

Επιδημιολογία των Μυκητιακών Νοσημάτων

Rajal K. Mody, Angela Ahlquist Cleveland, Shawn R. Lockhart, και Mary E. Brandt

Επιτήρηση

Η επιτήρηση των λοιμωδών νοσημάτων είναι η πρακτική της παρακολούθησης του αριθμού των λοιμώξεων με την πάροδο του χρόνου σε έναν δεδομένο πληθυσμό με σκοπό την ενημέρωση και την αξιολόγηση των μέτρων ελέγχου των λοιμώξεων, καθώς και τον εντοπισμό ερωτημάτων που απαιτούν περαιτέρω μελέτη (**Εικόνα 7.1**).

Τα περισσότερα μεγάλης κλίμακας και μακροχρόνια προγράμματα παρακολούθησης λοιμωδών νοσημάτων που συντονίζονται από τους οργανισμούς δημόσιας υγείας διεξάγονται μέσω παθητικής επιτήρησης, η οποία βασίζεται στις πληροφορίες που υποβάλλουν οι υγειονομικοί και τα εργαστήρια σχετικά με τις υποχρεωτικά δηλωμένες λοιμώξεις στις Αρχές Υγείας. Ένα από τα λίγα παραδείγματα μυκητιακών νοσημάτων αυτής της παθητικής μορφής επιτήρησης είναι η εθνική επιτήρηση για την κοκκιδιοειδομυκητίαση (κοινώς γνωστή ως πυρετός των κοιλιάδων) στις Ηνωμένες Πολιτείες. Η κοκκιδιοειδομυκητίαση συνδέεται με σημαντική νοσηρότητα και οικονομικές επιπτώσεις που προκύπτουν από το κόστος περίθαλψης και θεραπείας, καθώς και τη μειωμένη παραγωγικότητα. Η νόσος εκδηλώνεται μετά από την εισπνοή αρθροκωνιδίων των *Coccidioides immitis* και *C. posadasii*, μυκήτων του εδάφους που ενδημούν σε πολιτείες της νοτιοδυτικής Αμερικής (Αριζόνα, Τέξας, Γιούτα, Νέο Μεξικό, Νεβάδα) και στην Κεντρική Κοιλιάδα της Καλιφόρνια, ενώ πρόσφατα ανιχνεύθηκαν στην πολιτεία της Ουάσινγκτον. Κρούσματα ασθενών που διαμένουν σε μη ενδημικές πολιτείες μπορούν να εμφανιστούν μετά από ταξίδια στις ενδημικές περιοχές. Υγειονομικοί και εργαστήρια σε 20 πολιτείες των ΗΠΑ αναφέρουν τις περιπτώσεις εργαστηριακά διαγνωσμένης κοκκιδιοειδομυκητίασης στις τοπικές και πολιτειακές υγειονομικές υπηρεσίες. Στη συνέχεια, αυτές οι υγειονομικές υπηρεσίες υποβάλλουν τα δεδομένα ηλεκτρονικά στα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC) μέσω του Εθνικού Συστήματος Επιτήρησης Νοσημάτων Υποχρεωτικής Δήλωσης (National Notifiable Diseases Surveillance System), το οποίο συγκεντρώνει και παρουσιάζει τα δεδομένα σε εβδομαδιαία έκθεση για τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα (<http://www.cdc.gov/mmwr>). Μια σταθερή αύξηση των κρουσμάτων από το 1998 έως το 2011 επιβάλλει στις αρχές δημόσιας υγείας να δώσουν προτεραιότητα στις προσπάθειες για την αντιμετώπιση αυτού του νοσήματος (CDC 2013). Η παθητική αναφορά από τους

υγειονομικούς και τα εργαστήρια ενέχει τον κίνδυνο ελλιπούς συλλογής των δεδομένων, η οποία βασίζεται στην αναφορά από τους υγειονομικούς που μπορεί να έχουν ελάχιστο χρόνο ή κίνητρο να αναφέρουν τα κρούσματα.

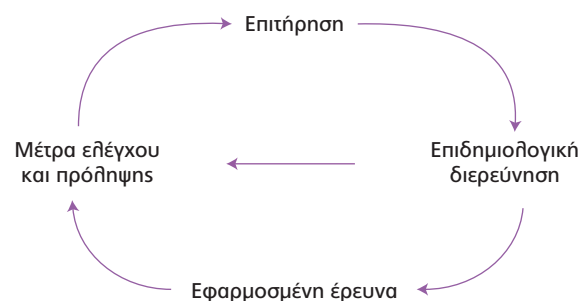
Σε σύγκριση με την παθητική επιτήρηση, η ενεργός επιτήρηση πλεονεκτεί στην καταγραφή των κρουσμάτων της νόσου σε έναν πληθυσμό με την τακτική επανεξέταση και τον έλεγχο των ιατρικών και εργαστηριακών πληροφοριών για να διασφαλιστεί η πλήρης καταγραφή των περιπτώσεων. Ακόμη, με την ενεργό επιτήρηση συλλέγοντας καλύτερα τα απομονωμένα στελέχη μυκήτων, γεγονός που επιτρέπει στους επιστήμονες να χαρακτηρίσουν τα στελέχη που προκαλούν νόσο με μεγαλύτερη ακρίβεια, συμπεριλαμβανομένου του ελέγχου ευαισθησίας σε αντιμυκητιακούς παράγοντες. Ωστόσο, επειδή η ενεργός επιτήρηση χρειάζεται περισσότερους πόρους, πολλά από τα παραδείγματα προγραμμάτων ενεργού επιτήρησης που θα περιγράψουμε διεξήχθησαν για περιορισμένη χρονική διάρκεια ή μόνο σε επιλεγμένες γεωγραφικές περιοχές.

Προγράμματα ενεργού επιτήρησης με βάση τον πληθυσμό έχουν διεξαχθεί για την αξιολόγηση της επιδημιολογίας της καντινταιμίας. Η επιτήρηση αποκάλυψε αξιοσημείωτη ποικιλότητα στην επιδημιολογία της καντινταιμίας σε διάφορα μέρη του κόσμου. Η μεταβλητότητα αυτή πιθανόν οφείλεται σε πολλαπλούς παράγοντες, όπως οικολογικοί παράγοντες που επηρεάζουν τα επικρατούντα είδη *Candida*, προδιαθεσικές συνθήκες του ξενιστή, η χρήση αντιμυκητιακών φαρμάκων και τα μέτρα ελέγχου των λοιμώξεων (Guinea 2014). Για παράδειγμα, το 2010-2011, η υψηλότερη επίπτωση που παρατηρήθηκε από το εθνικό πρόγραμμα επιτήρησης της καντινταιμίας στη Δανία παρατηρήθηκε σε ενήλικες ηλικίας 70-89 ετών (σχεδόν 40 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους), ενώ η επιτήρηση σε πέντε πόλεις της Ισπανίας εκείνη την περίοδο εντόπισε την υψηλότερη επίπτωση σε βρέφη ηλικίας <1 έτους (96,4 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους). Αυτή η διαφορά στις ομάδες κινδύνου συνοδεύεται επίσης από διαφορές στην κατανομή των ειδών και την ευαισθησία στα αντιμυκητιακά φάρμακα. Όπως και στις περισσότερες χώρες, η *C. albicans* ήταν το συχνότερο απομονώσιμο είδος και στις δύο χώρες. Ωστόσο, το δεύτερο πιο συχνό είδος ήταν διαφορετικό μεταξύ των δύο χωρών: συγκεκριμένα η *C. glabrata* στη Δανία και η *C. parapsilosis* στην Ισπανία (Arendrup et al. 2013, Puig-Asensio et al. 2014). Η *C. glabrata* είναι συχνά

