Encefalitis op basis van humaan herpesvirus 7 bij een immuuncompetente patiënt?

Sjacky Cooijmans, Tom Olde Dubbelink, Bert Mulder

Samenvatting

In dit artikel presenteren wij een casus met een mogelijke HHV-7-encefalitis. Het betreft een 23-jarige man die werd opgenomen met het klinische beeld van een infectieuze encefalitis. Bacteriële kweken en routine virale PCR bleven negatief. Bij de validatie van een nieuwe screenende PCR bleek de liquor van patiënt humaan herpesvirus 7 (HHV-7) positief. HHV-7 behoort tot het Roseolovirus-genus van de herpesvirus-subfamilie. De kliniek en behandeling van HHV-7-infecties is minder goed bekend dan die van aanverwante virussen, zoals HHV-6 en CMV. Het diagnosticeren van HHV-7-gerelateerde neurologische ziekten is uitdagend, met name omdat de interpretatie van een positieve PCR in liquor complex is. Het virus is immers ook gedetecteerd in post-mortemhersenweefsel, blijft latent aanwezig in lymfocyten en is aangetoond in liquor van patiënten zonder bijpassende kliniek.

Summary

In this article we present a case with a possible HHV-7 encephalitis. A 23-year old male was admitted to the hospital with the clinical signs of an infectious encephalitis. Bacterial cultures and routine viral diagnostic tests remained negative. During the validation of a new screening PCR, HHV-7 was tested positive. HHV-7 is part of the Roseolovirus genus of the herpesvirus subfamily. The presentation and treatment of HHV-7 infections is less well known than that of similar viruses, like HHV-6 and CMV. Diagnosing HHV-7 related neurologic disease can be challenging, because interpretation of positive PCR results in liquor is complex. This is due to detection of the virus in post-mortem brain tissue, its latency in lymphocytes and detection of the virus in liquor of patients without matching clinical features.

Casus

Een 23-jarige man met een blanco voorgeschiedenis werd in verband met braken, diarree en veranderd gedrag door de dienstdoende neuroloog gezien op de spoedeisende hulp van het Canisius Wilhelmina Ziekenhuis (CWZ). De klachten waren 10 dagen eerder ontstaan na een gezamenlijke maaltijd en langzaam progressief. Vrienden met wie patiënt de maaltijd had genuttigd hadden slechts milde gastro-intestinale klachten. De reisanamnese was negatief. De huisarts had ciprofloxacine voorgeschreven vanwege een verdenking op een bacteriële gastro-enteritis vijf dagen voor presentatie op de spoedeisende hulp. Drie dagen voor presentatie was de patiënt op de huisartsenpost geweest in verband met onvermogen tot mictie. Er bleek sprake van een retentieblaas van 1,5 liter, waarvoor eenmalige katheterisatie plaatsvond. Retrospectief was er mogelijk destijds al sprake van hallucinaties en veranderd gedrag. Twee dagen later plaatste de eigen huisarts een verblijfskatheter.

Bij lichamelijk onderzoek werd een ziekogende patiënt gezien, ABC stabiel, met een lichaamstemperatuur van 37,8°C. Bij neurologisch onderzoek was de patiënt alert, E4M6V4-5, aandacht te trekken en te behouden, georiënteerd in plaats maar niet in tijd. Patiënt voerde instructies uit, maar was matig coöperatief. Bij het testen van de oogvolgbewegingen werd een horizontale oscillerende beweging gezien van beide ogen, zowel in rust als bij volgen. Er werd sporadisch een myoklonie van de schouders en handen geobserveerd. Overig neurologisch onderzoek was niet afwijkend.

Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen,
drs. S. Cooijmans, klinisch geriater in opleiding,
drs. T.B.G. Olde Dubbelink, neuroloog in opleiding,
dr. B. Mulder, arts-microbioloog.
Correspondentie-adres: dr. B. Mulder (b.mulder@cwz.nl).

