

Interhospital case conference  
“ทารกอายุ 6 สัปดาห์ ถ่ายอุจจาระเป็นน้ำเรื้อรัง”  
(Congenital CMV with enterocolitis)

25 มีนาคม 2559

รศ.นพ.เสกสิทธิ์ โอสถากุล

ม.สงขลานครินทร์

ทารกเพศชายอายุ 6 สัปดาห์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา

CC: ถ่ายอุจจาระเป็นน้ำเรื้อรังนาน 5 สัปดาห์

PI: ผู้ป่วยกินนมมารดาตั้งแต่แรกเกิด ถ่ายอุจจาระเป็นเนื้อและสีเหลืองวันละ 5 ครั้ง จนอายุ 1 สัปดาห์ถ่ายอุจจาระเป็นน้ำปริมาณมากครั้งละประมาณ 1 ออนซ์ วันละ 8-10 ครั้ง ไม่มีมูกเลือด ผู้ป่วยพบแพทย์ใกล้บ้าน ตรวจอุจจาระผลปกติ รักษาโดยยาฆ่าเชื้อและให้มารดาดองอาหารที่มีนมวัว อาการไม่ดีขึ้น 10 วันก่อนมา รพ. ผู้ป่วยมีไข้สูงและชัก ผู้ปกครองพาไปรักษา รพ.ใกล้บ้าน ตรวจเลือดพบ Na 115 mmol/L, Cl 98 mmol/L, K 5.1 mmol/L, CO<sub>2</sub> 20 mmol/L ตรวจอุจจาระไม่พบเม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดขาว, ผลเพาะเชื้อจากอุจจาระ ไม่พบเชื้อก่อโรคอุจจาระร่วง, ผลตรวจน้ำไขสันหลัง ปกติและไม่พบการติดเชื้อในน้ำไขสันหลัง ผู้ป่วยได้รับการรักษาอาการชักด้วยยาปฏิชีวนะ cefotaxime ร่วมกับ metronidazole และแก้ไขภาวะโซเดียมต่ำในเลือด อาการไข้และภาวะชักดีขึ้น แต่ผู้ป่วยยังคงถ่ายเป็นน้ำ แพทย์รพ.ใกล้บ้านลองให้ผู้ป่วยงดอาหารทางปากแต่ยังคงถ่ายเป็นน้ำปริมาณมาก ไม่ดีขึ้น จึงส่งต่อผู้ป่วยมารักษาที่ รพ.สงขลานครินทร์หลังจากรักษาในรพ.ใกล้บ้านรวม 10 วัน

PH: ผู้ป่วยคลอดปกติ น้ำหนักแรกเกิด 3500 กรัม อยู่ รพ. 4 วันหลังคลอด กลับบ้านพร้อมมารดา

FH: ประวัติครอบครัวและอื่นๆ: บุตร 2/2, มารดามีประวัติฝากครรภ์ปกติ, ปฏิเสธโรคเรื้อรังในครอบครัว

PE: น้ำหนัก 4 กก., ความยาว 52 ซม., สัญญาณชีพปกติ, Temperature 37.5 °c, No dehydration, รู้ตัวดี

HEENT: รอบศีรษะ 39 ซม., กระจกมอมหน้า 1.5 × 1 ซม.

Heart and Lung : ปกติ

Abdomen: no hepatosplenomegaly, soft, no mass

Anus : รอบก้นแดงและมีแผล abrasion

Neurodevelopment: ชยับแขนขาเท่าๆกัน, ข้อแอ้, มองผ่านกึ่งกลางลำตัว, Brudzinski's sign ปกติ

### การตรวจวินิจฉัยเบื้องต้น

CBC: Hb 10.4 g/dL, WBC 12,900 cells/mm<sup>3</sup>  
(PMN 68%, Lymph 24%, Eo 1%, Mono 6%), Plts 216000 cell/mm<sup>3</sup>

Stool exam: watery, WBC moderate, rbc few, pH 8 และผล stool culture - Neg

UA : ปกติ

E'lyte ในเลือด : Na 140 mmol/L, K 4.8 mmol/L, Cl 105 mmol/L, CO<sub>2</sub> 24 mmol/L,  
BUN 1.7 mg%, Cr 0.12 mg%