ανθεκτική στους παράγοντες αζόλης και απομονώνεται συχνότερα μεταξύ των ηλικιωμένων ασθενών, ιδίως σε εκείνους με νοσήματα που απαιτούν προφύλαξη με αντιμυκητιακά, όπως οι λήπτες μοσχευμάτων βλαστικών κυττάρων και οργάνων. Αντίθετα, η επίπτωση της λοίμωξης από *C. parapsilosis* φαίνεται να μειώνεται όσο αυξάνεται η ηλικία των ασθενών. Αυτό το είδος μεταδίδεται συχνά με τα χέρια των εργαζομένων στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης και μπορεί εύκολα να αποικίσει τους κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες. Η *C. parapsilosis* αποτελεί ιδιαίτερο πρόβλημα στις μονάδες εντατικής θεραπείας νεογνών, δεδομένου του υψηλού ποσοστού ασθενών με κεντρικούς καθετήρες (Guinea 2014). Στις Ηνωμένες Πολιτείες, το CDC έχει συντονίσει την ενεργό πληθυσμιακή επιτήρηση για την καντιντίαση σε δύο μητροπολιτικές περιοχές περιοδικά από το 1992. Παρόλο που το ποσοστό των λοιμώξεων ανθεκτικών στη φλουконаζόλη έχει παραμείνει σχετικά σταθερό από το 2008 (~7-8%), το σύστημα αυτό κατέγραψε την εμφάνιση λοιμώξεων ανθεκτικών στις εχινοκανδίνες κατά την περίοδο 2008-2013, με αύξηση της συχνότητας κατά 147% στη Γεωργία (2,9% του συνόλου των περιπτώσεων το 2013) και κατά 77% στη Maryland (3,5% του συνόλου των κρουσμάτων το 2013). Οι περισσότερες (74%) λοιμώξεις ανθεκτικές στις εχινοκανδίνες οφείλονται στη *C. glabrata*. Επιπλέον, η εμφάνιση ανθεκτικότητας σε πολλαπλά φάρμακα (ανθεκτικότητα τόσο στις αζόλες όσο και στις εχινοκανδίνες) μεταξύ των λοιμώξεων από τη *C. glabrata* αυξήθηκε από 1,8% σε 2,6% (Cleveland et al. 2015). Η ανάλυση των δεδομένων επιτήρησης αποκάλυψε ότι οι περισσότεροι ασθενείς με λοιμώξεις από *C. glabrata* ανθεκτικές στις εχινοκανδίνες δεν είχαν προηγουμένως εκτεθεί σε εχινοκανδίνες, γεγονός που υποδηλώνει ότι αυτά τα ανθεκτικά στελέχη κυκλοφορούν στην κοινότητα ή στο νοσοκομειακό περιβάλλον (Vallabhaneni et al. 2015).

Μια άλλη αναδυόμενη απειλή είναι η ανθεκτική στην αζόλη ασπεργίλλωση. Η ενεργός επιτήρηση όλων των κλινικών απομονωμένων στελεχών του *Aspergillus* spp. από επτά ιατρικά κέντρα στις Κάτω Χώρες, για την εμφάνιση ανθεκτικότητας στην αζόλη μεταξύ του Ιουνίου 2007 και του Ιανουαρίου 2009, διαπίστωσε ότι το 5,3% των απομονωμένων στελεχών ήταν ανθεκτικά στην αζόλη. Οι περισσότεροι ασθενείς με ανθεκτικά στελέχη δεν είχαν προηγουμένως εκτεθεί στην αζόλη, και σχεδόν όλα τα απομονωμένα στελέχη ανθεκτικά στην αζόλη έφεραν τον μηχανισμό αντοχής TR/ L98H που θεωρείται ότι σχετίζεται με τη χρήση γεωργικών μυκητοκτόνων. Δεδομένης της ευρέως διαδεδομένης χρήσης μυκητοκτόνων και του υψηλού ποσοστού θνησιμότητας (88%) που αναφέρθηκε μεταξύ των ασθενών με διηθητική ασπεργίλλωση που προκαλείται από ανθεκτικά στην αζόλη στελέχη, αυτή η σοβαρή ανησυχία για τη δημόσια υγεία έχει ενεργοποιήσει την επιτήρηση σε ιατρικά κέντρα σε όλο τον κόσμο (van der Linden et al. 2011, 2015).

Έχουν συγκροτηθεί διάφορα προγράμματα επιτήρησης για την παρακολούθηση της συχνότητας των διεισδυτικών μυκητιακών λοιμώξεων μεταξύ των ομάδων υψηλού κινδύνου, ιδίως των ατόμων που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων και αρχέγονων κυττάρων. Το δίκτυο επιτήρησης των λοιμώξεων που σχετίζονται με τη μεταμόσχευση (The Transplant-Associated Infection Surveillance Network – TRANSNET) ήταν ένα σύστημα επιτήρησης για τις λοιμώξεις σε έδαφος μεταμόσχευσης, που διεξήχθη σε 23 κέντρα μεταμοσχεύσεων στις Ηνωμένες Πολιτείες μεταξύ του



Εικόνα 7.1 Κύκλος ελέγχου των νοσημάτων στη δημόσια υγεία. Ο κύκλος αρχίζει με την επιτήρηση της νόσου. Τα ευρήματα της επιτήρησης βοηθούν στην καθοδήγηση των περαιτέρω επιδημιολογικών ερευνών που αποσκοπούν στη μελέτη των καθοριστικών παραγόντων της νόσου. Οι γνώσεις σχετικά με τις αιτίες των λοιμώξεων μπορούν να αναβαθμίσουν άμεσα τα μέτρα ελέγχου ή να προσδιορίσουν κλάδους της εφαρμοσμένης έρευνας που, με τη σειρά τους, επηρεάζουν τα μέτρα πρόληψης και ελέγχου. Η αποτελεσματικότητα των μέτρων ελέγχου αξιολογείται μέσω της συνεχούς επιτήρησης. Copyright © Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων, Υπουργείο Υγείας των ΗΠΑ & Υπηρεσιών του Ανθρώπου.

2001 και του 2006. Το TRANSNET εντόπισε μεγάλο αριθμό IFIs (invasive fungal infections) που εκδηλώθηκαν πάνω από ένα έτος μετά τη μεταμόσχευση οργάνου, και υπέδειξε την ανάγκη για αναθεωρημένες στρατηγικές θεραπείας που λαμβάνουν υπόψη τον κίνδυνο καθυστερημένης εμφάνισης λοιμώξεων (Pappas et al. 2010).

