

## **Human transmissible spongiform encephalopathies**

This article presents the conclusions and recommendations of the WHO Consultation on the global surveillance, diagnosis and therapy of human transmissible spongiform encephalopathies which was held in February 1998 in Geneva.

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is a rare and fatal human neurodegenerative condition characterized in most cases by a rapidly progressive dementia, myoclonus and a periodic electroencephalogram (EEG). It is classified as a transmissible spongiform encephalopathy (TSE) because it causes characteristic spongy degeneration of the brain and can be transmitted to laboratory animals. TSEs also affect a range of animal species including sheep, goats, cows, deer, mink and cats in non-experimental conditions. CJD is by far the most common human TSE. It occurs sporadically in about 85% of cases, and is inherited in 10%-15% of cases; the remaining cases are iatrogenic. The other human prion diseases are Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (GSS) and fatal familial insomnia (FFI), both extremely rare hereditary disorders, and kuru, a disease seen in Papua New Guinea and acquired via ritualistic cannibalism. CJD occurs worldwide, but as systematic surveillance has only been undertaken in very few countries, its incidence in much of the world is currently unknown.

Bovine spongiform encephalopathy (BSE), a TSE affecting cattle, was first reported in the United Kingdom in 1986, and over 170 000 cases have been reported since then in that country alone. Relatively small numbers of cases have also been reported in native-born cattle in Belgium, France, Ireland, Luxembourg, the Netherlands, Portugal and Switzerland. Cases have also been reported in Canada, Denmark, the Falkland Islands, Germany, Italy and Oman, but solely in animals imported from the United Kingdom.

## **Encéphalopathies spongiformes transmissibles humaines**

Le présent article donne les conclusions et les recommandations de la Consultation OMS sur la surveillance mondiale, le diagnostic et le traitement des encéphalopathies spongiformes transmissibles humaines qui s'est tenue en février 1998 à Genève.

La maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) est une affection neurodégénérative humaine rare et fatale, caractérisée dans la plupart des cas par une démence rapidement évolutive, des myoclonies et un électroencéphalogramme (EEG) à tracé périodique. Elle est rangée parmi les encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) en raison de la dégénérescence caractéristique de l'encéphale qui prend un aspect spongieux, et de la transmission possible aux animaux de laboratoire. Les EST touchent également diverses espèces animales dans des conditions non expérimentales parmi lesquelles le mouton, la chèvre, la vache, le cerf, le vison et le chat. La MCJ est de loin la plus fréquente des EST humaines. C'est une affection sporadique pour environ 85% des cas, à transmission héréditaire pour 10%-15% des cas, et d'origine iatrogène pour les cas restants. Les autres maladies humaines à prion sont le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) et l'insomnie fatale familiale (IFF), deux affections héréditaires extrêmement rares, et le kuru, une maladie observée en Papouasie-Nouvelle-Guinée et transmise par le cannibalisme rituel. La MCJ a une répartition mondiale, mais la surveillance systématique n'étant pratiquée que dans un très petit nombre de pays, son incidence est actuellement presque partout inconnue.

L'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB), une EST qui touche les bovins, a été signalée la première fois au Royaume-Uni en 1986; plus de 170 000 cas ont été rapportés depuis dans ce seul pays. On a aussi observé un nombre relativement faible de cas chez des bovins nés en Belgique, en France, en Irlande, au Luxembourg, aux Pays-Bas, au Portugal et en Suisse. Des cas ont également été rapportés en Allemagne, au Canada, au Danemark, aux Îles Falkland, en Italie et à Oman, mais uniquement chez des animaux importés du Royaume-Uni.

In March 1996, the occurrence in the United Kingdom of 10 cases of an apparently new clinicopathological variant of CJD (nvCJD) was announced. The temporal and geographical association with the BSE epidemic raised the possibility of a causal link. Evidence supporting this hypothesis has subsequently accumulated: (1) neuropathological features similar to those of nvCJD are seen in macaque monkeys inoculated intracerebrally with brain material from confirmed cases of BSE; (2) transgenic mice (mice carrying only a human prion protein gene) have now been shown to be susceptible to BSE; and (3) the biological strain of the nvCJD agent (as defined by transmission characteristics of inbred strains of mice) and molecular "strain" (as defined by the prion protein (PrP) glycosylation pattern) closely resemble the pattern in several animals which were naturally or experimentally infected with the BSE agent, but differ from those identified in sporadic CJD.