LFT: TB 0.4 mg%, DB 0.2 mg%, AST 26 U/L, ALT 12 U/L, Alkaline phos 169 U/L,  
Total protein 5.6 g/dL, Alb 3.3 g/dL

### การตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม

ระหว่างรักษาใน รพ.สงขลานครินทร์ ผู้ป่วยยังคงถ่ายอุจจาระเป็นน้ำปริมาณมากแม้งดอาหารทางปาก วันละประมาณ 300-460 มล.ต่อวัน ทำให้น้ำเกลือภาวะอุจจาระร่วงจากกลไก secretory diarrhea ผลส่งตรวจ electrolyte ในอุจจาระเพื่อยืนยันภาวะ secretory diarrhea พบว่าปริมาณ electrolyte ในอุจจาระผู้ป่วยและค่า osmotic gap เข้าได้กับเกณฑ์การวินิจฉัย secretory diarrhea (ตารางที่ 1)

ESR : 21 mm/Hr

CPR < 0.6 mg%

ค่า VMA ในปัสสาวะ : 38.7 mcg/mgCr

ผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยงดอาหารทางปาก, ให้อาหารทางหลอดเลือด (TPN), ยาปฏิชีวนะ metronidazole ร่วมกับ cefotaxime ยา octreotide เพื่อลด intestinal secretion, และให้สารน้ำในรูป 5% D/N/3 ทางหลอดเลือดเพื่อชดเชยน้ำที่สูญเสียทางอุจจาระ ผู้ป่วยได้รับยา octreotide สูงถึง 10 µg/kg/day ปริมาณ อุจจาระยังไม่ลดลง จึงตรวจเพิ่มเติมด้วย GI endoscopy เพื่อหารอยโรคของลำไส้ ผลการตรวจ

upper GI endoscopy : หลอดอาหารจนถึงลำไส้ duodenum ส่วนต้นมีลักษณะปกติ

colonoscopy : เยื่อลำไส้บวม, loss of normal vascular pattern, erythema with epithelial hemorrhage กระจายตั้งแต่ rectum จนถึง caecum และพบ erosion ในบางบริเวณของ colon (รูปที่ 1)

ผลตรวจพยาธิวิทยา: inflammation ในเยื่อลำไส้ duodenum และ colon และพบ basophilic intranuclear inclusion body และ eosinophilic cytoplasmic inclusion ในเซลล์ endothelium เส้นเลือดฝอยของเยื่อลำไส้ duodenum และ colon ผลย้อม immunohistochemistry ของเชื้อ CMV ได้ผลบวก

(รูปที่ 2)

ผู้ป่วยได้รับการส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อยืนยันการติดเชื้อ CMV ได้ผลดังนี้:

1. CMV Ig M ในผู้ป่วยได้ผลบวก
2. CMV Ig G ในมารดาได้ผลบวก
3. CMV viral load (Cobas Tagman) 9650 copies/ml; 3.98 log (copies/ml)

ผลตรวจตาไม่พบ chorioretinitis, ส่งตรวจ ultrasonography ของสมองพบ calcification กระจาย อยู่ในเส้นเลือดแดงที่ basal ganglia ทั้ง 2 ข้าง ผู้ป่วยไม่มีโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง ผลตรวจหาเชื้อ HIV ในเลือด เป็นผลลบ ระดับ immunoglobulin รวมทั้งค่าเม็ดเลือดแดง lymphocyte CD<sub>3</sub>, CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub> และ CD<sub>19</sub> อยู่ในเกณฑ์ ปกติ