Προκλήσεις στην επιτήρηση

Η επιτήρηση των μυκητιακών λοιμώξεων παρουσιάζει πολλές προκλήσεις (Ellis et al. 2000).

Ίσως η σημαντικότερη είναι το ότι οι μυκητιακές λοιμώξεις σπάνια θεωρούνται υποχρεωτικά δηλούμενες λοιμώξεις. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η μόνη εθνικά υποχρεωτικά δηλούμενη μυκητίαση είναι η κοκκιδιοειδομυκητίαση και λίγες μυκητιακές λοιμώξεις, όπως η κρυπτοκοκκίαση, η βλαστομυκητίαση και η ιστοπλάσμωση, δηλώνονται από τις υγειονομικές αρχές σε επιλεγμένες πολιτείες. Ο περιορισμένος αριθμός των υποχρεωτικά δηλούμενων μυκητιάσεων περιορίζει την παθητική, συντονισμένη από την κυβέρνηση επιτήρηση πολλών κοινών και κλινικά σημαντικών λοιμώξεων, όπως η καντιντίαση, η διεισδυτική ασπεργίλλωση και πολλές άλλες λιγότερο συχνές μυκητιάσεις. Συνεπώς, η επιτήρηση συχνά παίρνει τη μορφή ενεργού επιτήρησης με περιορισμένο χρόνο και υψηλούς πόρους σε επιλεγμένες τοποθεσίες, γεγονός που περιορίζει τη δυνατότητα αξιολόγησης των τάσεων με την πάροδο του χρόνου, ή σε μεγαλύτερες γεωγραφικές περιοχές. Επικεντρωμένα δίκτυα κλινικής έρευνας, όπως η Ευρωπαϊκή Συνομοσπονδία Ιατρικής Μυκητολογίας (ECMM), μπορούν να διευκολύνουν αυτά τα είδη προγραμμάτων επιτήρησης σε ευρύτερη γεωγραφική περιοχή από ό,τι θα μπορούσε να επιτευχθεί στο πλαίσιο μίας μόνο χώρας. Η ECMM έχει δημοσιεύσει ένα ευρύ φάσμα μελετών, συμπεριλαμβανομένων ερευνών για τη φουζαρίωση, τη μουκορμύκωση και την IFI σε ασθενείς των μονάδων εντατικής θεραπείας.

Σε απουσία της επιτήρησης, ορισμένοι ερευνητές έχουν χρησιμοποιήσει δεδομένα της διοίκησης της υγειονομικής

περίθαλψης, όπως εξιτήρια νοσοκομείων και αιτία θανάτου, στα οποία οι ασθενείς ταξινομούνται σύμφωνα με τους κωδικούς της Διεθνούς Ταξινόμησης των Νοσημάτων (ICD) για την αναδρομική αξιολόγηση των μακροπρόθεσμων τάσεων των μυκητιακών λοιμώξεων, όπως η IFI στη Γαλλία (Bitar et al. 2014). Ωστόσο, η κωδικοποίηση ICD είναι επιρρεπής σε ανακρίβειες στον εντοπισμό των μυκητιακών λοιμώξεων.

Οι μέθοδοι διάγνωσης των μυκητιακών λοιμώξεων αποτελούν πρόκληση για την ενδελεχή ανίχνευση τους μέσω της επιτήρησης. Πρώτον, ενδέχεται να είναι δύσκολη η διάκριση του αποικισμού από τη λοίμωξη. Η μέθοδος αυτή συχνά απαιτεί συνδυασμό μικροβιολογικών, ακτινολογικών και ιστοπαθολογικών ευρημάτων, καθώς και συμβατά κλινικά ευρήματα. Δεύτερον, ο ορολογικός έλεγχος που χρησιμοποιείται στην ανίχνευση των λοιμώξεων από διμορφικούς μύκητες, όπως το *Histoplasma* και ο *Coccidioides* συχνά δεν έχουν τη βέλτιστη ευαισθησία ή ειδικότητα και ενδέχεται να χρειάζεται επανάληψη του ελέγχου για να τεθεί η διάγνωση.

Η περιορισμένη κλινική υποψία για μυκητιακές λοιμώξεις μειώνει την ανίχνευση κρουσμάτων. Για παράδειγμα, ακόμη και στην Αριζόνα – μια περιοχή με υψηλά ποσοστά ενδημικής κοκκιδιοειδομυκητιάσης – μια μελέτη διαπίστωσε ότι μόνο το 2-13% των ασθενών με πνευμονία της κοινότητας ελέγχονται για την εν λόγω λοίμωξη, παρά το γεγονός ότι το 15% των εξεταζόμενων είχαν κοκκιδιοειδομυκητίαση (Chang et al. 2008). Επιπλέον, πολλές μυκητιακές λοιμώξεις έχουν ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων, καθιστώντας δύσκολο για τους κλινικούς γιατρούς να γνωρίζουν το πότε να διερευνήσουν αυτές τις λοιμώξεις. Ομοίως, διεισδυτικές μυκητιακές λοιμώξεις σε άτομα με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να μην ανιχνεύονται, επειδή συνήθως δεν εξετάζονται, ιδίως όταν τα συμπτώματα είναι παρόμοια με πιο κοινά αίτια.

Έρευνες επιδημικών εξάρσεων

Οι επιδημικές εξάρσεις αποτελούν κρούσματα της λοίμωξης που συσσωρεύονται στον χρόνο, στο χώρο ή και στα δύο και χαρακτηρίζονται από μια κοινή πηγή μόλυνσης. Συνήθως, οι επιδημικές εξάρσεις οδηγούν στην αύξηση του αναμενόμενου αριθμού κρουσμάτων μιας συγκεκριμένης λοίμωξης σε μια δεδομένη ομάδα ανθρώπων. Αν και ένα μικρό μέρος των μυκητιακών λοιμώξεων εμφανίζεται ως μέρος των αναγνωρισμένων επιδημικών εξάρσεων, ο αριθμός των μυκητιακών επιδημικών εξάρσεων ενδέχεται να υποεκτιμάται.

Η έγκαιρη διερεύνηση μπορεί να περιορίσει μια επιδημία αποτρέποντας την εμφάνιση επιπλέον κρουσμάτων, εάν εντοπιστεί και ελεγχθεί η πηγή των λοιμώξεων. Η άμεση αντίδραση σε μια μεγάλη επιδημία μυκητιακής μηνιγγίτιδας είχε ως αποτέλεσμα την ανάκληση μολυσμένων ενέσεων στεροειδών που παρήχθησαν από ένα φαρμακείο σύνθεσης, και εκτιμάται ότι απέτρεψε 153 λοιμώξεις και 124 θανάτους (Smith et al. 2015). Ωστόσο, μερικές φορές οι επιδημίες ανιχνεύονται μόνο όταν έχουν τελειώσει. Αυτά τα συμβάντα αξίζει να διερευνώνται, διότι μπορούν να εντοπίσουν τις οδούς έκθεσης και τους κλινικούς παράγοντες κινδύνου που κατευθύνουν τα μέτρα πρόληψης μελλοντικών λοιμώξεων και μπορούν επίσης να παρέχουν σημαντικές περιγραφές της φυσικής ιστορίας σπάνιων ή αναδυόμενων λοιμώξεων.

