



Erika Bonacci¹, Francesca Barzaghi², Arianna Serraiotto², Emilio Pedrotti²

¹ Dipartimento di Ingegneria per la Medicina di Innovazione - Clinica Oculistica, Università degli Studi di Verona

² Dipartimento di Chirurgia, Odontoiatria, Pediatria e Ginecologia - Clinica Oculistica, Università degli Studi di Verona

Cheratite da *Acanthamoeba*

Abstract: La cheratite da *Acanthamoeba* (AK) costituisce un'entità infettiva corneale rara ma gravata da elevata morbilità visiva, sostenuta da un protozoo ubiquitario diffuso in ambienti naturali e antropici, inclusi sistemi idrici domestici. L'incremento globale dell'uso di lenti a contatto ha profondamente modificato l'epidemiologia della patologia, configurando l'AK quale emergente problema di sanità pubblica, con prevalente interessamento di soggetti giovani e attivi e una forte associazione all'esposizione delle lenti ad acqua non sterile.

Il quadro clinico iniziale è frequentemente subdolo e aspecifico, con dolore oculare spesso sproporzionato rispetto ai reperti obiettivi, per il coinvolgimento delle terminazioni nervose corneali. La natura mimetica dell'infezione, talora indistinguibile da cheratiti erpetiche nelle fasi precoci, contribuisce a ritardi diagnostici che incidono negativamente sulla prognosi. Con la progressione stromale possono comparire segni altamente suggestivi quali l'infiltrato anulare e la cheratoneurite radiale.

La diagnosi si fonda su un approccio multimodale integrato: la valutazione biomicroscopica rappresenta il primo livello di inquadramento clinico, mentre la microscopia confocale in vivo (IVCM) consente l'identificazione diretta di cisti e trofozoiti con elevata sensibilità e specificità, configurandosi quale metodica di riferimento per una diagnosi tempestiva e non invasiva. La polymerase chain reaction (PCR) su scraping corneale costituisce un ulteriore presidio diagnostico ad alta affidabilità, particolarmente utile nei casi dubbi o in assenza di microscopia confocale. Il sospetto clinico precoce rimane tuttavia il cardine imprescindibile per un corretto iter diagnostico-terapeutico.

La gestione terapeutica è complessa e prolungata, mirata all'eradicazione delle forme trofozoitiche e, soprattutto, delle cisti, notoriamente resistenti. Il trattamento di prima linea si basa sull'impiego topico di biguanidi, in particolare polihexanide (PHMB), in monoterapia o in associazione con diamidine, con tassi di successo clinico elevati secondo le evidenze disponibili. La durata della terapia può estendersi per diversi mesi, richiedendo monitoraggio clinico e strumentale ravvicinato, nonché rigorosa aderenza del paziente. L'uso dei corticosteroidi topici rimane oggetto di dibattito e deve essere attentamente ponderato. Nei casi refrattari o complicati da assottigliamento corneale può rendersi necessario il ricorso alla chirurgia, preferibilmente mediante cheratoplastica lamellare profonda in fase di controllo infettivo.

In conclusione, la cheratite da *Acanthamoeba* rappresenta una sfida diagnostica e terapeutica di rilevante impatto clinico. Un'elevata consapevolezza da parte dell'oftalmologo, l'integrazione di metodiche diagnostiche avanzate e un trattamento tempestivo e protratto costituiscono elementi determinanti per modificare l'evoluzione naturale di questa infezione potenzialmente invalidante.

Keywords: Cheratite da *Acanthamoeba*, Lenti a contatto, Microscopia confocale in vivo (IVCM), Polymerase chain reaction (PCR), PHMB, Infiltrato ad anello, Cheratoneurite radiale.

Introduzione

La cheratite da *Acanthamoeba* (AK) rappresenta una vera e propria sfida per la comunità oftalmologica [1]. Questo protozoo ubiquitario è presente in ambienti naturali e antropici come acqua dolce, suolo e persino sistemi idrici domestici. [2,3].