#### การวินิจฉัยโรค:

Congenital CMV infection with enteritis and colitis

#### การดำเนินโรค

ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา ganciclovir ทางหลอดเลือดในขนาด 6 มก./กก./ครั้ง วันละ 2 ครั้งร่วมกับการรักษาประคับประคอง สองสัปดาห์หลังรักษาปริมาณอุจจาระลดลงเหลือ 130 มล./วัน สามารถหยุดอาหารทางหลอดเลือดและให้นม pregestimil ปริมาณปกติผ่านสาย NG tube น้ำหนักเพิ่มขึ้นเป็น 5.8 กก. เมื่อ 3 สัปดาห์หลังรักษาด้วยยา ganciclovir ผู้ป่วยถ่ายอุจจาระเป็นเนื้อละวันละ 2 ครั้งและ เปลี่ยนยา ganciclovir จากยาฉีด เป็นยากิน (valganciclovir) 16 มก./กก./ครั้ง วันละ 2 ครั้ง ผู้ป่วยกลับบ้านได้เมื่อสัปดาห์ที่ 4 หลังรักษา ได้ติดตาม ผู้ป่วยเมื่อสัปดาห์ที่ 7 หลังรักษา (อายุ 5.5 เดือน) ผู้ป่วยยังคงสบายดี กินนมได้ตามปกติ พัฒนาการดีสมวัย น้ำหนัก 6.6 กก. ผลตรวจ CMV viral load มีค่าต่ำกว่า 150 copies/ml; และต่ำกว่า log 2.18 copies/ml ผลตรวจ CT สมองยังคงพบลักษณะ mineralizing vasculopathy แต่มีปริมาณเล็กน้อยบริเวณ basal ganglias ผู้รักษา วางแผนให้ยา valganciclovir ต่อเนื่องจนครบ 6 เดือนและนัดติดตามประเมินการได้ยีนต่อไป

## อภิปรายผู้ป่วย:

ผู้ป่วยรายนี้มาพบแพทย์ด้วยปัญหาถ่ายอุจจาระร่วงเป็นน้ำเรื้อรังนาน 5 สัปดาห์ สาเหตุโรคอุจจาระร่วงเรื้อรังในทารกอายุต่ำกว่า 1 เดือนสามารถแยกเป็น 2 กลุ่มตามกลไกการเกิดโรค คือ secretory diarrhea และ osmotic diarrhea (ตารางที่ 2) secretory diarrhea หมายถึง อุจจาระร่วงที่เกิดจากความบกพร่องในกระบวนการดูดซึมโซเดียมและคลอไรด์ของเยื่อบุลำไส้เล็กหรือเกิดจากการกระตุ้นเยื่อบุลำไส้ให้มีการหลั่งคลอไรด์จากเซลล์บริเวณ crypt ของลำไส้เล็ก ความผิดปกติดังกล่าวทำให้ปริมาณโซเดียม, คลอไรด์และน้ำสะสมจำนวนมากในโพรงลำไส้<sup>2</sup> ผู้ป่วยที่ถ่ายอุจจาระร่วงแบบ secretory diarrhea จะยังถ่ายอุจจาระเป็นน้ำปริมาณมากแม้งดอาหารทางปาก ซึ่งแตกต่างจาก osmotic diarrhea ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้จะถ่ายอุจจาระน้อยลงอย่างชัดเจนเมื่องดอาหารทางปาก ผู้ป่วยรายนี้ยังคงถ่ายอุจจาระเป็นน้ำปริมาณมากถึงวันละประมาณ 300 มล./วัน แม้งดอาหารทางปาก บ่งบอกถึงลักษณะ secretory diarrhea และยืนยันภาวะดังกล่าวด้วยผลตรวจ electrolyte ในอุจจาระ (ตารางที่ 1) สาเหตุ secretory diarrhea ในผู้ป่วยควรอยู่ในกลุ่มโรค secretory diarrhea ดังแสดงในตารางที่ 2 โดยแต่ละโรคมีความผิดปกติเฉพาะที่ช่วยในการวินิจฉัยโรค (ตารางที่ 3) ในบรรดาสาเหตุที่กล่าวถึงข้างต้น โรคที่เป็นไปได้ในผู้ป่วยรายนี้คือ microvillous inclusion disease และ autoimmune enteropathy เพราะผู้ป่วยไม่พบลักษณะผิดปกติที่พบจากภายนอกอื่น ๆ ร่วมกับ โรค congenital chloride diarrhea มีความเป็นไปได้น้อยมากที่เป็นสาเหตุ เพราะผลตรวจ electrolyte ในเลือดของผู้ป่วยไม่เคยพบภาวะ hypochloremic metabolic alkalosis เนื่องจากผู้ป่วยไม่มีความผิดปกติของไอบหน้าและระบบอื่นๆ ดังนั้นจึงไม่นึกถึงสาเหตุจากโรค congenital tufting enteropathy และโรค IPEX โรค congenital sodium diarrhea มีความเป็นไปได้น้อยในผู้ป่วย แม้ผลตรวจ electrolyte จาก รพ. ใกล้เคียงพบโซเดียมในเลือดต่ำ แต่หลังจากผู้ป่วยรักษาใน รพ. สงขลานครินทร์ ผล electrolyte ในเลือดของผู้ป่วยอยู่ในเกณฑ์ปกติตลอด ดังนั้นจึงดำเนินการตรวจด้วย GI endoscopy เพื่อต้องการประเมินพยาธิสภาพของเยื่อบุลำไส้ผู้ป่วย เพื่อวินิจฉัยโรค microvillous inclusion disease หรือ autoimmune enteropathy แต่กลับตรวจพบการติดเชื้อ CMV ของลำไส้เล็กและลำไส้ใหญ่ ซึ่งไม่คาดคิดมาก่อนทั้งนี้เพราะผู้ป่วยไม่มีอาการร่วมอื่นๆของการติดเชื้อ congenital CMV และอาการถ่ายอุจจาระร่วงเรื้อรังแบบ secretory diarrhea ไม่ใช่อาการที่พบบ่อยในการติดเชื้อ CMV ผู้ป่วยรายนี้มีการติดเชื้อ CMV ตลอดทั้งลำไส้เล็กและลำไส้ใหญ่ ดังนั้นจึงมีอาการแสดงทั้ง secretory diarrhea จากความผิดปกติของลำไส้เล็กร่วมกับพบเม็ดเลือดขาวในอุจจาระที่เกิดจาก CMV colitis