As the size of the human population exposed and susceptible to the BSE agent in the United Kingdom is not known, and there are uncertainties relating to the potential length and distribution of the incubation period, accurate prediction of the future number of nvCJD cases is not possible. Populations in other countries may also have been exposed to the infective agent as a result of importation of live cattle and/or cattle products or byproducts from BSE-affected countries. Thus, the possibility of a significant and perhaps geographically diverse nvCJD epidemic occurring over the next 2 decades cannot be dismissed at present.

At the time of the Consultation, a total of 24 cases of nvCJD had been reported to WHO, 23 in the United Kingdom and a single case in France. Strong evidence indicates that nvCJD is linked with BSE and that the possibility of many more nvCJD cases occurring in the future cannot be dismissed. Furthermore, and adding to the seriousness of the situation, no treatment is known to prevent the occurrence of CJD or halt disease progression. While there was concern at the possibility of a significant epidemic of nvCJD over the next 10-15 years, there was no lack of ideas for potential therapeutic interventions which had to be seriously evaluated. By considering them at the Consultation, WHO intended to stimulate the relevant bodies to further support research aimed at the early identification of an effective therapy. The conclusions and recommendations of the Consultation were as follows.

#### CJD clinical diagnosis: criteria for probable sporadic CJD

The clinical diagnosis of CJD is currently based upon the combination of progressive dementia, myoclonus and multifocal neurological dysfunction, associated with a characteristic periodic EEG. However nvCJD, most growth hormone-related iatrogenic cases and up to 40% of sporadic cases do not have the characteristic EEG appearance. This hampers clinical diagnosis, and hence surveillance, and illustrates the need for additional diagnostic tests. Advances in CJD diagnostics have occurred in the past 2 years, in particular the assay for 14-3-3 protein in CSF, which appears to have a high sensitivity and specificity for sporadic CJD diagnosis. The following criteria for probable sporadic CJD were proposed.

En mars 1996, on annonçait la survenue au Royaume-Uni de 10 cas d'une variante clinicopathologique apparemment nouvelle de MCJ (nvMCJ). L'association géographique et temporelle avec l'épidémie d'ESB a fait évoquer la possibilité d'un lien causal. Les arguments en faveur de cette hypothèse se sont par la suite accumulés: 1) on observe un tableau neuropathologique comparable à celui de la nvMCJ chez le macaque inoculé par voie intracérébrale avec des broyats cérébraux provenant de cas confirmés d'ESB; 2) on sait maintenant que la souris transgénique (souris porteuse seulement d'un gène humain de la protéine prion) est sensible à l'ESB; 3) les caractéristiques de la souche biologique de l'agent de la nvMCJ (définie par une épreuve de transmission chez des souris de lignée pure) et de la souche «moléculaire» (définie par le type de glycosylation de la protéine prion [PrP]) sont très proches de celles qu'on observe chez divers animaux infectés naturellement ou expérimentalement par l'agent de l'ESB, mais différent de celles qu'on observe au cours de la MCJ sporadique.

Ignorant la taille de la population humaine exposée et sensible à l'agent de l'ESB au Royaume-Uni, ainsi que la durée et la distribution possibles de la période d'incubation, il est impossible de prévoir exactement le nombre futur de cas de nvMCJ. Les populations d'autres pays risquent également d'avoir été exposées à l'agent infectieux par suite de l'importation de bovins vivants et/ou de produits ou de produits dérivés bovins provenant de pays touchés par l'ESB. Par conséquent, l'éventualité d'une épidémie de nvMCJ importante et peut-être variable au plan géographique dans les 20 prochaines années ne peut pas être écartée à l'heure actuelle.