Sebbene la sua incidenza sia relativamente bassa rispetto ad altre infezioni corneali, l'importanza clinica è elevata, perché la diagnosi spesso tardiva e la sua capacità di sopravvivere anche in condizioni estreme adattandosi a diversi habitat, rendono la gestione complessa e la prognosi spesso meno favorevole [4].



Figura 1 - Cheratite da Acanthamoeba. L'immagine mostra l'infiltrato ad anello circumferenziale ("ring infiltrate") indicante un quadro già avanzato di Cheratite da Acanthamoeba.

Negli ultimi decenni, l'aumento globale dell'uso di lenti a contatto ha modificato il panorama epidemiologico della AK, rendendo questa infezione una minaccia concreta per milioni di persone, spesso giovani e attive [5,6].

La letteratura internazionale documenta una crescita costante dei casi, con proiezioni che indicano un ulteriore incremento nei prossimi decenni, in assenza di efficaci strategie preventive e di una diffusa educazione sanitaria. Oltre ai dati epidemiologici, la AK solleva questioni profonde di salute pubblica: la sua insorgenza può segnare un punto di svolta nella vita di chi ne è colpito, con ripercussioni psicologiche, sociali ed economiche che vanno ben oltre la dimensione clinica oftalmica [2,5].

In questo contesto, la ricerca e la divulgazione scientifica assumono un ruolo fondamentale nel promuovere consapevolezza e prevenzione [5].

Per l'oculista diventa quindi fondamentale mantenere un elevato livello di sospetto nei casi di cheratite atipica, al fine di avviare precocemente accertamenti mirati e terapia adeguata, prima che si instaurino danni irreversibili.

Clinica

Dal punto di vista clinico, la AK si presenta inizialmente con segni spesso poco specifici: dolore oculare intenso, fotofobia, lacrimazione, iperemia. Ciò che deve attirare l'attenzione è tipicamente la discordanza tra l'entità del dolore riferito dal paziente e i reperti obiettivi relativamente modesti nella fase epiteliale [2,7]: il dolore è spesso sproporzionato rispetto alla clinica (fenomeno attribuito all'invasione delle terminazioni nervose corneali da parte dell'ameba) [7-9].