CMV เป็น DNA virus การติดเชื้อ CMV ในทารกแรกเกิดแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ ติดเชื้อในระหว่างทารกอยู่ในครรภ์มารดา (congenital CMV infection) และติดเชื้อหลังคลอด (perinatal/post natal CMV infection) จากการกลืน cervicovaginal secretion ระหว่างการคลอด หรือกินนมมารดาที่มีเชื้อ CMV หรือจากการได้รับเลือด ทารกแรกเกิดที่ติดเชื้อ CMV ร้อยละ 90 ไม่มีอาการ อาการของทารกแรกเกิดที่ติดเชื้อ CMV แสดงในตารางที่ 4 congenital CMV จะมีอาการตั้งแต่แรกเกิด อาการของระบบทางเดินอาหารไม่ใช่อาการแสดงนำที่พบบ่อยในทารกแรกเกิดที่ติดเชื้อ CMV และมีกล่าวถึงในรายงานผู้ป่วยจากการศึกษารวบรวมรายงานผู้ป่วยเด็กทารกที่ติดเชื้อ CMV อายุต่ำกว่า 3 เดือนและแสดงอาการทางระบบทางเดินอาหารเป็นอาการนำตั้งแต่ปี คศ.1996-2011 จำนวน 32 ราย โดย Bar-Meir M และคณะ พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 50 เป็นทารกคลอดก่อนกำหนดและมีอาการใช้ ถ่ายอุจจาระเป็นมูกเลือด ลำไส้อุดตันและ necrotising enterocolitis (NEC) เป็นอาการแสดงนำส่วนใหญ่<sup>5</sup> โดยทารกที่มีอาการ NEC เป็นทารกคลอดก่อนกำหนดทุกราย ดังนั้นเมื่อพบทารกคลอดก่อนกำหนดที่มีอาการเหมือน NEC ควรนึกถึงสาเหตุการติดเชื้อ CMV ร่วมด้วยเสมอ เมื่อตรวจด้วยวิธี colonoscopy ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ CMV จะพบลักษณะที่ไม่จำเพาะ จากการศึกษาในผู้ป่วยผู้ใหญ่ 41 รายที่ติดเชื้อ CMV ในลำไส้ใหญ่พบลักษณะ colitis ร่วมกับแผลในลำไส้ร้อยละ 54, พบ colitis อย่างเดียวร้อยละ 29, พบแผลอย่างเดียวร้อยละ 12 และร้อยละ 5 ไม่พบความผิดปกติ<sup>6</sup> ดังนั้นการส่งตรวจพยาธิวิทยาของเยื่อบุลำไส้จึงมีความจำเป็นในการวินิจฉัยการติดเชื้อ CMV แม้ไม่พบความผิดปกติจากการตรวจด้วย endoscopy ดังเช่นผู้ป่วยรายนี้ซึ่งไม่พบความผิดปกติของ duodenum จากการตรวจด้วย gastroduodenoscopy แต่สามารถพบการติดเชื้อ CMV ด้วยการตรวจพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อเยื่อบุลำไส้

