras que en la CL se explicaría por una disminución de la absorción de sodio en la CC, sería por una disminución del intercambio cloro/bicarbonato y un aumento de la secreción de cloro.¹⁴

La asociación de la CM con enfermedades autoinmunes es ampliamente reconocida. La mayoría de los pacientes con CM son de sexo femenino y presentan trastornos autoinmunes asociados: artritis reumatoidea, enfermedades tiroideas, diabetes, enfermedad celíaca, etc. Chande y col⁷ describen que el 30% de los pacientes que ingresaron al estudio con diagnóstico de CM tenían antecedentes de al menos una enfermedad autoinmune (tabla 2). Fine y col¹⁵ destacan que muchos pacientes con CC compartirían el HLA-DQ con la enfermedad celíaca (EC), aumentando la posibilidad de la presentación de antígenos relacionados con el sistema inmune (no gluten dependiente). Sin embargo, Fernández-Bañares y col¹⁶ demuestran la asociación del DQ2 con CL y la EC, no así con CC. Asimismo, establecen que la asociación con enteropatía celíaca severa es rara.

Chande y col⁵ hacen referencia y describen las características clínicas de 104 pacientes con diagnóstico de CM. El motivo de consulta más frecuente fue la diarrea crónica de características acuosas, el dolor abdominal y la pérdida de peso. En la tabla 1 se describe la frecuencia de los mismos. Hay concordancia en estudiar a aquellos pacientes que consultan con esta sintomatología y sospechar CM, sobre todo si es mujer, con edad media o mayor, que presenta deposiciones nocturnas, con urgencia defecatoria o incontinencia.

El tratamiento de la CM es todavía controvertido. Inicialmente se basaba en la terapéutica establecida para la enfermedad inflamatoria intestinal: 5-aminosalicílico y corticoides en altas dosis, con respuestas no diferentes de placebo. La efectividad del tratamiento es una condición difícil de demostrar debido a que la patología tiene remisiones clínicas espontáneas.¹⁷ El subsalicilato de bismuto (SSB), por sus efectos anti-inflamatorios y anti-bacterianos, fue utilizado para el tratamiento. Es aceptado como el tratamiento inicial para

la CM, por su buena tolerancia y bajo costo. Fine KD y Lee EL demostraron un 90% de remisión y 80% de mejoría histológica en pacientes con CM tratados con SSB.¹⁸ Otros dos agentes deben ser considerados para el tratamiento: la budesonida y la colestiramina. Ambos han demostrado ser superiores a placebo. De todos los tratamientos disponibles, parecería que la budesonida es el que posee mayor eficacia.¹⁹

Se propone un tratamiento secuencial de la CM basado en la prueba y resultado. En la escala de tratamiento deberíamos iniciar un mes con SSB y, si hay respuesta, continuar por un mes más reservando a la budesonida para los no respondedores. Tanto el uso de colestiramina y/o 5-aminosalicílico se los debe reservar para los pacientes no respondedores a la budesonida o quienes recaen rápidamente. Finalmente, otra alternativa terapéutica sería el uso de fármacos inmunosupresores (azatioprina y 6-mercaptopurina) a dosis habituales para otras enfermedades inflamatorias.¹⁹

Referencias

1. Read NW, Krejs GJ, Read MG, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS. Chronic diarrhea of unknown origin. *Gastroenterology* 1980;78:264-271.
2. Jessurun J, Yardley JH, Giardiello FM, Hamilton SR, Bayless TM. Chronic colitis with thickening of the subepithelial collagen layer (collagenous colitis): histopathologic findings in 15 patients. *Hum Pathol* 1987;18:839-848.
3. Lazenby AJ, Yardley JH, Giardiello FM, Jessurun J, Bayless TM. Lymphocytic ("microscopic") colitis: a comparative histopathologic study with particular reference to collagenous colitis. *Human Pathol* 1989;20:18-28.
4. Chande N, Driman DK, Reynolds RPE. Collagenous colitis and lymphocytic colitis: Patient characteristics and clinical presentation. *Scand J of Gastroenterol* 2005;40:343-347.
5. Lindstrom CG. Collagenous colitis with watery diarrhoea-a new entity? *Pathol Eur* 1976;11:87-89.
6. Tysk C, Bohr J, Olesen M, Eriksson S, Jarnerot G. Microscopic colitis-more common cause of diarrhea than believed. Biopsies are the only way to diagnosis, drug treatment is effective. *Lakartidningen* 2005;102:2210-2214.
7. Fine KD, Seidel RH, Do K. The prevalence, anatomic distribution, and diagnosis of colonic causes of chronic diarrhea. *Gastrointestinal Endoscopy* 2000;51:318-326.
8. Thies WJ, van Baarlen J, Kleibeuker JH, Kolkman JJ. Microscopic colitis: prevalence and distribution throughout the colon in patients with chronic diarrhoea. *The Journal of Medicine* 2005;63:137-140.
9. Da Silva JG, De Brito T, Cintra Damiao AO, Laudanna AA and Sipahi AM. Histologic study of colonic mucosa in patients with chronic diarrhea and normal colonoscopic findings. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:44-48.
10. Harewood GC, Olson JS, MatteK NC, Holub JL, Lieberman DA. Colononic biopsy practice for evaluation of diarrhea in patients with normal endoscopy findings: results from a national endoscopy database. *Gastrointestinal Endosc* 2005;61:371-375.
11. Berrebi D, Sautet A, Flejou JF, Dauge MC, Peuchmaur M, Potet F. Ticlopidine induced colitis: a histopathological study including apoptosis. *J Clin Pathol* 1998;51:280-283.
12. Feurle GE, Bartz KO, Schmitt-Graff A. Lymphocytic colitis, induced by ticlopidine. *Z Gastroenterol* 1999;37:1105-1108.
13. Riddell RH, Tanaka M, Mazzoleni G. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause of collagenous colitis: a case-control study. *Gut* 1992;33:683-686.
14. Protic M, Jovic N, Bojic D, Milutinovic S, Necic D, Bojic B, Svorcan P, Krstic M, Popovic O. Mechanism of diarrhea in microscopic colitis. *World J Gastroenterol* 2005;11:5535-5539.
15. Fine KD, Do K, SchulteK, Ogungi F, Guerra R, Osowski L, McCormack J. High prevalence of celiac sprue-like HLA-DQ genes and enteropathy in patients with the microscopic colitis syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1974-1982.
16. Fernández-Bañares F, Esteve M, Farré C, Salas A, Alsina M, Casalots J, Espinós J, Forné M, Viver JM. Predisposing HLA-DQ2 and HLA-DQ8 haplotypes of celiac disease and associated enteropathy in microscopic colitis. *European J Gastroenterol and Hepatol* 2005;17:1333-1338.
17. Loftus EV Jr. Microscopic colitis: epidemiology and treatment. *Am J Gastroenterol* 2003;12:S31-S36.
18. Fine KD, Lee EL. Efficacy of open-label bismuth subsalicylate for the treatment of microscopic colitis. *Gastroenterology* 1998;114:29-36.
19. Schiller LR. Chronic diarrhea. *Gastroenterology* 2004;127:287-293