Laboratoriumonderzoek toonde een verhoogd leukocytengetal (waarde: 11,0 x 10^9/l, referentiewaarde: 4,0-10,0 x 10^9/l) en een verhoogd CRP (waarde: 38 mg/l, referentiewaarde: 0-5 mg/l), met een normale bezinking. Er werd een lumbaalpunctie verricht, met een verhoogde openingsdruk (waarde: 36 cm H_2O, referentiewaarde: 7-20 cm H_2O) bij een patiënt met een gespannen rug. De punctie toonde een verhoogd leukocytengetal (waarde: 427 x 10^6/l, referentiewaarde < 5 x 10^6/l) waarvan 83 procent lymfocyten, erythrocyten van 1000 x 10^6/l, mild verlaagd glucose (waarde: 2,6 mmol/l, referentiewaarde: 2,7-4,4 mmol/l), normaal totaaleiwit (waarde: 2,22 g/l, referentiewaarde: 0,21-0,44 g/l) en een verhoogd lactaat (waarde: 4.1, referentiewaarde: 1,2-2,2 mmol/l). Het grampreparaat toonde geen bacteriën.

Er werd gedacht aan een (meningo-)encefalitis, die gezien de lymfocytaire pleiocytose in de liquor het meest verdacht was voor een virale etiologie. Vanwege de gastro-intestinale klachten bij presentatie stonden ook *Listeria monocytogenes* en enterovirussen hoog in de differentiaaldiagnose. Er werd liquoronderzoek ingezet naar herpessimplexvirus (HSV)-1, HSV-2, varicellazostervirus (VZV), enterovirussen en parechovirus; ook werd een nasofaryngeale SARS-CoV-2 PCR afgenomen. In serum werd gekeken naar epstein-barrvirus (EBV), *Borrelia burgdorferi* en *Treponema pallidum*. Feces werd niet onderzocht, omdat patiënt tijdens opname geen diarreeklachten meer had. Een empirische behandeling met amoxicilline intraveneus (iv) 2000 mg 6x daags, ceftriaxon iv 2000 mg 2x daags, aciclovir iv 3x daags 10 mg/kg en dexamethason iv 10 mg 4x daags werd gestart.

In het grampreparaat van de liquor werden geen bacteriën gezien en ook de kweken bleven negatief. De PCR in liquor op HSV-1, HSV-2, VZV, enterovirussen en parechovirus was negatief, ook de SARS-CoV-2 PCR was negatief. EBV-serologie paste bij een doorgemaakte EBV-infectie langer dan zes weken geleden; *Treponema pallidum*- en *Borrelia burgdorferi*-serologie waren negatief. Aangezien de routinediagnostiek negatief bleef, werd gebruikgemaakt van de MeningoFinder® 2Smart (Pathofinder), die op dat moment werd gevalideerd. Daaruit bleek de PCR op humaan herpesvirus 7 (HHV-7) in liquor positief, op bloed was de PCR negatief. Daarop werd besloten dat er geen indicatie was voor antibiotische behandeling en werd ook aciclovir gestaakt.

Aanvullende diagnostiek via MRI-cerebrum toonde diffuus leptomeningeale aankleuring. Vanwege aanhoudende urineretentie en erectiestoornissen werd een MRI-myelum verricht, die een laesie op C2 aantoonde, differentiaaldiagnostisch passend bij myelitis dan wel acute gedissemineerde encefalomyelitis (ADEM).

Tijdens opname ging de patiënt klinisch achteruit, met koorts, algehele malaise, de hik en een nieuwe diplopie. Een nieuwe MRI werd verricht, die supratentorieel een marginale toename van een kleine laesie in de basale gangliën liet zien en een kleine laesie in het corpus callosum. Verder was er sprake van ongewijzigde diffuus versterkte leptomeningeale aankleuring. Differentiaaldiagnostisch werd onder andere aan ADEM gedacht, dan wel progressie van afwijkingen ten gevolge van HHV-7. Gezien ADEM in de differentiaaldiagnose stond werd gestart met methylprednisolon iv voor drie dagen, nadien oraal afgebouwd in vier tot zes weken. Ook werd in overleg met een academisch centrum gestart met foscarnet voor totaal 10 dagen. Na het starten van de therapie verbeterde de kliniek van de patiënt al na één dag.