A la date de la Consultation, 24 cas au total de nvMCJ avaient été notifiés à l'OMS, 23 au Royaume-Uni et un seul cas en France. Des arguments solides donnent à penser que la nvMCJ est liée à l'ESB et que l'on ne peut rejeter le risque de survenue ultérieure d'un nombre bien plus grand de cas de nvMCJ. Ce qui rend la situation encore plus grave est qu'aucun traitement empêchant la survenue de la MCJ ou limitant la progression de la maladie n'est connu. Si l'on s'est inquiété de l'éventualité d'une épidémie importante de nvMCJ dans les 10-15 prochaines années, on ne semblait toutefois pas à court d'idées, qui devaient être sérieusement évaluées, en matière d'interventions thérapeutiques potentielles. En les examinant lors de la Consultation, l'OMS cherchait à inciter les organismes concernés à soutenir davantage la recherche visant à identifier, le plus vite possible, un traitement efficace. Les conclusions et les recommandations de la Consultation sont exposées ci-dessous.

#### Diagnostic clinique de la MCJ: critères de définition du cas probable de MCJ sporadique

Le diagnostic clinique de MCJ repose actuellement sur l'association d'une démence évolutive, de myoclonies et d'un dysfonctionnement neurologique multifocal avec un EEG à tracé périodique caractéristique. Toutefois, l'EEG caractéristique n'est pas observé au cours de la nvMCJ, chez la plupart des cas iatrogènes liés au traitement par l'hormone de croissance et chez jusqu'à 40% des cas sporadiques. Le diagnostic clinique, et par conséquent la surveillance, sont compromis, mettant ainsi en évidence la nécessité d'autres tests diagnostiques. Le diagnostic de la MCJ a beaucoup progressé ces 2 dernières années, avec en particulier un test de recherche de la protéine 14-3-3 dans le liquide céphalorachidien (LCR) qui semble avoir une sensibilité et une spécificité élevées pour le diagnostic de la MCJ sporadique. Les critères ci-dessous ont été proposés pour la définition du cas probable de MCJ sporadique:

Progressive dementia;

and

At least 2 out of the following 4 clinical features:

- Myoclonus
  - Visual or cerebellar disturbance
  - Pyramidal/extrapyramidal dysfunction
  - Akinetic mutism;
- and
- A typical EEG during an illness of any duration and/or
- A positive 14-3-3 CSF assay and a clinical duration to death < 2 years;
- Routine investigations should not suggest an alternative diagnosis.

Results from a recent study suggest that the detection of high signal from the basal ganglia on T2 and proton-density-weighted MRI supports the diagnosis of sporadic CJD. These abnormalities can be particularly prominent if a fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) sequence or diffusion-weighted images are obtained. The Consultation recommended that further research be conducted into the use of MRI in human TSE.

### EEG interpretation

No widely agreed and validated definition of a diagnostic EEG tracing is available, leading to potential inconsistencies in case ascertainment between centres. To enhance CJD surveillance, a workable definition of a diagnostic EEG is required. It was proposed that the following criteria devised by Steinhoff & Knight be adopted now and results be further evaluated:

- strictly periodic activity
  - variations in intercomplex intervals are no higher than 500 ms
  - periodic activity is continuous for at least one 10-second period;
- bi- or triphasic morphology of periodic complexes;
- duration of majority of complexes 100-600 ms;
- periodic complexes may be generalized or lateralized but not regional or asynchronous.

### New variant CJD: definition of a suspect case

New variant CJD cannot be diagnosed with certainty on clinical criteria alone at present. However, on the basis of the 23 neuropathologically confirmed cases, the diagnosis of nvCJD should be considered as a possibility in a patient with a progressive neuropsychiatric disorder with at least 5 out of the 6 clinical features given in *Box 1*. The suspicion of nvCJD is strengthened by the criteria given in *Box 2*. A patient with a progressive neuropsychiatric disorder and 5 out of the 6 clinical features in *Box 1* and all of the criteria in *Box 2* should be considered as a suspect case of nvCJD for surveillance purposes.

### Pathological diagnosis

The Consultation discouraged the use of cerebral biopsy in living patients *except to make an alternative diagnosis of a treatable disease*. It concurred with the previous WHO recommendation that instruments used for neurosurgery on patients with CJD should be destroyed. If reuse is unavoidable, instruments must be immersed in 1N NaOH or fresh undiluted hypochlorite for at least 1 hour, cleaned, and then autoclaved at 134 °C for 1 hour.