Non è, però, infrequente osservare manifestazioni

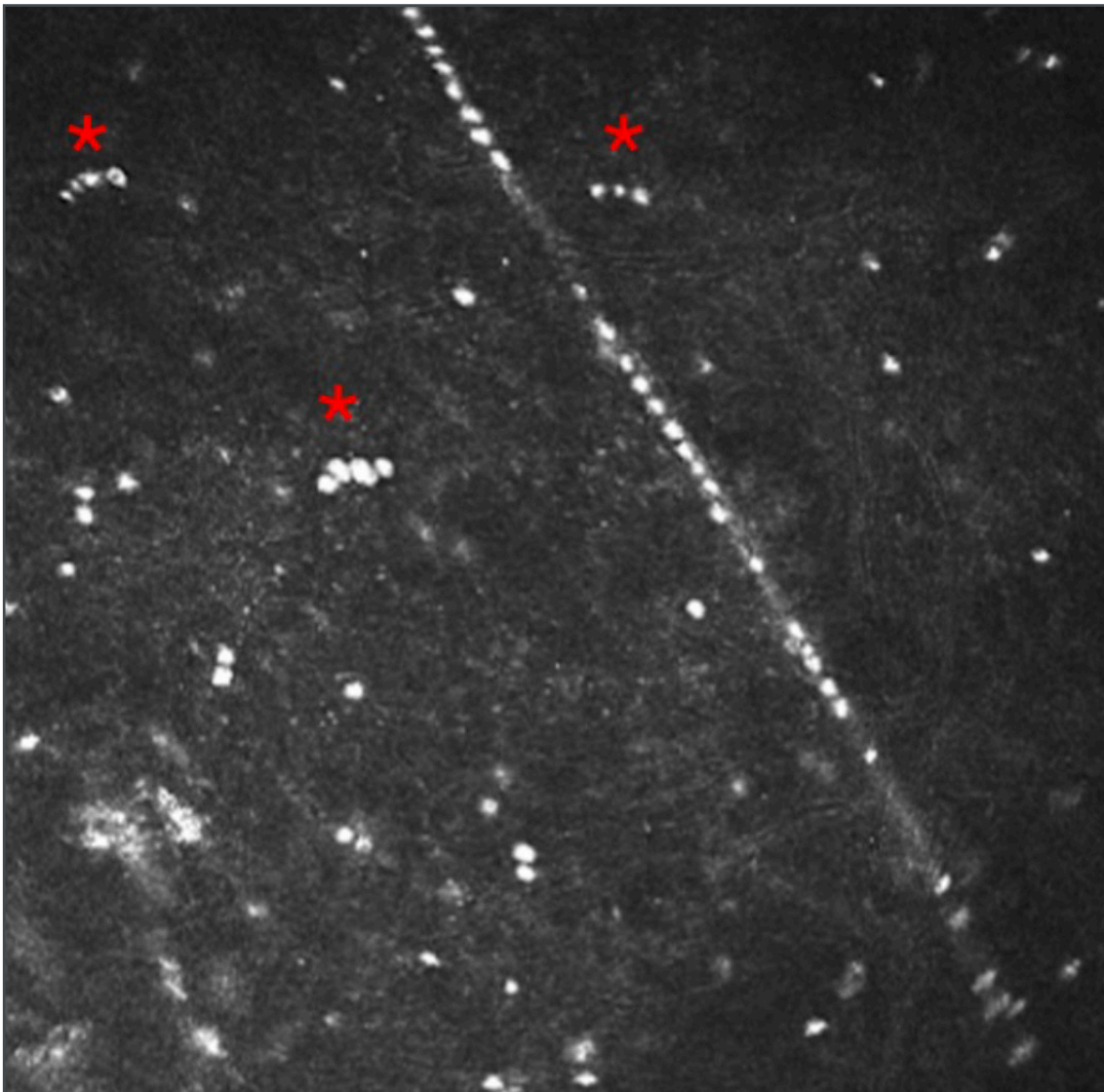


Figura 2 - Cisti da *Acanthamoeba* alla microscopia confocale (IVCM). L'immagine mostra la presenza di lesioni rotondegianti iper-reflettenti in replicazione. Al centro una lunga catena replicativa; attorno numerose cisti disposte a grappolo, triplete (asterischi) e a "a cielo stellato" che indicano infezione attiva.

iniziali di AK prive del tipico dolore; talvolta viene riportato un semplice fastidio o dolore moderato. Tuttavia, questo non deve portare ad escludere la possibile diagnosi di AK senza aver fatto gli adeguati accertamenti.

Inizialmente si possono osservare micro-epiteliopatie puntate, depositi subepiteliali, talvolta pseudodendriti che possono essere scambiate per cheratite erpetica. A tal proposito, il suggerimento è di prendere sempre in considerazione una diagnosi di AK in un quadro di "cheratite erpetica" non responsiva all'antivirale.

Con la progressione dell'infezione, l'agente invade lo stroma e può dare origine a un infiltrato ad anello circumferenziale ("ring infiltrate") e a una perineurite corneale ("radial keratoneuritis"), con lesioni radiali lungo i nervi corneali: quest'ultimo segno, se presente, è molto suggestivo di AK [10]. Nei casi più avanzati, si assiste a infiltrati multifocali stromali, ipopion e, nei casi più gravi, a progressivo assottigliamento corneale e rischio di perforazione. Data la natura spesso mimetica, il ritardo diagnostico è frequente [11].

Il fattore di rischio predominante è l'uso di lenti a contatto, soprattutto in soggetti giovani, con una correlazione significativa tra l'insorgenza della patologia e l'esposizione delle lenti a contatto ad acqua non sterile (docce, piscine, rubinetto) [7,8,12]. La letteratura sottolinea come la maggior parte dei casi si verifichi in portatori di lenti a contatto, con una percentuale che supera il 90% nei principali studi epidemiologici [5,12].