Σε απουσία της ευρείας επιτήρησης των μυκητιακών λοιμώξεων, οι περισσότερες επιδημίες μυκητιάσεων ανιχνεύ-

ονται από παρατηρητικούς κλινικούς ιατρούς και ειδικούς στην πρόληψη λοιμώξεων, οι οποίοι αναγνωρίζουν μια αύξηση σε έναν συγκεκριμένο τύπο νόσου, από εργαστηριακούς επιστήμονες που αναγνωρίζουν την αύξηση στην ανίχνευση ενός συγκεκριμένου μικροοργανισμού ή από τους ίδιους τους ασθενείς, εάν πολλοί γνωστοί τους εμφανίζουν παρόμοια συμπτώματα. Όταν εντοπιστεί ένα σύμπλεγμα νοσημάτων, ακολουθούν τα εξής σημαντικά βήματα διερεύνησης: 1) επιβεβαίωση της διάγνωσης, 2) καθορισμός του ορισμού του κρούσματος, 3) του βασικού ποσοστού εμφάνισης της λοίμωξης, 4) αναζήτηση επιπλέον κρουσμάτων, 5) διαμόρφωση υποθέσεων σχετικά με την/τις πηγή/ές, 6) έλεγχος των υποθέσεων μέσω επιδημιολογικών μελετών και πιθανώς περιβαλλοντικές δειγματοληψίες και 7) εφαρμογή μέτρων ελέγχου και κοινοποίηση των πληροφοριών (Reingold 1998).

Είναι σημαντικό να αξιολογείται έγκαιρα το κατά πόσον οι συστάδες που ανιχνεύονται σε εργαστηριακούς ελέγχους συσχετίζονται με πραγματική νόσο. Δεδομένης της φύσης των μυκήτων να υπάρχουν παντού, οι ψευδοεκδηλώσεις που οφείλονται στην περιβαλλοντική μόλυνση κλινικών δειγμάτων, χωρίς σημεία ή συμπτώματα μυκητιακής λοίμωξης στους ασθενείς, δεν είναι σπάνιες (Davoudi et al. 2015). Ο εντοπισμός της πηγής μόλυνσης που οδηγεί σε αυτές τις ψευδοεπιδημίες εξακολουθεί να είναι απαραίτητος για να αποκατασταθεί η αξιοπιστία της μικροβιολογικής ερμηνείας των ελέγχων και να προληφθούν οι αληθείς λοιμώξεις, εάν η εστία μόλυνσης είναι η έκθεση των ανοσοκατασταλμένων ασθενών, όπως ο μολυσμένος πάγος που χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της αιμορραγίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ενδοσκοπήσεις (Blake et al. 2015).

Ορισμοί κρουσμάτων επιδημίας και εντοπισμός των κρουσμάτων

Η καθιέρωση ειδικών για την έρευνα ορισμών του κρούσματος είναι απαραίτητη. Οι ορισμοί κρούσματος χρησιμοποιούνται τόσο για τον εντοπισμό επιπλέον περιπτώσεων όσο και για να διασφαλιστεί ότι τα διερευνώμενα νοσήματα μπορεί να σχετίζονται μεταξύ τους, ελαχιστοποιώντας τις πιθανότητες εσφαλμένης συμπερίληψης νοσημάτων που δεν αποτελούν μέρος της επιδημίας. Αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει τους ερευνητές σε λανθασμένη κατεύθυνση ή να αποκρύψει επιδημιολογικά δεδομένα που θα μπορούσαν να αποκαλύψουν την πηγή της επιδημίας. Οι ορισμοί των κρουσμάτων βασίζονται σε διάφορα στοιχεία, όπως εργαστηριακά ή ακτινολογικά ευρήματα, συμπτώματα, τη χρονική εμφάνιση των λοιμώξεων και τη συγκεκριμενοποίηση της ομάδας ασθενών σε κίνδυνο. Ενώ ένας ιδιαίτερα εξειδικευμένος ορισμός μπορεί να βοηθήσει στην ανεύρεση κοινών χαρακτηριστικών μεταξύ των ασθενών, ενέχει τον κίνδυνο να εντοπιστούν πολύ λίγες περιπτώσεις προς διερεύνηση. Ως εκ τούτου, είναι συχνά σκόπιμο να χρησιμοποιούνται πολλαπλοί ορισμοί των κρουσμάτων που διαφέρουν ανάλογα με το επίπεδο βεβαιότητας (π.χ. επιβεβαιωμένο, πιθανό, ύποπτο). Κατά τη διερεύνηση ενός συνόλου ύποπτων νοσοκομειακών λοιμώξεων, ιδίως διεισδυτικών μυκητιακών λοιμώξεων (moulds), είναι σημαντικό να αναπτυχθούν ορισμοί των κρουσμάτων που να είναι έτσι σχεδιασμένοι ώστε να αποκλείουν νοσήματα της κοινότητας (εξωνοσοκομειακά). Αυτό αποτελεί πρόκληση επειδή η περίοδος επώασης πολλών μυκητιάσεων δεν έχει χαρακτηριστεί επαρκώς και

πιθανότητα ποικίλλει ανάλογα με το φορτίο, την οδό έκθεσης καθώς και την ανοσολογική κατάσταση του ασθενούς (Davoudi et al. 2015).

Για να εκτιμηθεί το κατά πόσον μια επιδημία συμβαίνει στην πραγματικότητα, είναι χρήσιμο να συγκριθεί ο αριθμός των κρουσμάτων στην ομάδα ασθενών με έναν εκτιμώμενο βασικό ρυθμό εμφάνισης της νόσου. Εάν η ύποπτη επιδημία εκδηλώνεται σε νοσηλευόμενους ασθενείς, είναι χρήσιμο να επανεξετάσουμε μικροβιολογικά και ιστοπαθολογικά δεδομένα σε νοσοκομειακά εξιτήρια αρκετών ετών για να εκτιμηθεί ο αριθμός των κρουσμάτων της λοίμωξης κυρίως σε ασθενείς της μονάδας. Επειδή οι περισσότερες επιδημίες που σχετίζονται με την υγιεινοοικονομική περίθαλψη τείνουν να είναι μικρές και να διαρκούν από αρκετές εβδομάδες έως μήνες (Vonberg και Gastmeier 2006, Repetto et al. 2012), δεν είναι πάντα προφανές αν ο αριθμός των κρουσμάτων στην υπό διερεύνηση ομάδα αντιπροσωπεύει την πραγματική αύξηση σε σχέση με το αρχικό επίπεδο, ιδίως για σπάνιες λοιμώξεις για τις οποίες το αρχικό επίπεδο είναι ασαφές και όταν ο αριθμός των εισαγωγών στο νοσοκομείο έχει μεταβληθεί με την πάροδο του χρόνου. Όταν το παθογόνο είναι πολύ σπάνιο, η εμφάνιση δύο μόνο κρουσμάτων που συμβαίνουν κοντά στο χρόνο θα πρέπει να οδηγεί σε διερεύνηση της επιδημίας, ανεξάρτητα από τα αρχικά ποσοστά (Repetto et al. 2012). Τα κρούσματα που εμφανίζονται στη κοινότητα είναι συχνά εμφανή και χαρακτηρίζονται από υψηλά ποσοστά νοσηρότητας μεταξύ μιας ομάδας ατόμων με κοινή έκθεση.