Démence évolutive;

et

Au moins 2 des 4 manifestations cliniques suivantes:

- Myoclonies
  - Altérations visuelle ou cérébelleuse
  - Dysfonctionnements pyramidaux/extrapyramidaux
  - Mutisme akinétique
- et
- EEG typique au cours d'une maladie, quelle que soit sa durée, et/ou
- test de recherche de la protéine 14-3-3 dans le LCR positif, et durée des symptômes cliniques précédant la mort <2 ans;
- Les investigations de routine ne doivent pas faire évoquer un autre diagnostic.

Les résultats d'une étude récente donnent à penser que l'observation d'un hypersignal des noyaux gris centraux sur des images IRM pondérées en T2 et des images pondérées en densité de protons coïncident avec le diagnostic de MCJ sporadique. Ces anomalies sont particulièrement évidentes avec une séquence FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*) ou des images pondérées en diffusion. La consultation recommande de poursuivre les recherches sur l'utilisation de l'IRM appliquée aux EST humaines.

### Interprétation de l'EEG

Il n'existe pas d'EEG diagnostique ayant une définition validée et largement acceptée, d'où des écarts possibles dans la confirmation des cas en fonction des centres. Pour renforcer la surveillance de la MCJ, une définition opérationnelle de l'EEG diagnostique est nécessaire. Il a été proposé d'adopter maintenant les critères suivants mis au point par Steinhoff & Knight et d'évaluer ensuite les résultats:

- l'activité est strictement périodique
  - les variations des intervalles intercomplexes ne sont pas supérieures à 500 ms
  - l'activité périodique est continue pendant au moins une période de 10 secondes;
- les complexes périodiques sont bi ou triphasés;
- la durée de la plupart des complexes est de 100-600 ms;
- les complexes périodiques peuvent être généralisés ou latéralisés, mais ni localisés à une région ni asynchrones.

### Nouvelle variante de MCJ: définition du cas présumé

A l'heure actuelle, la nouvelle variante de MCJ ne peut pas être diagnostiquée avec certitude d'après les seuls critères cliniques. Toutefois, compte tenu de ce que l'on sait des 23 cas confirmés neuropathologiquement, le diagnostic de nvMCJ pourra être considéré comme possible chez un patient atteint de troubles neuropsychiatriques évolutifs associant au moins 5 des 6 manifestations cliniques indiquées à l'*Encadré 1*. La présomption de nvMCJ est renforcée par les critères indiqués à l'*Encadré 2*. Aux fins de surveillance, un patient atteint de troubles neuropsychiatriques évolutifs, et présentant 5 des 6 manifestations cliniques de l'*Encadré 1* et remplissant tous les critères de l'*Encadré 2* sera considéré comme un cas présumé de nvMCJ.

### Diagnostic anatomopathologique

La Consultation déconseille l'utilisation de la biopsie cérébrale chez le patient vivant, *sauf pour porter le diagnostic d'une autre maladie traitable*. Elle a approuvé la recommandation déjà formulée par l'OMS, à savoir que les instruments utilisés pour la neurochirurgie sur les patients atteints de MCJ doivent être détruits. Si la réutilisation est inévitable, les instruments doivent être plongés 1 heure au moins dans une solution de NaOH 1N ou dans une solution d'hypochlorite fraîchement préparée et non diluée, puis nettoyés et autoclavés 1 heure à 134 °C.

A definite diagnosis of CJD, including nvCJD, is established only by neuropathological examination. The Consultation recommended that autopsy be strongly encouraged in any suspect case of CJD. Where autopsy is not possible or permitted, postmortem biopsy of the brain should be sought.

Experience to date of the use of palatine tonsillar biopsy in CJD diagnosis is limited. Because the abnormal isoform of PrP has been detected in tonsillar tissue from patients with nvCJD but not patients with sporadic CJD, analysis of tonsillar tissue may provide potential diagnostic information in nvCJD, but requires further postmortem evaluation.