Diagnosi: LAF, IVCM e PCR

Nella pratica quotidiana, la lampada a fessura (LAF) resta il primo strumento: consente di valutare la progressione delle lesioni dall'epitelio allo stroma, identificare infiltrati radiali, depositi subepiteliali e il caratteristico anello stromale. Tuttavia, la presentazione clinica può essere mimetica e facilmente confusa con altre cheratiti, rendendo fondamentale il sospetto clinico soprattutto nei portatori di lenti a contatto con storia di esposizione ad acqua non sterile [2,7,8]. La microscopia confocale in vivo (IVCM) si è affermata come lo strumento più sensibile per la diagnosi rapida di AK, permettendo la visualizzazione diretta di cisti (doppia parete, cluster, signet ring, target sign) e trofozoiti, con una sensibilità superiore al 90% nelle casistiche recenti [14]. L'IVCM consente una diagnosi rapida e non invasiva già alla prima visita, riducendo drasticamente i tempi di attesa rispetto alla coltura e migliorando gli esiti visivi [15]. La presenza di immagini target, cluster di cisti e trofozoiti è altamente specifica e, se riconosciuta, può orientare immediatamente la gestione clinica [14]. Tuttavia, la disponibilità di IVCM non è universale, ha una lunga learning curve e la sua interpretazione richiede esperienza e formazione specifica [2,16].

La polymerase chain reaction (PCR) su scraping corneale rappresenta un ulteriore pilastro diagnostico, uno dei test molecolari più affidabili

per confermare la presenza dell'agente con sensibilità e specificità elevate e tempi di risposta rapidi [16,17, [18]. La PCR è particolarmente utile nei casi dubbi o quando la microscopia confocale non è disponibile, per confermare la diagnosi microbiologica [16].

La diagnosi di AK, quindi, si fonda su un approccio multimodale: la valutazione clinica attenta, supportata da IVCM e PCR, consente di superare le difficoltà legate alla presentazione aspecifica e di avviare tempestivamente la terapia. Il sospetto precoce è però la chiave su cui bisogna puntare per cambiare la storia clinica di questa infezione invalidante. L'oculista deve mantenere un alto livello di attenzione nei casi di cheratite atipica, soprattutto in giovani portatori di lenti a contatto, ponendo sempre la domanda: "Sto pensando anche all' Acanthamoeba?" [7,14,19].

Trattamento

Il trattamento della AK rappresenta una vera sfida per l'oculista, sia per la difficoltà di eradicare le forme cistiche dell'amœba, sia per la durata prolungata della terapia e la necessità di monitoraggio attento. Le linee guida indicate dalla letteratura prevedono l'uso topico di biguanidi (come polihexanide, PHMB, o clorexidina) agenti antimicrobici con proprietà cisticide e le diamidine (farmaco di supporto, associato spesso al PHMB, non efficace da solo nell'eliminare le cisti da Acanthamoeba). Studi randomizzati e di coorte mostrano che la monoterapia con PHMB 0,02-0,08% è efficace quanto la combinazione PHMB+diamidina, con tassi di guarigione medica superiori all'86% e buoni profili di sicurezza [21,22]. Ad oggi il PHMB è disponibile alla sola concentrazione 0.08%. Data la persistenza potenziale del parassita nelle cisti e il rischio di recidiva, la durata del trattamento può estendersi per mesi e la sospensione deve essere supportata dalla assenza di cisti all'IVCM. [4]. La

gestione oculistica umana richiede di informare il paziente sulla necessità di aderenza rigorosa al trattamento, sulla possibilità di effetti collaterali locali (bruciore, irritazione) e sull'importanza di monitoraggi frequenti. L'impatto psicologico e sociale della terapia prolungata, spesso associata a dolore e riduzione visiva, deve essere affrontato con empatia e supporto multidisciplinare. È inoltre descritto il debridement epiteliale iniziale per migliorare la penetrazione del farmaco.