Διαμορφώνοντας υποθέσεις

Σε μία πιθανή έξαρση, μια λεπτομερής περιγραφή των κρουσμάτων ανά άτομο, τόπο και χρόνο είναι απαραίτητη για τη δημιουργία υποθέσεων σχετικά με την/τις πηγή/ές των λοιμώξεων. Περιγράφοντας παράγοντες που σχετίζονται με τα άτομα που προσβλήθηκαν (π.χ. δημογραφικά χαρακτηριστικά, πρόσφατες δραστηριότητες αναψυχής ή επαγγελματικές δραστηριότητες, προϋπάρχουσες ιατρικές παθήσεις ή ιατρικές διαδικασίες, επαφή με συγκεκριμένους εργαζόμενους στον τομέα της υγιεινοοικονομικής περίθαλψης), που εμφανίζονται κρούσματα (π.χ. ευρέως διασκορπισμένα σε μια χώρα, σε μια συγκεκριμένη κοινότητα, σε ασθενείς που εισάγονται σε συγκεκριμένο νοσοκομείο) και τότε εμφανίζονται (π.χ. αμέσως μετά από μια φυσική καταστροφή, κατά τη διάρκεια εργασιών κατασκευής νοσοκομείου), συχνά αποκαλύπτονται σημαντικές ενδείξεις για κοινές εκθέσεις. Υπάρχουν αρκετές άλλες πηγές πληροφοριών που μπορούν να βοηθήσουν στη δημιουργία υποθέσεων. Πρώτον, η ανασκόπηση της ιατρικής βιβλιογραφίας μπορεί να αποκαλύψει καθιερωμένες συσχετίσεις μεταξύ ορισμένων λοιμώξεων και εκθέσεων. Παραδείγματα περιλαμβάνουν την μυκητιασική από *Candida parapsilosis* και τα μολυσμένα χέρια των εργαζομένων στον τομέα της υγιεινοοικονομικής περίθαλψης, την ιστοπλάσωση και τις φωλίες πουλιών ή της νυκτερίδας γκουανό, την μυκητιασική από *Saccharomyces cerevisiae* και τα προβιοτικά, την διεισδυτική ασπεργίλλωση και την κατασκευή ή ανακαίνιση νοσοκομείων, καθώς και την σποροτρίχωση και την επαφή με βρύα, άχυρο ή τις γρατζουνιές γάτας. Δεύτερον, οι συνεντεύξεις με ασθενείς που έχουν προσβληθεί από την ασθένεια ή τους φροντιστές τους μπορεί να αποκαλύψουν κοινά σημεία μεταξύ των ασθενών. Τρίτον, η μοριακή υποτυποποίηση των μυκητιακών παθογόνων παρέχει σημαντικές πληροφορίες για τη φύση των κρουσμάτων. Αυτό

συμβαίνει επειδή σε κοινές επιδημίες που προκαλούνται από ένα μολυσμένο προϊόν, τουλάχιστον σε μερικά κλινικά δείγματα αναμένεται να αναπτυχθούν στελέχη γενετικά ίδια (αδичώριστα). Αντίθετα, η ανάπτυξη/ ταυτοποίηση πολλαπλών ειδών ή στελεχών παρατηρείται συχνά σε επιδημίες που προκαλούνται από περιβαλλοντικές εκθέσεις, όπως φυσικές καταστροφές ή περιβαλλοντικές διαταραχές που σχετίζονται με κατασκευές (Kanamori et al. 2015, Litvintseva et al. 2015).

Μοριακή επιδημιολογία

Η αυξανόμενη σημασία της μοριακής υποτυποποίησης στις έρευνες για επιδημίες υπογραμμίζει τη σημασία της συνεργασίας μεταξύ εργαστηριακών και επιδημιολογικών ομάδων. Η μοριακή επιδημιολογία, που συχνά ονομάζεται τυποποίηση στελέχους ή αποτύπωμα DNA, χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της συγγένειας μεταξύ των απομονωμένων στελεχών. Η συγγένεια μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να δείξει ότι τα απομονωμένα στελέχη είναι πανομοιότυπα (κλωνικά) ή μη πανομοιότυπα (μη κλωνικά). Υπάρχουν πολλές μέθοδοι για την τυποποίηση απομονωμένων στελεχών, αλλά δεν είναι όλες κατάλληλες για μύκητες. Το τυχαίο ενισχυμένο πολυμορφικό DNA (Random amplified polymorphic DNA – RAPD) και ο ενισχυμένος πολυμορφισμός μήκους θραυσμάτων (amplified fragment length polymorphism – AFLP) είναι εύκολο να εκτελεστούν και μπορούν να γίνουν χωρίς προηγούμενη γνώση σχετικά με τον οργανισμό, αλλά η χαμηλή διακριτική τους ικανότητα (RAPD) και η έλλειψη αναπαραγωγιμότητας (RAPD και AFLP) τα καθιστούν ακατάλληλα για έρευνα επιδημιών και συχνά μπορούν να οδηγήσουν σε παραπλανητικές ερμηνείες. Στις μεθοδολογίες μεγάλης αναπαραγωγιμότητας περιλαμβάνονται η τυποποίηση αλληλουχίας πολλαπλών τόπων (multi-locus sequence typing – MLST) και η τυποποίηση μικροδορυφόρων (μερικές φορές αναφέρεται ως «μεταβλητός αριθμός επαναλήψεων σε σειρά» [variable number tandem repeats – VNTR]). Ωστόσο, πρέπει να είναι διαθέσιμες πληροφορίες γονιδιωμικής αλληλουχίας για την εκτέλεση MLST ή VNTR. Η διακριτική ισχύς της MLST εξαρτάται από τις αλληλουχίες που χρησιμοποιούνται και κυμαίνεται από την αναγνώριση μεγάλων κλωνικών ομάδων –όπως παρατηρείται για την *Candida glabrata* (Lott et al. 2010) και τον *Cryptococcus neoformans* (Litvintseva et al. 2006)– έως την ταυτοποίηση στο μεμονωμένο απομονωμένο στέλεχος –όπως παρατηρείται για την *Bipolaris spicifera* (Pham et al. 2015).