#### Box 1 Clinical features for definition of a suspect case of nvCJD

- Early psychiatric symptoms
- Early persistent paraesthesia/dysaesthesia
- Ataxia
- Chorea/dystonia or myoclonus
- Dementia
- Akinetic mutism

#### Genetic analysis

Screening cases of CJD for the mutations associated with the hereditary forms of disease raises ethical and logistic concerns. Written consent for genetic testing is considered mandatory in many countries but may be culturally unacceptable in others. The Consultation recommended that genetic counselling of patients and/or their families should be performed prior to any PrP gene analysis and that ideally written consent, or at least documented oral consent, should be obtained. The genetic counsellor should be provided with information on the genetics of the human TSE to be used when seeking consent. Because of the low PrP gene mutation detection rate in sporadic CJD, it is recommended that at present only those patients with a family history of a TSE be considered for PrP gene analysis as part of WHO's surveillance activities. Analysis could be performed at one of the proposed WHO collaborating centres (see below).

All suspect cases of nvCJD should undergo PrP gene analysis (if consent is obtained) to exclude a mutation and, for research purposes, to identify codon 129 status.

#### Geographical attribution of cases and proposed network of WHO collaborating centres

When a diagnosis of CJD is made, the initial geographical attribution should be the country of residence at the onset of clinical disease. Final attribution should be decided on a case-by-case basis.

As part of WHO's activities to promote the global surveillance of human TSE, the Consultation recommended that collaborating centres be established to aid in diagnosis and training.

#### Communication of information

The communication of any important new information to the public benefits from planning. This is particularly the case when the information is complex and has the potential to cause great concern. The Consultation recommended that each national authority plan a strategy for disseminating information that may result from CJD surveillance.

Le diagnostic de certitude de la MCJ, y compris de la nvMCJ, ne peut être porté que sur l'examen neuropathologique. La Consultation recommande vivement l'autopsie de tous les cas présumés de MCJ. Lorsque l'autopsie n'est pas possible ou pas autorisée, on essaiera de pratiquer une biopsie cérébrale post-mortem.

L'expérience acquise en matière de biopsie d'amygdales palatines pour le diagnostic de la MCJ reste jusqu'à ce jour limitée. L'isoforme anormale de la PrP ayant été décelée dans le tissu amygdalien de patients atteints de nvMCJ mais pas chez ceux atteints de MCJ sporadique, l'examen histopathologique des amygdales pourrait avoir un intérêt diagnostique pour la nvMCJ, mais demande à être davantage évalué post-mortem.

#### Encadré 1 Manifestations cliniques utilisées pour la définition du cas présumé de nvMCJ

- Symptômes psychiatriques précoces
- Paresthésies/dysesthésies persistantes précoces
- Ataxie
- Chorée/dystonie ou myoclonies
- Démence
- Mutisme akinétique

#### Analyse génétique

La recherche des mutations associées aux formes héréditaires de la maladie chez les cas de MCJ soulève des problèmes éthiques et logistiques. Le consentement écrit au dépistage génétique est considéré comme obligatoire dans nombre de pays mais peut être culturellement inacceptable dans d'autres. La Consultation recommande le conseil génétique des patients et/ou de leur famille avant toute analyse du gène PrP, et le recueil du consentement, écrit pour le mieux, ou pour le moins oral et documenté. Le conseiller devra disposer de l'information nécessaire sur la génétique des EST humaines; elle lui servira lors du conseil pour recueillir le consentement éclairé du patient. La fréquence de détection de la mutation du gène PrP étant faible parmi les cas de MCJ sporadique, il est recommandé pour l'instant de n'envisager dans le cadre des activités de surveillance de l'OMS l'analyse du gène PrP que chez les patients ayant des antécédents familiaux d'EST. L'analyse pourrait être pratiquée dans l'un des centres collaborateurs OMS proposés (voir ci-dessous).

Tous les cas présumés de nvMCJ seront soumis à l'analyse du gène PrP (si le consentement est obtenu), d'une part pour exclure une mutation, et d'autre part aux fins de la recherche pour déterminer les caractéristiques du codon 129.

#### Imputation géographique des cas et réseau de centres collaborateurs OMS proposé

Quand un diagnostic de MCJ est porté, on considérera que la localisation géographique initiale du cas est le pays de résidence où ont débuté les symptômes cliniques. L'imputation géographique définitive sera décidée au cas par cas.