Aanvullende diagnostiek naar een onderliggende immuunstoornis werd verricht, waarbij onder andere hiv werd uitgesloten. Ook na uitgebreide analyse via de interne geneeskunde werden geen aanwijzingen voor een immuundeficiëntie gevonden. Na een totale opnameduur van 23 dagen was patiënt voldoende hersteld voor ontslag naar huis met een poliklinisch revalidatietraject. Bij ontslag was de cognitieve functie van de patiënt verbeterd, met als voornaamste resterende klacht urineretentie.

Beschouwing

Het virus en epidemiologie

HHV-7 behoort tot het Roseolovirus-genus van de bèta-herpesviridae. Het genoom is lineair, dubbelstrengs en ongeveer 145 kb. Het virus toont gelijkenissen met het humaan herpesvirus 6 (HHV-6) en cytomegalovirus (CMV) [1]. HHV-7 is een lymfotroop virus dat zich repliceert in CD4 T-lymfocyten en kan na latente aanwezigheid in T-cellen gereactiveerd worden [2]. HHV-7 komt over de gehele wereld voor; gemiddeld is meer dan 95 procent van de volwassenen seropositief [3]. Een HHV-7-infectie doet

zich meestal voor tijdens de kinderjaren, gemiddeld heeft 65 procent de ziekte doorgemaakt op een leeftijd van 2 jaar en is meer dan 90 procent seropositief op een leeftijd van 5 jaar [4-6]. De piek van de infectie is later dan bij infectie met HHV-6, die zich meestal voordoet bij kinderen tussen 6 en 18 maanden [4,7].
HHV-7 wordt uitgescheiden via speeksel, de submandibulaire klieren zijn het voornaamste reservoir voor het virus [8,9]. Ook is HHV-7-DNA gedetecteerd in moedermelk, vaginale afscheiding en in post-mortemhersenweefsel, en het kan latent aanwezig zijn in lymfocyten [10,11]. Horizontale transmissie via speeksel lijkt echter de meest frequente manier van verspreiding te zijn.

Kliniek

Over het klinische beeld dat HHV-7 veroorzaakt is minder bekend dan over het klinische beeld van vergelijkbare virussen, zoals HHV-6. HHV-7 is geassocieerd met de zesde ziekte (exanthema subitum), hoewel HHV-6 als verwekker gebruikelijker is [12]. Daarnaast wordt er in de literatuur ook een associatie beschreven tussen HHV-7 en koortsconvulsies [13,14], en koortsende ziekte zonder huidafwijkingen [5].

Een primaire infectie met HHV-7 op latere leeftijd lijkt met meer complicaties gepaard te gaan, waarbij met name neurologische ziektebeelden zoals encefalitis, meningitis en myelitis voorkomen [15]. Casuïstiek van HHV-7-geassocieerde encefalitis is beschreven voor zowel immuungecompromitteerde als immuun-competente patiënten [16,17]. Het onderscheid tussen primo-infecties of reactivatie is hierbij lastig te maken. In casuïstieken zijn de meest beschreven symptomen bij HHV-7-gerelateerde neurologische aandoeningen hoofdpijn, koorts, geleidelijk verlies van kracht in de ledematen, desoriëntatie en verwardheid, slappe paraplegie, lokale anesthesie en/of hypo-esthesie voor pijn en lichte aanraking, urineretentie en obstipatie [18]. In een artikel van Schwartz et al. werden bij kinderen en adolescenten van ouder dan 5 jaar met HHV-7-encefalitis bij presentatie de volgende symptomen beschreven: veranderd niveau van bewustzijn gedurende 24 uur of meer (100 procent), koorts (78 procent), hoofdpijn (67 procent) en convulsies (56 procent) [15]. Bij meningitis geassocieerd met HHV-7 waren de symptomen bij presentatie: koorts (100 procent), hoofdpijn (63 procent), meningisme (50 procent) en huiduitslag (25 procent) [15].

Diagnostiek

De klinische relevantie van een positieve PCR voor HHV-7 in liquor is lastig te interpreteren, aangezien het virus is aangetoond in post-mortemhersenweefsel bij volwassen en het virus latent aanwezig blijft in lymfocyten [2,19]. In het artikel van Schwartz et al. wordt een voorstel gedaan voor diagnostiek naar HHV-7 als verwekker voor neurologische ziektebeelden, waarbij naast een PCR op liquor ook serologie wordt meegenomen in de diagnostiek [15]. Hieruit volgen de volgende criteria:

- *Bevestigde HHV-7-infectie*:
  neurologische symptomen, HHV-7-DNA gedetecteerd in liquor met PCR, primaire HHV-7-infectie serologisch bevestigd en geen alternatieve verklaring geïdentificeerd.