Η τυποποίηση μικροδορυφόρων έχει διακριτική ικανότητα, αλλά είναι χρονοβόρα και δαπανηρή και υπόκειται σε ομοπλασία (κοινά χαρακτηριστικά που δεν προέρχονται από κοινό πρόγονο) (Reiss et al. 2012). Το πιο διακριτικό εργαλείο τυποποίησης είναι η ανάλυση αλληλουχίας ολόκληρου του γονιδιώματος (whole-genome sequence – WGS). Δεν απαιτείται προηγούμενη γνώση του οργανισμού. Μπορεί να διακρίνει μεταξύ κάθε μεμονωμένου απομονωμένου στελέχους, αλλά είναι χρονοβόρα και δαπανηρή και απαιτεί εξειδικευμένο εξοπλισμό, λογισμικό και έναν αφοσιωμένο μέχρι θανάτου βιοπληροφορικό. Η ανάλυση WGS είναι πιθανότατα το μοριακό επιδημιολογικό εργαλείο του μέλλοντος (Etienne et al. 2012).

Μία από τις αδυναμίες της μοριακής επιδημιολογικής ανάλυσης είναι ότι τα επικυρωμένα συστήματα τυποποίησης υποειδών είναι διαθέσιμα για χρήση σε περίπτωση έξαρσης μόνο για λίγα taxa, και η ταυτοποίηση σε επίπεδο είδους είναι συχνά το μόνο διαθέσιμο εργαλείο. Η άλλη παράμετρος είναι

ότι ενδέχεται να μην είναι διαθέσιμα κατάλληλα απομονωμένα στελέχη ελέγχου (που δεν σχετίζονται με την έξαρση). Η απόδειξη ότι όλα τα απομονωμένα στελέχη σε μια έρευνα έχουν το ίδιο πρότυπο τυποποίησης μπορεί να μην είναι χρήσιμη, εκτός εάν μπορεί να αποδειχθεί ότι τα απομονωμένα στελέχη ελέγχου έχουν διαφορετικό πρότυπο. Τα καλύτερα δείγματα ελέγχου είναι απομονωμένα στελέχη από το ίδιο νοσοκομείο ή την άμεση γεωγραφική περιοχή με την έξαρση, έτσι ώστε να μπορεί να διαπιστωθεί ότι η δομή του πληθυσμού (η συγγένεια μιας ομάδας απομονωμένων στελεχών εντός μιας δεδομένης περιοχής) των ελεγχόμενων απομονωμένων στελεχών δεν είναι κλωνική.

Δοκιμάζοντας υποθέσεις

Αφού οι ερευνητές εντοπίσουν τις ύποπτες εκθέσεις, εκτός εάν η εστία της λοίμωξης είναι εμφανής, είναι σημαντικό να ελεγχθούν οι κύριες υποθέσεις μέσω μελετών ασθενών-μαρτύρων ή αναδρομικών μελετών κοόρτης. Αυτές οι μελέτες μπορούν επίσης να προσδιορίσουν τους κλινικούς παράγοντες που επηρεάζουν την ευαισθησία στη λοίμωξη και να καθοδηγήσουν τα μέτρα ελέγχου, ακόμη και αν δεν εντοπιστεί η ακριβής πηγή της λοίμωξης. Ωστόσο, λόγω του μικρού μεγέθους των επιδημιών μυκητιάσεων, οι μελέτες αυτές συχνά στερούνται στατιστικής ισχύος.

Δεδομένης της πανταχού παρούσας φύσης πολλών μυκήτων, η δειγματοληψία από το περιβάλλον θα πρέπει να

περιορίζεται σε επιδημιολογικά καθοδηγούμενες υποθέσεις. Η απομόνωση του αιτιολογικού οργανισμού από μια ύποπτη πηγή μόλυνσης προσθέτει περαιτέρω στοιχεία που ενοχοποιούν την πηγή αυτή, όπως η απομόνωση του *Rhizopus deleamar* από κλινοσκεπάσματα κατά τη διάρκεια μιας επιδημίας δερματικής μουκορμύκωσης (Duffy et al. 2014). Ωστόσο, η αποτυχία απομόνωσης του οργανισμού δεν απαλλάσσει την εν λόγω πηγή, διότι οι μύκητες είναι δύσκολο να απομονωθούν, καθώς οι περιβαλλοντικές συνθήκες μπορεί να έχουν αλλάξει από τη στιγμή της δειγματοληψίας από την εστία και η δειγματοληψία μπορεί να ήταν ανεπαρκής.

Πρόληψη

Τα μέτρα ελέγχου που εντοπίζονται μέσω μεμονωμένων ερευνών των επιδημιών παρείχαν συλλογικά τη βάση δεδομένων που απαιτείται για τις βέλτιστες πρακτικές για τη συνεχή πρόληψη των μυκητιακών λοιμώξεων, όπως αυτά που σχετίζονται με έργα κατασκευής νοσοκομείων, την ενδοноσοκομειακή καταντίωση και με την επαγγελματική έκθεση στην ιστοπλάσμωση (Ellis et al. 2000, Kanamori et al. 2015).

Πιο πρόσφατα οι διερευνημένες επιδημίες μυκητιάσεων ανέδειξαν κλάδους που χρειάζονται συνεχείς προσπάθειες ελέγχου των λοιμώξεων (Πίνακας 7.1). Οι μεγάλες επιδημίες που προκλήθηκαν από μολυσμένα ενέσιμα φάρμακα υποδεικνύουν σημαντικά κενά που πρέπει να αντιμετωπιστούν για να διασφαλιστεί η ασφάλεια των φαρμάκων. Οι

Πίνακας 7.1 Επιβεβαιωμένες πρόσφατες έρευνες επιδημιών μυκητιάσεων

Λοίμωξη	Παράγοντας	Πηγή	Μέθοδος Ταυτοποίησης	Περιγραφή	Αναφορά
Επιδημίες που οφείλονται σε επιμολυσμένες συνθέσεις φαρμάκων					
Μηνιγγίτιδα και άλλες λοιμώξεις	<i>Exserohilum rostratum</i>	Οξική μεθυλ-πρεδνιζολόνη	Αλληλοχρήσιμη οδόκληρου του γονιδιώματος	753 κρούσματα και 54 θάνατοι από ένεση μολυσμένου στεροειδούς. Οι 14.000 ενέσεις και η ταχεία ειδοποίηση των ασθενών έσωσαν πολλές ζωές.	Smith et al., 2013
Ενδοφθαλμίτιδα	<i>Fusarium incarnatum-equiseti</i> , <i>Bipolaris hawaiiensis</i>	Brilliant Blue G, τριαμκινόλη	Ταυτοποίηση της αλληλοχρήσιμης των πολυπληθών γενετικών τόπων	47 κρούσματα από δύο διαφορετικά μολυσμένα προϊόντα του ίδιου φαρμακείου παρασκευής, τα οποία εγχύθηκαν στα μάτια των ασθενών.	Mikosz et al., 2014
Επιδημίες λόγω φυσικών καταστροφών					
Μηνιγγίτιδα	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Μολυσμένες βελόνες	Καμία	5 κρούσματα με 3 θανάτους· οι βελόνες που χρησιμοποιήθηκαν για επισκληρίδιο αναισθησία ήταν μολυσμένες με μούχλα, πιθανώς λόγω ακατάλληλων συνθηκών αποθήκευσης μετά από τσουνάμι.	Gunaratne et al., 2007
Δερματική μουκορμύκωση	<i>Apophysomyces trapeziformis</i>	Συντρίμμια από ανεμοστρόβιλο	Αλληλοχρήσιμη οδόκληρου του γονιδιώματος	13 άτομα μολύνθηκαν και 5 πέθαναν λόγω τραυματικής ενσφήνωσης συντριμμιών μετά από καταστροφικό ανεμοστρόβιλο. Ο αριθμός των διατριπαινόντων τραυμάτων ήταν παράγοντας κινδύνου.	Etienne et al., 2012, Neblett Fanfair et al., 2012
Επιδημίες σε έδαφος μεταμόσχευσης συμπαγών οργάνων					
Κοκκιδιοειδομυκητίαση	<i>Coccidioides immitis</i>	Μολυσμένος δότης οργάνων	Αλληλοχρήσιμη οδόκληρου του γονιδιώματος	3 ασθενείς μολύνθηκαν μετά από μεταμόσχευση οργάνων από μολυσμένο δότη· ο δότης δεν είχε ελεγχθεί για <i>Coccidioides</i> παρά την παρουσία νευρολογικών συμπτωμάτων.	Engelthaler et al., 2011, Blodgett et al., 2012