Nei casi refrattari o avanzati, si possono considerare opzioni aggiuntive: voriconazolo topico o sistemico come terapia adiuvante, miltefosina (approvata dalla FDA per altre indicazioni, ma con evidenze emergenti in AK), e benzalkonio cloruro per il suo effetto anti-amebico [23-25]. Tuttavia, l'efficacia di questi agenti è inferiore

rispetto ai biguanidi e diamidine, hanno una elevata tossicità e il loro uso va riservato a casi selezionati ed avanzati [26].

L'uso dei corticosteroidi topici è controverso: generalmente si sconsiglia nelle prime fasi dell'infezione fino a quando non vi sia chiara stabilizzazione del quadro infettivo; possono essere considerati solo sotto stretta sorveglianza in un secondo momento per controllare l'infiammazione e ridurre la fibrosi, ma con cautela [20,23]. Infine, nei casi avanzati con assottigliamento corneale, o non responsivi, può rendersi necessaria una cheratoplastica (preferibilmente lamellare profonda; sarebbe da evitare una cheratoplastica perforante per il rischio di diffusione intraoculare dell'infezione). A scopo ottico, il timing dell'intervento chirurgico è da eseguire quando l'infezione è ben controllata [27,28].

REFERENCES

1. Aiello F, Gallo Afflitto G, Ceccarelli F, Turco MV, Han Y, Amescua G, Dart JK, Nucci C. Perspectives on the Incidence of Acanthamoeba Keratitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology*. 2025 Feb;132(2):206-218. doi: 10.1016/j.ophtha.2024.08.003. Epub 2024 Aug 9. PMID: 39127408.
2. Petrillo F, Tortori A, Vallino V, Galdiero M, Fea AM, De Sanctis U, Reibaldi M. Understanding Acanthamoeba Keratitis: An In-Depth Review of a Sight-Threatening Eye Infection. *Microorganisms*. 2024 Apr 9;12(4):758. doi: 10.3390/microorganisms12040758. PMID: 38674702; PMCID: PMC11052265.
3. Niederkorn JY. The biology of Acanthamoeba keratitis. *Exp Eye Res*. 2021 Jan;202:108365. doi: 10.1016/j.exer.2020.108365. Epub 2020 Nov 19. PMID: 33221372; PMCID: PMC7856181.
4. Garg D, Daigavane S. A Comprehensive Review on Acanthamoeba Keratitis: An Overview of Epidemiology, Risk Factors, and Therapeutic Strategies. *Cureus*. 2024 Aug 26;16(8):e67803. doi: 10.7759/cureus.67803. PMID: 39328676; PMCID: PMC11424229.
5. Randag AC, van Rooij J, van Goor AT, Verkerk S, Wisse RPL, Saelens IEY, Stoutenbeek R, van Dooren BTH, Cheng YYY, Eggink CA. The rising incidence of Acanthamoeba keratitis: A 7-year nationwide survey and clinical assessment of risk factors and functional outcomes. *PLoS One*. 2019 Sep 6;14(9):e0222092. doi: 10.1371/journal.pone.0222092. PMID: 31491000; PMCID: PMC6731013
6. Carnt N, Minassian DC, Dart JKG. Acanthamoeba Keratitis Risk Factors for Daily Wear Contact Lens Users: A Case-Control Study. *Ophthalmology*. 2023 Jan;130(1):48-55. doi: 10.1016/j.ophtha.2022.08.002. Epub 2022 Aug 8. PMID: 35952937.
7. List W, Glatz W, Riedl R, Mossboeck G, Steinwender G, Wedrich A. Evaluation of Acanthamoeba keratitis cases in a tertiary medical care centre over 21 years. *Sci Rep*. 2021 Jan 13;11(1):1036. doi: 10.1038/s41598-020-80222-3. PMID: 33441799; PMCID: PMC7806847.
8. Alreshidi SQ, Vargas JM, Ahmad K, Allothman AY, Albalawi ED, Almulhim A, Alenezi SH, AlBalawi HB, Alali NM, Hashem F, Aljindan M. Differentiation of acanthamoeba keratitis from other non-acanthamoeba keratitis: Risk factors and clinical features. *PLoS One*. 2024 Mar 12;19(3):e0299492. doi: 10.1371/journal.pone.0299492. PMID: 38470877; PMCID: PMC10931457.
9. Mascarenhas J, Lalitha P, Prajna NV, Srinivasan M, Das M, D'Silva SS, Oldenburg CE, Borkar DS, Esterberg EJ, Lietman TM, Keenan JD. Acanthamoeba, fungal, and bacterial keratitis: a comparison of risk factors and clinical features. *Am J Ophthalmol*. 2014 Jan;157(1):56-62. doi: 10.1016/j.ajo.2013.08.032. Epub 2013 Nov 5. PMID: 24200232; PMCID: PMC3865075.