- การส่งตรวจเพื่อยืนยันการติดเชื้อ CMV มีหลายวิธี ได้แก่
1. วิธี serology โดยตรวจหา CMV IgM ในเลือดซึ่งจะได้ผลบวกภายใน 2 สัปดาห์หลังเริ่มมีอาการหรือตรวจหาระดับ CMV IgG 2 ครั้ง ห่างกัน 2-4 สัปดาห์เพื่อดูว่า IgG เพิ่มขึ้น 4 เท่าหรือไม่
  2. การตรวจ PCR เพื่อวัดปริมาณ DNA ของเชื้อ CMV ซึ่งมีประโยชน์ทั้งในแง่การวินิจฉัยและติดตามผลการรักษา
  3. การตรวจหา Antigen (PP 65 protein) ของเชื้อ CMV ในเลือด
  4. การตรวจพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อ เพื่อตรวจหา basophilic intranuclear inclusion และ eosinophilic cytoplasmic inclusion การย้อมชิ้นเนื้อด้วยวิธี immunohistochemistry ช่วยเพิ่มความไวในการตรวจพบเชื้อ CMV
  5. การเพาะเชื้อ

ผู้อ่านสามารถศึกษารายละเอียดเกี่ยวกับการส่งตรวจเพื่อยืนยันการติดเชื้อ CMV จากเอกสารอ้างอิง<sup>7</sup> ถือว่าการติดเชื้อ congenital CMV ต้องตรวจพบผลบวกด้วยวิธีดังกล่าวข้างต้นภายในอายุ 3 สัปดาห์<sup>8</sup> ผู้ป่วยรายนี้พบหลักฐานการติดเชื้อจากการส่งตรวจชิ้นเนื้อเยื่อบุลาไส้เมื่ออายุ 10 สัปดาห์ จึงไม่สามารถยืนยันว่าเป็น congenital CMV หรือไม่ แต่จากข้อมูลทางคลินิกที่ตรวจพบความผิดปกติในสมองจากการตรวจ ultrasonography และ CT scan จึงเป็นหลักฐานเชื่อว่าผู้ป่วยนำติดเชื้อมาตั้งแต่อยู่ในครรภ์มารดา

การรักษา<sup>10</sup>: ผู้ป่วยที่เป็น congenital CMV รุนแรง แนะนำให้รักษาด้วยยา ganciclovir ทางหลอดเลือดดำในขนาด 6 มก/กก/ครั้ง วันละ 2 ครั้งจนอาการดีขึ้นนาน 2-6 สัปดาห์ แล้วเปลี่ยนเป็นยากิน valganciclovir ขนาด 16 มก/กก/ครั้ง กินวันละ 2 ครั้งนาน 6 เดือน ระวังนี้ควรติดตามผลข้างเคียงของยา valganciclovir ได้แก่ เม็ดเลือดขาวต่ำ, เกร็ดเลือดต่ำ, azothenia, และตับอักเสบ ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ CMV แบบ peri natal / post natal ให้ยา ganciclovir ทางหลอดเลือดดำนาน 3 สัปดาห์ ยาอื่นที่ใช้รักษาการติดเชื้อ CMV ได้แก่ foscarnet และ cidofovir

**ตารางที่ 1** ผลตรวจ Electrolyte ในอุจจาระผู้ป่วย

	Na	K	Cl	HCO <sub>3</sub>	pH	Osmotic gap
	(mmol/L)					
ครั้งที่ 1 (วันที่ 2 ใน รพ.)	131	5.8	118	10	8	16
ครั้งที่ 2 (วันที่ 8 ใน รพ.)	116	6	95	18	8	46

**เกณฑ์การวินิจฉัยแยกแยะระหว่าง secretory และ osmotic diarrhea**

	Secretory diarrhea	Osmotic diarrhea
Na	> 70	< 70
Cl	> 40	< 35
pH	> 6.0	< 5.5
Osmotic gap	< 50 mOsm/kg	> 135 mOsm/kg

Osmotic gap คำนวณโดย  $290 - 2 \times (\text{ผลรวมค่า Na และ K ในอุจจาระ})$

**ตารางที่ 2** สาเหตุท้องเสียเรื้อรังในทารกอายุต่ำกว่า 1 เดือน<sup>1</sup>

Secretory diarrhea

- Congenital chloride diarrhea
- Congenital sodium diarrhea
- Primary bile-salt malabsorption
- Microvillous inclusion diarrhea
- Congenital tufting enteropathy
- Autoimmune enteropathy
- Immune dysfunction, polyendocrinopathy X-linked (IPEX)
- IPEX-Like syndrome