- *Mogelijke HHV-7-infectie*:
  neurologische symptomen, HHV-7-DNA gedetecteerd in liquor met PCR, serologische testen ontbreken of onduidelijk, en geen alternatieve verklaring.

- *HHV-7-infectie uitgesloten*:
  HHV-7-DNA gedetecteerd in liquor met PCR, maar serologische test passend bij doorgemaakte HHV-7-infectie en/of alternatieve verklaring.

Problematisch bij implementatie van deze criteria is dat er momenteel in Nederland geen serologisch onderzoek van HHV-7 wordt verricht. Ook wordt met deze criteria een HHV-7-infectie uitgesloten wanneer het serologische beeld past een doorgemaakte HHV-7-infectie, terwijl dit bij volwassenen vaak het geval zal zijn. Een reactivatie wordt hiermee niet uitgesloten. Aangezien we in Nederland nog geen gebruik kunnen maken van serologie voor HHV-7, zou een confirmatie-PCR (in een ander centrum) van toegevoegde waarde zijn.
Ook zou een tweede liquorpunctie op een volgend tijdstip kunnen worden overwogen om de waarschijnlijkheid van de diagnose te versterken [17]. Aanvullende bloed- en liquorchemie bij HHV-7-encefalitis is vaak niet onderscheidend [20]. In het artikel van Schartz et al. werd bij de HHV-7-patiënten in liquor een milde pleiocytose gezien met voornamelijk

lymfocyten (60-100 procent) [15]. Wat betreft aanvullend radiologisch onderzoek kunnen op CT en MRI onder andere afwijkingen worden gezien in de cortex, cerebellum en hippocampi [21,22]. In het onderzoek van Schwartz et al. werden echter in de meerderheid van de gevallen geen afwijkingen gezien op beeldvorming [15].

De in de huidige casus toegepaste MeningoFinder® 2Smart is een multiplex-PCR die gebruikmaakt van smeltcurve-analyses voor detectie van pathogenen. Bij de Meningofinder® volgt na een reverse-transcriptasestap een amplificatiestap die gebruikmaakt van één universeel PCR-primerpaar [23]. Eén primer van dit primerpaar wordt gelabeld met 6-carboxyfluoresceïne (FAM). Gelijktijdig wordt een kunstmatige sequentie ingebracht in het reactieproduct. De detectie van het FAM-gelabelde PCR-product wordt gedaan met een smeltcurve-analyse. Detectieprobes, passend op de kunstmatige sequenties, zijn gelabeld met verschillende fluorochromen en variëren in smelttemperatuur. Deze probes maken het daarmee mogelijk om reactieproducten te detecteren en corresponderende pathogenen te achterhalen. Aan het begin van de procedure wordt een interne controle toegevoegd.
De Meningofinder® heeft de volgende 22 targets: *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Neisseria meningitides*, *Borrelia burgdorferi* sensu lato/ *Borrelia miyamotoi*, *Escherichia coli* K1, *Cryptococcus gattii* sensu lato, *Cryptococcus neoformans* sensu lato, HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, CMV, HHV-6, HHV-7, HHV-8, humaan enterovirus, parechovirus, bofvirus en mazelenvirus.
Ten tijde van de casus was voor de Meningofinder® een PCR-panel in de validatiefase; inmiddels is de validatie naar tevredenheid afgerond en is in het CWZ gekozen voor een minder uitgebreid neurotroop moleculair panel. Bij het inzetten van het panel in de huidige casus werd HHV-7 gedetecteerd in liquor. Relevant voor de interpretatie is dat de Meningofinder® geen kwantificering van de hoeveelheid virus-DNA geeft. Daarnaast bestaat er bij multiplex-PCR een risico op kruisreacties en vorming van primer-dimers [24]. In een onderzoek uit 2009 waarin de Meningofinder® met zes targets werd getest, werden echter geen kruisreacties gedetecteerd [25].