Πίνακας 7.1 Επιλεγμένες πρόσφατες έρευνες επιδημιών μυκητιάσεων

Λοίμωξη	Παράγοντας	Πηγή	Μέθοδος Ταυτοποίησης	Περιγραφή	Αναφορά
Επιδημίες ή συρροές κρουσμάτων λόγω περιβαλλοντικής έκθεσης σε χώρους υγειονομικής περίθαλψης					
Δερματική μουκορμύκωση	<i>Rhizopus delemar</i>	Νοσοκομειακά λευκά είδη	Καμία	5 βρέφη μολύνθηκαν και απεβίωσαν· τα νοσοκομειακά λευκά είδη δεν φυλάσσονταν σε αποστειρωμένο περιβάλλον πριν από τη χρήση.	Duffy et al., 2014
Επιδημίες λόγω περιβαλλοντικής έκθεσης					
Ασπεργίλλωση	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Άγνωστη	Μικροδορυφορικοί δείκτες	7 περιστατικά με 6 θανάτους σε μονάδα εντατικής θεραπείας· ανιχνεύθηκαν ασυνήθιστα υψηλές συγκεντρώσεις σπορίων στον αέρα της ΜΕΘ, που συνέπεσαν με εκτεταμένες κατασκευαστικές εργασίες.	Pelaez et al., 2012
Βλαστομύκωση	<i>Blastomyces dermatitidis</i>	Περιβαλλοντική έκθεση	Τυχαία ενοσχυμένο πολυμορφικό DNA	21 κρούσματα σε μη αγροτικούς κατοίκους· μελέτη περιπτώσεων-μαρτύρων πρότεινε ότι η κοντινή απόσταση σε χώρο συλλογής απορριμμάτων κήπων ήταν η κύρια παράγοντας κινδύνου	Pfister et al., 2011
Ιστοπλάσμωση	<i>Histoplasma capsulatum</i>	Σπήλαιο	Καμία	4 περιστατικά μεταξύ 8 βιολόγων που μελετούσαν επίπεδα <i>Histoplasma</i> σε σπήλαιο πριν την τουριστική του χρήση. Παροδική παραβίαση των πρωτοκόλλων προστασίας οδήγησε σε λοίμωξη.	Rocha-Silva et al., 2014
Πιθανή μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο					
Μυκηταιμία	<i>Candida guilliermondii</i>	Φροντίδα από συγκεκριμένο ιδιωτικό φροντιστή (εκτός νοσοκομείου)	Καμία	13 περιστατικά και 7 θάνατοι νοσηλευόμενων ασθενών που φροντιζόνταν από συγκεκριμένο εξωτερικό φροντιστή, ο οποίος δεν τηρούσε μέτρα προστασίας.	Asensio et al., 2015
Επιδημίες άγνωστης προέλευσης					
Μυκηταιμία και άλλες λοιμώξεις	<i>Saprochaete clavata</i>	Άγνωστη	Αλληλούχιση ολόκληρου του γονιδιώματος	26 περιστατικά με 22 θανάτους σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς· μελέτη περιπτώσεων υπέδειξε μολυσμένες ιατρικές συσκευές ως πιθανή πηγή.	Vaux et al., 2014

ιατροί άμεσης απόκρισης θα πρέπει να γνωρίζουν αναφορές για τις αυξανόμενες μυκητιάσεις που έπονται των φυσικών καταστροφών. Επιπλέον, απαιτείται επαγρύπνηση για τις μυκητιάσεις που προέρχονται από δότες μεταξύ των ληπτών μεταμοσχεύσεων. Η ανακαίνιση (οικοδομικές εργασίες) των γερασμένων δομών υγείας σε όλο τον κόσμο είναι αναμενόμενο να συνοδευθεί από εξάρσεις μυκητιάσεων αν δεν βρεθούν καλύτερες μέθοδοι για τον περιορισμό της διείσδυσης των σπορίων. Οι έρευνες των κρουσμάτων ενδημικών μυκητιάσεων συνεχίζουν να αναδεικνύουν τη σημασία της χρήσης προστατευτικού εξοπλισμού από τους εργαζόμενους, καθώς και του εντοπισμού νέων οδών έκθεσης. Αν και η συχνότητα των επιδημιών λοιμώξεων από *Candida* έχει μειωθεί, πιθανότατα λόγω της βελτίωσης του πλυσίματος των χεριών και της φροντίδας των καθετήρων από το νοσοκομειακό προσωπικό, οι εστίες εξακολουθούν να εμφανίζονται και να

αποτελούν υπενθύμιση της σημασίας των βασικών πρακτικών ελέγχου των λοιμώξεων και των μη αναγνωρισμένων κινδύνων, όπως η φροντίδα που παρέχεται από άτομα που δεν ανήκουν στο προσωπικό του νοσοκομείου. Τέλος, το γεγονός ότι ορισμένες επιδημίες θανατηφόρων μυκητιάσεων παραμένουν ανεξιχνίαστες, παρά την αυστηρή επιδημιολογική διερεύνηση με τη βοήθεια της αλληλούχισης ολόκληρου του γονιδιώματος, αποδεικνύει τις συνεχείς προκλήσεις που θέτουν οι επιδημίες μυκητιάσεων.

Αποποίηση ευθύνης

Τα ευρήματα και τα συμπεράσματα του παρόντος κεφαλαίου είναι των συγγραφέων και δεν αντιπροσωπεύουν απαραίτητα την επίσημη θέση του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων.