Non secretory diarrhea

- Abetalipoproteinemia
- Glucose-galactose malabsorption
- Acrodermatitis enteropathica
- Congenital short bowel syndrome
- Neonatal lymphangiectasia
- Congenital lactase deficiency
- Food allergy
- Lysinuric protein deficiency
- Disaccharide intolerance
- Infectious enteropathy

ตารางที่ 3 สาเหตุ chronic secretory diarrhea และความผิดปกติที่พบร่วมในทารกอายุต่ำกว่า 1 ปี<sup>3</sup>

สาเหตุ	ความผิดปกติที่พบร่วม
Cong.cholride diarrhea	Metabolic alkalosis, hypokalemia, ปริมาณคลอไรด์ในอุจจาระสูง
Cong.sodium diarrhea	Metabolic acidosis, hyponatremia, ปริมาณโซเดียมในอุจจาระสูงมาก
1° bile acid malabsorption	Fat malabsorption
Microvillous inclusion disease	Villous atrophy, membrane-bound inclusion, few inflammatory cell infiltration in lamina propria
Congenital tufting enteropathy	Villous atrophy with fecal epithelial "tufts" (composed of closely packed enterocytes) dysmorphic facial features
Autoimmune enteropathy	Villous atrophy with densed activated T-cell in lamina propria
IPEX	Dermatitis, polyendocrinopathy
IPEX - Like syndrome	histologic feature of autoimmune enteropathy



**ตารางที่ 4** อาการแสดงของทารกแรกเกิดที่ติดเชื้อ CMV<sup>4</sup>

Congenital CMV infection

- Petechiae
- Jaundice
- Hepatosplenomegaly
- Thrombocytopenia
- Intracranial calcification
- Polymicrogyria
- Sensorineural hearing loss
- Jaundice
- SGA
- Microcephaly
- Seizure
- Ventriculomegaly
- Chorioretinitis
- NEC\*
- Sepsis-like\*

Perinatal / postnatal

- Fever
- Hepatosplenomegaly
- Pneumonia
- Abnormal CBC, LFT
- NEC\*
- Sepsis-like\*

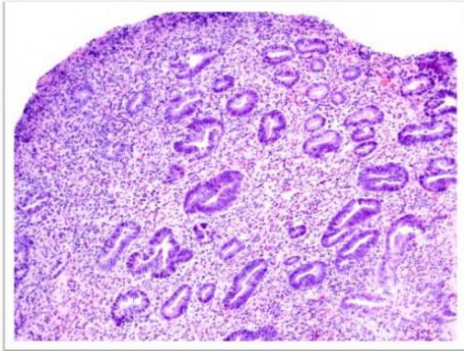
\* Preterm neonate

รูปที่ 1 ผลตรวจ colonoscopy พบเยื่อぶล้าได้บวม, erythema และ erosion

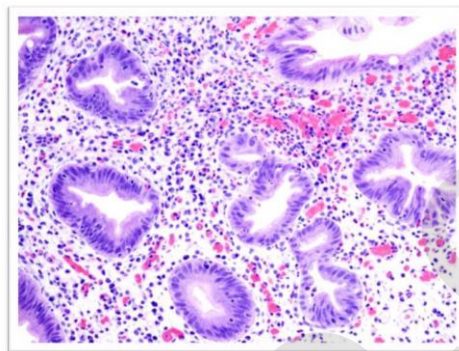


รูปที่ 2 ผลตรวจพยาธิวิทยาเยื่อบุลำไส้ duodenum (A) และ colon (B) พบ inflammatory cells หนาแน่น ใน lamina propria จำนวนมาก พบ intranuclear และ cytoplasmic inclusion body ใน endothelium ของเส้นเลือดฝอยในเยื่อบุลำไส้ (C,D) และผลการย้อม immunohistochemistry ตรวจพบเชื้อ CMV (E)