Dans le cadre des activités de l'OMS en faveur de la surveillance mondiale des EST humaines, la Consultation a recommandé de créer des centres collaborateurs qui auront un rôle d'aide au diagnostic et à la formation.

#### Communication d'informations

Il est bon de planifier la communication au public des informations nouvelles et importantes. C'est notamment le cas lorsque les données sont complexes et risquent de susciter de fortes préoccupations. La Consultation a recommandé que chaque autorité nationale définisse une stratégie de diffusion des informations que pourrait générer la surveillance de la MCJ.

## Therapy

The Consultation concluded that at present there is no available therapy known to alter the underlying disease process for any human TSE. Animal and *in vitro* studies have demonstrated that a number of therapeutic compounds have the potential for interfering with the underlying disease process. Although some compounds are known to delay the onset of disease (in some cases beyond the animal's natural life span), no compound is known that can cure a clinically affected animal.

## Future evolution of new variant CJD

The Consultation noted that the possibility of a significant epidemic of nvCJD occurring within the next 10-15 years could not be dismissed and therefore emphasized that the early identification of an effective therapy was of paramount importance. Such a treatment would also offer hope to those individuals who are at risk of developing familial or iatrogenic disease.

### Box 2 **Criteria for definition of a suspect case of nvCJD**

- The absence of a history of potential iatrogenic exposure
- Clinical duration >6 months
- Age at onset <50 years
- The absence of a PrP gene mutation
- The EEG does not show the typical periodic appearance
- Routine investigations do not suggest an alternative diagnosis
- An MRI showing abnormal bilateral high signal from the pulvinar on axial T2- and/or proton density-weighted images

## Further research

The Consultation stressed the pressing need for further research into the molecular properties of the TSE agent that could lead to potential disease-modifying compounds. In parallel, efforts should be made to identify presymptomatic diagnostic tests, to enable any future therapy to be used as early as possible in the disease course.

(The full report of the Consultation (unpublished document WHO/EMC/ZDI/98.9) can be obtained from: Division of emerging and other communicable diseases surveillance and control, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland.)

## Traitement

La Consultation a conclu qu'il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement connu permettant de modifier le processus pathologique sous-jacent, quelle que soit l'EST humaine en cause. Des études *in vitro* et chez l'animal ont montré que des composés thérapeutiques peuvent interférer avec ce processus. Si certaines molécules sont capables de retarder le début de la maladie (dans certains cas au-delà de la longévité normale de l'animal), on n'en connaît cependant aucune capable de guérir un animal cliniquement atteint.

## Evolution de la nouvelle variante de MCJ

La Consultation a noté qu'il est impossible d'exclure l'hypothèse d'une épidémie importante de nvMCJ dans les 10-15 prochaines années et a donc souligné qu'il est capital d'identifier au plus tôt un traitement efficace. Un tel traitement répondrait en outre aux inquiétudes des personnes à risque pour une forme iatrogène ou familiale de la maladie.

### Encadré 2 **Critères utilisés pour la définition du cas présumé de nvMCJ**

- Pas d'antécédent de risque d'exposition iatrogène
- Durée des symptômes cliniques >6 mois
- Age de début <50 ans
- Pas de mutation du gène *PrP*
- L'EEG n'a pas le tracé périodique typique
- Les investigations systématiques ne doivent pas faire évoquer un autre diagnostic
- IRM montrant un hypersignal bilatéral anormal au niveau du pulvinar sur les images pondérées en T2 et/ou pondérées en densité de protons

## Suite à donner aux recherches

La Consultation a souligné le besoin pressant de poursuivre les recherches sur les propriétés de l'agent de l'EST au niveau moléculaire qui se prêteraient à l'identification de composés susceptibles de modifier le cours de la maladie. Parallèlement, on s'efforcera d'identifier des tests de diagnostic présymptomatique, pour pouvoir utiliser les futurs traitements dès le tout début de l'évolution de la maladie.

(Le rapport complet de la Consultation (document non publié WHO/EMC/ZDI/98.9 en anglais seulement) peut être obtenu en s'adressant à: Division des maladies émergentes et autres maladies transmissibles – surveillance et lutte, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse.)