10. Lorenzo-Morales J, Khan NA, Walochnik J. An update on *Acanthamoeba keratitis*: diagnosis, pathogenesis and treatment. *Parasite*. 2015;22:10. doi: 10.1051/parasite/2015010. Epub 2015 Feb 18. PMID: 25687209; PMCID: PMC4330640.
11. Raghavan A, Rammohan R. *Acanthamoeba keratitis* - A review. *Indian J Ophthalmol*. 2024 Apr 1;72(4):473-482. doi: 10.4103/IJO.IJO_2627_23. Epub 2024 Mar 8. PMID: 38454853; PMCID: PMC11149514.
12. Arun K, Naderi K, Hoffman J, Koay SY. *Acanthamoeba Keratitis: Analysis of Risk Factors, Diagnostic Modalities, and Clinical Outcomes at a Tertiary Referral Ophthalmic Unit*. *Cornea*. 2025 Sep 29. doi: 10.1097/ICO.0000000000004006. Epub ahead of print. PMID: 41041940.
13. Varacalli G, Di Zazzo A, Mori T, Dohlman TH, Spelta S, Coassin M, Bonini S. *Challenges in Acanthamoeba Keratitis: A Review*. *J Clin Med*. 2021 Mar 1;10(5):942. doi: 10.3390/jcm10050942. PMID: 33804353; PMCID: PMC7957573.
14. Curro-Tafili K, Verbraak FD, de Vries R, van Nispen RMA, Ghyczy EAE. *Diagnosing and monitoring the characteristics of Acanthamoeba keratitis using slit scanning and laser scanning in vivo confocal microscopy*. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2024 Jan;44(1):131-152. doi: 10.1111/opo.13238. Epub 2023 Nov 2. PMID: 37916883.
15. Lee HJ, Alipour F, Cruzat A, Posarelli M, Zheng L, Hamrah P. *Utility of In Vivo Confocal Microscopy in Diagnosis of Acanthamoeba Keratitis: A Comparison of Patient Outcomes*. *Cornea*. 2023 Feb 1;42(2):135-140. doi: 10.1097/ICO.0000000000003184. Epub 2022 Nov 21. PMID: 36582032; PMCID: PMC9811484.
16. Goh JWY, Harrison R, Hau S, Alexander CL, Tole DM, Avadhanam VS. *Comparison of In Vivo Confocal Microscopy, PCR and Culture of Corneal Scrapes in the Diagnosis of Acanthamoeba Keratitis*. *Cornea*. 2018 Apr;37(4):480-485. doi: 10.1097/ICO.0000000000001497. PMID: 29256983.
17. Bao M, Bao H, Wang S, Zhou H. *The pathogenesis, risk factors, diagnosis and treatment of Acanthamoeba keratitis*. *Front Med (Lausanne)*. 2025 Jul 24;12:1559224. doi: 10.3389/fmed.2025.1559224. PMID: 40776920; PMCID: PMC12328393.
18. Roth M, Balasiu A, Daas L, Holtmann C, Servera A, Walckling M, MacKenzie CR, Fuchsluger TA, Geerling G. *Impact of implementation of polymerase chain reaction on diagnosis, treatment, and clinical course of Acanthamoeba keratitis*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2023 Jul;261(7):1951-1959. doi: 10.1007/s00417-023-05993-7. Epub 2023 Feb 16. PMID: 36795161; PMCID: PMC10271891.
19. Azzopardi M, Chong YJ, Ng B, Recchioni A, Logeswaran A, Ting DSJ. *Diagnosis of Acanthamoeba Keratitis: Past, Present and Future*. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Aug 11;13(16):2655. doi: 10.3390/diagnostics13162655. PMID: 37627913; PMCID: PMC10453105