HHV-7 in hersenweefsel

In een studie van Chan et al. werd post mortem onderzocht wat de prevalentie is van HHV-7 in de hersenen [19]. Uit hersenweefselbiopten werd DNA verkregen via de QIAamp Tissue Kit (QIAGEN, Duitsland). Detectie van HHV-7 DNA vond plaats met nested-PCR. De geamplificeerde producten ondergingen elektroforese en DNA werd gevisualiseerd met een ethidiumbromidekleuring. Bij een positief monster werd een tweede PCR uitgevoerd. Wanneer in deze studie per hersenbiopt werd gekeken naar het aantal positieven voor HHV-7 was 5 procent (15/300) van de hersenbiopten positief. Als er per patiënt werd gekeken, was 36,7 procent (11/30) van de patiënten HHV-7-positief [19]. Bij een eerdere studie met dezelfde onderzoeksgroep werd een prevalentie van 3,5 procent gevonden (3/84 patiënten) [26]. Hierbij werd dezelfde PCR-techniek gebruikt; verschillend was onder andere dat alleen biopten van de fontaalkwab werden genomen. In een artikel van Kempf et al. werd geen HHV-7 gedetecteerd in hersenweefsel; hierbij was echter sprake van slechts een klein aantal participanten [27]. Het hersenweefsel werd geanalyseerd met nested-PCR en immuunhistochemie.
Retrospectief is met dezelfde experimentele techniek (Meningofinder®) als toegepast bij de patiënt, in spijtliquoren van het CWZ Nijmegen gekeken naar het percentage HHV-7 positieven. Hierbij werd 3 procent (2/61) van de liquoren positief bevonden voor HHV-7; bij aanvullend dossieronderzoek bleek geen sprake van bijpassende kliniek. De positieve monsters zijn niet bevestigd met een tweede PCR in een extern laboratorium.

Behandeling

Een infectie met HHV-7 is in principe zelflimiterend en behoeft daarom meestal geen behandeling. Voor neurologische ziektebeelden geassocieerd met HHV-7 is dit echter nog niet opgehelderd, er is nog geen standaardbehandeling gedefinieerd. In casuïstieken worden verschillende behandelingen beschreven, waarbij onder andere een goede respons na toediening van intraveneuze immunoglobulinen in combinatie met corticosteroïden wordt gezien [16,28]. Ook wordt antivirale behandeling met ganciclovir, foscarnet en cidofovir beschreven. Foscarnet wordt als de eerstekeuzetherapie gezien voor meer ernstige casussen [17,18]. Gebruik van aciclovir en andere

thymidinekinase-afhankelijke medicatie wordt niet aangeraden, vanwege marginale effectiviteit tegen HHV-7 [29]. De snelle respons bij onze patiënt na toediening van foscarnet vormt echter geen argument voor de diagnose HHV-7-encefalitis.

Discussie

Het blijft een uitdaging om de diagnose HHV-7-encefalitis met zekerheid te stellen, zoals de huidige casus illustreert. Dit heeft verschillende redenen. Zo werd HHV-7 gevonden in 3 procent van de spijtliquoren in het CWZ tijdens de validatie van de Meningofinder® zonder bijpassende kliniek. Daarnaast kan HHV-7 latent aanwezig blijven in lymfocyten en is het aangetoond in post-mortem hersenweefsel van patiënten zonder bijpassende kliniek [2,19]. Ook draagt de toegepaste PCR-techniek bij aan de complexiteit, met name doordat geen Ct-waarden worden verkregen en de hoeveelheid virus-DNA niet gekwantificeerd kan worden. Verder geeft een multiplex-PCR een hoger risico op kruisreacties en vorming van primer-dimers. In een eerdere studie over de Meningofinder® met zes targets werden echter geen aanwijzingen voor kruisreacties gevonden [25].

Hoewel nooit alle alternatieve verklaringen kunnen worden uitgesloten en de diagnose HHV-7-encefalitis op basis van één PCR-onderzoek altijd met enige onzekerheid moet worden geïnterpreteerd, zou de huidige casus wel in de beschrijvingen kunnen passen van HHV-7-casuïstiek in de literatuur [15,21]. Aanvullend onderzoek naar zeldzame verwekkers van encefalitis, zoals tick-borne encefalitis of westnijlvirus, is echter niet uitgevoerd. Deze verwekkers zijn daarom niet uitgesloten. Mede gezien de negatieve reisanamnese van patiënt werd hier geen aanvullend onderzoek naar verricht.