Βιβλιογραφία

- Arendrup MC, Dzajic E, Jensen RH, et al. (2013) Epidemiological changes with potential implication for antifungal prescription recommendations for fungaemia: data from a nationwide fungaemia surveillance programme. *Clin Microbiol Infect* 19: E343–53.
- Asensio A, Munez E, Cantero M and Ramos A (2015) *Candida guilliermondii* fungemia in hospitalized patients epidemiologically linked to a patient care attendant. *Am J Infect Control* 43: 1012–14. doi: 10.1016/j.ajic.2015.04.207
- Bitar D, Lortholary O, Le Strat Y, et al. (2014) Population based analysis of invasive fungal infections, France, 2001–2010. *Emerg Infect Dis* 20: 1149–55.
- Blake M, Embil JM, Trepman E, Adam H, Myers R and Mutcher P (2015) Pseudo outbreak of *Phaeoacremonium parasiticum* from a hospital ice dispenser. *Infect Control Hosp Epidemiol* 35: 1063–5.
- Blodgett E, Geiseler PJ, Larsen RA, Stapfer M, Qazi Y and Petrovic LM (2012) Donor derived *Coccidioides immitis* fungemia in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 14: 305–10. Centers for Disease Control and Prevention (2013) Increase in reported coccidioidomycosis — United States, 1998–2011. *MMWR* 62: 217–21.
- Chang DC, Anderson S, Wannemuehler K, et al. (2008) Testing for coccidioidomycosis among patients with community acquired pneumonia. *Emerg Infect Dis* 14: 1053–9.
- Cleveland AA, Harrison LH, Farley MM, et al. (2015) Declining incidence of candidemia and the shifting epidemiology of candida resistance in two US metropolitan areas, 2008–2013: results from population based surveillance. *PLoS One* 10: e0120452.
- Davoudi S, Graviss LS and Kontoyiannis DP (2015) Healthcare associated outbreaks due to *Mucorales* and other uncommon fungi. *Eur J Clin Invest* 45: 767–73.
- Duffy J, Harris J, Gade L, et al. (2014) Mucormycosis outbreak associated with hospital linens. *Pediatr Infect Dis J* 33: 472–6.
- Ellis D, Marriott D, Hajjeh RA, Warnock D, Meyer W and Barton R (2000) Epidemiology: surveillance of fungal infections. *Med Mycol* 38, Suppl 1: 173–82.
- Engelthaler DM, Chiller T, Schupp JA, et al. (2011) Next generation sequencing of *Coccidioides immitis* isolated during cluster investigation. *Emerg Infect Dis* 17: 227–32.
- Etienne KA, Gillece J, Hilsabeck R, et al. (2012) Whole genome sequence typing to investigate the *Apophysomyces* outbreak following a tornado in Joplin, Missouri, 2011. *PLoS One* 7: e49989.
- Guinea J (2014) Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. *Clin Microbiol Infect* 20, Suppl 6: 5–10.
- Gunaratne PS, Wijeyaratne CN and Seneviratne HR (2007) *Aspergillus* meningitis in Sri Lanka— a post-tsunami effect? *N Engl J Med* 356: 754–6.
- Kanamori H, Rutala WA, Sickbert-Bennett EE and Weber DJ (2015) Review of fungal outbreaks and infection prevention in healthcare settings during construction and renovation. *Clin Infect Dis* 61: 433–44.
- Litvintseva AP, Brandt ME, Mody RK and Lockhart SR (2015) Investigating fungal outbreaks in the 21st century. *PLoS Pathog* 11: e1004804.
- Litvintseva AP, Thakur R, Vilgalys R and Mitchell TG (2006) Multilocus sequence typing reveals three genetic subpopulations of *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* (serotype A), including a unique population in Botswana. *Genetics* 172: 2223–38.
- Lott TJ, Frade JP and Lockhart SR (2010) Multilocus sequence type analysis reveals both clonality and recombination in populations of *Candida glabrata* bloodstream isolates from U.S. surveillance studies. *Eukaryot Cell* 9: 619–25.
- Mikosz CA, Smith RM, Kim M, et al. (2014) Fungal endophthalmitis associated with compounded products. *Emerg Infect Dis* 20: 248–56.
- Neblett Fanfair R, Benedict K, Bos J, et al. (2012) Necrotizing cutaneous mucormycosis after a tornado in Joplin, Missouri, in 2011. *N Engl J Med* 367: 2214–25.
- Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, et al. (2010) Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis* 50: 1101–11.
- Pelaez T, Munoz P, Guinea J, et al. (2012) Outbreak of invasive aspergillosis after major heart surgery caused by spores in the air of the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 54: e24–31.
- Pfister JR, Archer JR, Hersil S, et al. (2011) Non-rural point source blastomycosis outbreak near a yard waste collection site. *Clin Med Res* 9: 57–65.
- Pham CD, Purfield AE, Fader R, Pascoe N and Lockhart SR (2015) Development of a multi-locus sequence typing system for medically relevant bipolaris species. *J Clin Microbiol* 53: 3239–46.
- Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, et al. (2014) Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect* 20: O245–54.
- Reingold AL (1998) Outbreak investigations— a perspective. *Emerg Infect Dis* 4: 21–7.
- Reiss E, Lasker BA, Lott TJ, et al. (2012) Genotyping of *Candida parapsilosis* from three neonatal intensive care units (NICUs) using a panel of five multilocus microsatellite markers: broad genetic diversity and a cluster of related strains in one NICU. *Infect Genet Evol* 12: 1654–60.
- Repetto EC, Giacomazzi CG and Castelli F (2012) Hospital-related outbreaks due to rare fungal pathogens: a review of the literature from 1990 to June 2011. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 31: 2897–904.
- Rocha-Silva F, Figueiredo SM, Silveira TT, et al. (2014) Histoplasmosis outbreak in Tamboril cave— Minas Gerais state, Brazil. *Med Mycol Case Rep* 4: 1–4.
- Smith RM, Derado G, Wise M, et al. (2015) Estimated deaths and illnesses averted during fungal meningitis outbreak associated with contaminated steroid injections, United States, 2012–2013. *Emerg Infect Dis* 21: 933–40.
- Smith RM, Schaefer MK, Kainer MA, et al. (2013) Fungal infections associated with contaminated methylprednisolone injections. *N Engl J Med* 369: 1598–609.
- Vallabhaneni S, Cleveland AA, Farley MM, et al. (2015) Epidemiology and risk factors for echinocandin non-susceptible *Candida glabrata* bloodstream infections: data from a large multi-site population-based Candidemia surveillance program, 2008–2014. *Epidemiol Infect* 2: ovf163.
- van der Linden JW, Arendrup MC, Warris A, et al. (2015) Prospective multicenter international surveillance of azole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Emerg Infect Dis* 21: 1041–4.
- van der Linden JW, Snelders E, Kampinga GA, et al. (2011) Clinical implications of azole resistance in *Aspergillus fumigatus*, The Netherlands, 2007–2009. *Emerg Infect Dis* 17: 1846–54.
- Vaux S, Criscuolo A, Desnos-Ollivier M, et al. (2014) Multicenter outbreak of infections by *Saprochaete clavata*, an unrecognized opportunistic fungal pathogen. *MBio* 5:e02309-14.
- Vonberg RP and Gastmeier P (2006) Nosocomial aspergillosis in outbreak settings. *J Hosp Infect* 63: 246–54.