20. Büchele MLC, Nunes BF, Filippin-Monteiro FB, Caumo KS. *Diagnosis and treatment of Acanthamoeba Keratitis: A scoping review demonstrating unfavorable outcomes*. *Cont Lens Anterior Eye*. 2023 Aug;46(4):101844. doi: 10.1016/j.clae.2023.101844. Epub 2023 Apr 26. PMID: 37117130.
21. Dart JKG, Papa V, Rama P, Knutsson KA, Ahmad S, Hau S, Sanchez S, Franch A, Birattari F, Leon P, Fasolo A, Kominek EM, Jadczyk-Sorek K, Carley F, Hossain P, Minassian DC. *The Orphan Drug for Acanthamoeba Keratitis (ODAK) Trial: PHMB 0.08% (Polihexanide) and Placebo versus PHMB 0.02% and Propamidine 0.1*. *Ophthalmology*. 2024 Mar;131(3):277-287. doi: 10.1016/j.ophtha.2023.09.031. Epub 2023 Oct 5. PMID: 37802392.
22. Papa V, Rama P, Radford C, Minassian DC, Dart JKG. *Acanthamoeba keratitis therapy: time to cure and visual outcome analysis for different antiamebic therapies in 227 cases*. *Br J Ophthalmol*. 2020 Apr;104(4):575-581. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-314485. Epub 2019 Aug 10. PMID: 31401556.
23. Kaufman AR, Tu EY. *Advances in the management of Acanthamoeba keratitis: A review of the literature and synthesized algorithmic approach*. *Ocul Surf*. 2022 Jul;25:26-36. doi: 10.1016/j.jtos.2022.04.003. Epub 2022 Apr 22. PMID: 35462076.
24. Sunada A, Kimura K, Nishi I, Toyokawa M, Ueda A, Sakata T, Suzuki T, Inoue Y, Ohashi Y, Asari S, Iwatani Y. *In vitro evaluations of topical agents to treat Acanthamoeba keratitis*. *Ophthalmology*. 2014 Oct;121(10):2059-65. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.04.013. Epub 2014 May 29. PMID: 24880905.
25. Megha K, Sharma M, Sharma C, Gupta A, Sehgal R, Khurana S. *Evaluation of in vitro activity of five antimicrobial agents on Acanthamoeba isolates and their toxicity on human corneal epithelium*. *Eye (Lond)*. 2022 Oct;36(10):1911-1917. doi: 10.1038/s41433-021-01768-8. Epub 2021 Sep 21. PMID: 34548636; PMCID: PMC9500015.
26. Shing B, Balen M, McKerrow JH, Debnath A. *Acanthamoeba Keratitis: an update on amebicidal and cysticidal drug screening methodologies and potential treatment with azole drugs*. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021 Nov;19(11):1427-1441. doi: 10.1080/14787210.2021.1924673. Epub 2021 May 19. PMID: 33929276; PMCID: PMC8551003.
27. Alkharashi M, Lindsley K, Law HA, Sikder S. *Medical interventions for acanthamoeba keratitis*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Feb 24;2015(2):CD010792. doi: 10.1002/14651858.CD010792.pub2. PMID: 25710134; PMCID: PMC4730543.
28. Marques-Couto P, Monteiro M, Ferreira AM, Pinheiro-Costa J, Vilares-Morgado R. *Acanthamoeba Keratitis Management and Prognostic Factors: A Systematic Review*. *J Clin Med*. 2025 Apr 7;14(7):2528. doi: 10.3390/jcm14072528. PMID: 40217976; PMCID: PMC11989993.