Met aanvullende HHV-7-diagnostiek had de diagnose HHV-7-encefalitis waarschijnlijker gemaakt kunnen worden. Ten eerste met serologie, maar dit is momenteel niet voorhanden in Nederland. Ten tweede met een confirmatie-PCR op de liquor in een extern laboratorium, hiervoor was echter onvoldoende materiaal. Tot slot had een herhaalde lumbaalpunctie met aanhoudende versterkte amplificatie van HHV-7 de diagnose kunnen ondersteunen [17].

Indien ervan uitgegaan wordt dat het in de huidige casus een HHV7-encefalitis betreft, bestaat de vraag of het om een primo-infectie of een reactivatie gaat. Dit kan met de huidige diagnostiek niet worden aangetoond. Aangezien er geen aanwijzingen waren voor immuunstoornissen en de patiënt nog relatief jong was, is de kans dat dit een primo-infectie betreft relatief groot. Bij kinderen verloopt een primo-HHV7-infectie vaak als de zesde ziekte, juist bij adolescenten en ouderen wordt in de literatuur een beloop beschreven dat meer passend is bij de huidige casus [15,21].

Conclusie

Concluderend kan worden gesteld dat aan HHV-7 gedacht moet worden als potentiële verwekker van een onverklaard encefalitisbeeld, ook bij immuun-competente volwassenen. Dit artikel benadrukt het belang van moleculaire diagnostiek in het geheel van de diagnostiek van meningitis en encefalitis, waardoor sneller een beeld verkregen kan worden van de mogelijke verwekker. Anderzijds onderstreept het artikel ook de complexiteit van interpretatie van moleculaire diagnostiek. De diagnostiek naar HHV-7 bij neurologische ziektebeelden is tot op heden niet sluitend. Om een dergelijke diagnose in de toekomst met meer zekerheid te kunnen stellen zal de diagnostiek in Nederland grondig tegen het licht gehouden moeten worden door gespecialiseerde virologen voor de serologie en moleculair-biologen voor de vergelijking van de voor- en tegenargumenten van het gebruik van gesloten-circuitsystemen zoals de Meningofinder®.

Dankbetuiging

Michelle ten Brinck, arts-assistent neurologie, voor haar klinische bijdrage; Femke Wolters, aios medische microbiologie en Annelies Post, internist in opleiding voor tekstuele opmerkingen; Nicole van Bergeijk voor onderzoek Meningofinder®.

Referenties

1. Klussmann JP, Krueger E, Sloots T, et al. Ultrastructural study of human herpesvirus-7 replication in tissue culture. Virchows Arch. 1997;430:417-26.
2. Katsafanas GC, Schirmer EC, Wyatt LS, et al. In vitro activation of human herpesviruses 6 and 7 from latency. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996;93:9788-92.
3. Wyatt LS, Rodriguez WJ, Balachandran N, et al. Human herpesvirus 7: antigenic properties and prevalence in children and adults. J Virol. 1991;65:6260-5.
4. Huang LM, Lee CY, Liu MY, et al. Primary infections of human herpesvirus-7 and herpesvirus-6: a comparative, longitudinal study up to 6 years of age. Acta Paediatr. 1997;86:604-8.

5. Ward KN. The natural history and laboratory diagnosis of human herpesviruses-6 and -7 infections in the immunocompetent. J Clin Virol. 2005;32:183-93.

6. Clark DA, Freeland ML, Mackie LK, et al. Prevalence of antibody to human herpesvirus 7 by age. J Infect Dis. 1993;168:251-2.

7. Slok E. (2018), Zesde ziekte richtlijn. https://lci.rivm.nl/richtlijnen/zesde-ziekte (accessed 5-7-2020).

8. Ihira M, Yoshikawa T, Ohashi M, et al. Variation of human herpesvirus 7 shedding in saliva. J Infect Dis. 2003;188:1352-4.

9. Sada E, Yasukawa M, Ito C, et al. Detection of human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 in the submandibular gland, parotid gland, and lip salivary gland by PCR. J Clin Microbiol. 1996;34:2320-1.