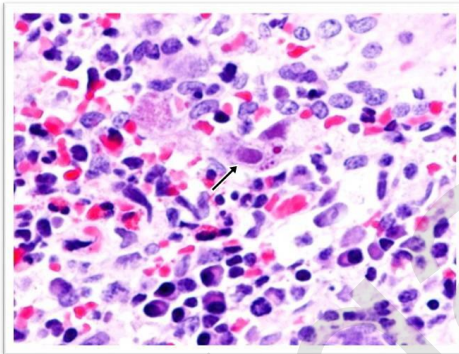
A



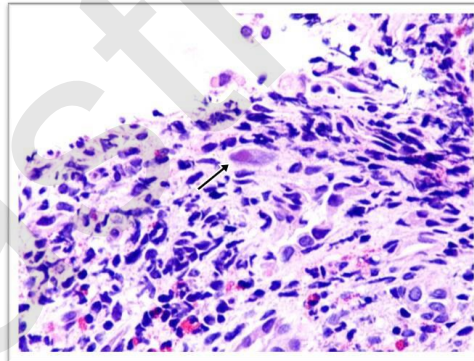
B



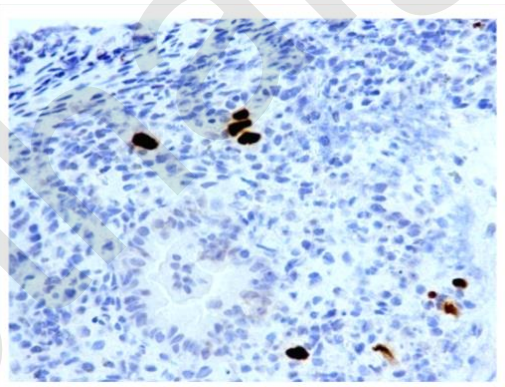
C



D



E



## เอกสารอ้างอิง

1. Pezzella V, De Martino L, Passariello A, Cosenza L, Terrin G, Canani RB. Investigation of chronic diarrhea in infancy. *Early Hum Dev* 2013; 89: 893-7
2. Gaurino A, De Marco G. Persistent diarrhea In: Kleinman RE, Goulet OJ, Sanderson IR, Sherman PM, Shneider BL, Meili-Vergani G, eds. *Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease*. Hamilton: BC Decker; 2008. P 267-74
3. Terrin G, Tomaiuolo R, Passariello A, Elce A, Amato F, Di Costanzo M, et al. Congenital diarrhea disorders: An updated diagnostic approach. *Int J Mol Sci* 2012; 13: 4168-85
4. Demmler - Harrison GJ. Acquired cytomegalovirus infection in infants, children, and adolescents. [www.uptodate.com/contents/acquired-cytomegalovirus-infection-in-infants-children-and-adolescents](http://www.uptodate.com/contents/acquired-cytomegalovirus-infection-in-infants-children-and-adolescents) (accessed 2 Feb 2016)
5. Bar-Meir M, Farrow KN, Melin-Aldana H, Chadwick EG. Cytomegalovirus enterocolitis mimicking necrotizing enterocolitis: case report and review of the literature. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2013; 2: 71-5
6. Kim CH, Bahng S, Kang KJ, Ku BH, Jo YC, Kim JY, et al. Cytomegalovirus colitis in patients without inflammatory bowel disease: a single center study. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 1295-301
7. Caliendo AM. Overview of diagnostic tests for cytomegalovirus infection. [www.uptodate.com/contents/overview-of-diagnostic-tests-for-cytomegalovirus-infection](http://www.uptodate.com/contents/overview-of-diagnostic-tests-for-cytomegalovirus-infection). (access 2 Feb 2016)
8. Demmler-Harrison GJ. Congenital cytomegalovirus infection: Clinical features and diagnosis. [www.uptodate.com/contents/congenital-cytomegalovirus-infection-clinical-features-and-diagnosis](http://www.uptodate.com/contents/congenital-cytomegalovirus-infection-clinical-features-and-diagnosis) (access 2 Feb 2016)
9. American Academy of Pediatrics. Cytomegalovirus infection. In; *Red book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, 30 th*, Kimberlin DW. (Ed), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2015.p.317
10. Demmler-Harrison GJ. Congenital cytomegalovirus infection: Management and outcome [www.uptodate.com/contents/congenital-cytomegalovirus-infection-management-and-outcome](http://www.uptodate.com/contents/congenital-cytomegalovirus-infection-management-and-outcome) (access 2 Feb 2016)