10. Fujisaki H, Tanaka-Taya K, Tanabe H, et al. Detection of human herpesvirus 7 (HHV-7) DNA in breast milk by polymerase chain reaction and prevalence of HHV-7 antibody in breast-fed and bottle-fed children. J Med Virol. 1998;56:275-9.

11. Caserta MT, Hall CB, Schnabel K, et al. Human herpesvirus (HHV)-6 and HHV-7 infections in pregnant women. J Infect Dis. 2007;196:1296-303.

12. Ramsay M, Reacher M, O'Flynn C, et al. Causes of morbilliform rash in a highly immunised English population. Arch Dis Child. 2002;87:202-6.

13. Caserta MT, Hall CB, Schnabel K, et al. Primary human herpesvirus 7 infection: a comparison of human herpesvirus 7 and human herpesvirus 6 infections in children. J Pediatr. 1998;133:386-9.

14. Clark DA, Kidd IM, Collingham KE, et al. Diagnosis of primary human herpesvirus 6 and 7 infections in febrile infants by polymerase chain reaction. Arch Dis Child. 1997;77:42-5.

15. Schwartz KL, Richardson SE, Ward KN, et al. Delayed primary HHV-7 infection and neurologic disease. Pediatrics. 2014;133:e1541-7.

16. Parra M, Alcala A, Amoros C, et al. Encephalitis associated with human herpesvirus-7 infection in an immunocompetent adult. Virol J. 2017;14:97.

17. Corral Í, Sainz de la Maza S, Rodríguez M, et al. Molecular detection of human herpesvirus 7 DNA in cerebrospinal fluid from adult patients with neurological disorders. J Neurovirol. 2018;24:333-8.

18. Riva N, Franconi I, Meschiari M, et al. Acute human herpes virus 7 (HHV-7) encephalitis in an immunocompetent adult patient: a case report and review of literature. Infection. 2017;45:385-8.

19. Chan PK, Ng HK, Cheung JL, et al. Prevalence and distribution of human herpesvirus 7 in normal brain. J Med Virol. 2000;62:345-8.

20. Flamand L, Lautenschlager I, Kruger G, et al. (2014) Human Herpesviruses HHV-6A, HHV-6B and HHV-7: Diagnosis and Clinical Management (Third edition). Amsterdam, the Netherlands: Elsevier.

21. Ward KN, Kalima P, MacLeod KM, et al. Neuroinvasion during delayed primary HHV-7 infection in an immunocompetent adult with encephalitis and flaccid paralysis. J Med Virol. 2002;67:538-41.

22. Pohl-Koppe A, Blay M, Jäger G, et al. Human herpes virus type 7 DNA in the cerebrospinal fluid of children with central nervous system diseases. Eur J Pediatr. 2001;160:351-8.

23. Pathofinder (n.d.). Single tube Multiplex Amplification in Real Time. https://www.pathofinder.com/technology/smartfinder (accessed 11-7-2021)

24. Markoulatos P, Siafakas N, Moncany M. Multiplex polymerase chain reaction: a practical approach. J Clin Lab Anal. 2002;16:47-51.

25. Wolffs PF, Vink C, Keijdener J, et al. Evaluation of MeningoFinder, a novel multiplex ligation-dependent probe amplification assay for simultaneous detection of six virus species causing central nervous system infections. J Clin Microbiol. 2009;47:2620-2.

26. Chan PK, Ng HK, Hui M, et al. Presence of human herpesviruses 6, 7, and 8 DNA sequences in normal brain tissue. J Med Virol. 1999;59:491-5.

27. Kempf W, Adams V, Mirandola P, et al. Persistence of human herpesvirus 7 in normal tissues detected by expression of a structural antigen. J Infect Dis. 1998;178:841-5.

28. Aburakawa Y, Katayama T, Saito T, et al. Limbic Encephalitis Associated with Human Herpesvirus-7 (HHV-7) in an Immunocompetent Adult: The First Reported Case in Japan. Intern Med. 2017;56:1919-23.

29. Yoshikawa T. Human herpesvirus-6 and -7 infections in transplantation. Pediatr Transplant. 2003;7:11-7.