



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e Oftalmologia

Virginia de Souza Leolino Mares

**AVALIAÇÃO DO ESPAÇO DE BERGER EM AFECÇÕES OCULARES
PELA TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA, BIOMICROSCOPIA E ANÁLISE
HISTOPATOLÓGICA**

Belo Horizonte

2019

Virginia de Souza Leolino Mares

**Avaliação do Espaço de Berger em Afecções Oculares
pela Tomografia de Coerência Óptica, Biomicroscopia e Análise
Histopatológica**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção de título de mestre em Oftalmologia.

Orientador: Professor Doutor Marcio B. Nehemy.

Coorientador: Professor Jose S. Pulido.

Linha de pesquisa: Resposta Morfofuncional do Sistema Visual a Agentes Físicos, Químicos e Biológicos.

Belo Horizonte

2019

M325a Mares, Virginia de Souza Leolino.
Avaliação do Espaço de Berger em Afecções Oculares pela Tomografia de Coerência Óptica, Biomicroscopia e Análise Histopatológica [manuscrito]. / Virginia de Souza Leolino Mares. -- Belo Horizonte: 2019.
36f.: il.
Orientador (a): Marcio B. Nehemy.
Coorientador (a): José S. Pulido.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Cirurgia e Oftalmologia.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Amiloidose. 2. Capsulotomia Posterior. 3. Vítreo Primário Hiperplásico Persistente. 4. Retinoblastoma. 5. Oftalmopatias. 6. Dissertação Acadêmica. I. Nehemy, Marcio B.. II. Pulido, José S.. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WW 140



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À
OFTALMOLOGIA

UFMG

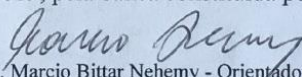
FOLHA DE APROVAÇÃO

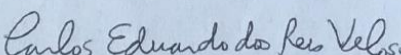
AValiação DO ESPAÇO DE BERGER EM AFECÇÕES OCULARES POR MEIO DE TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA, BIOMICROSCOPIA E ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA

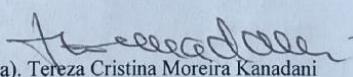
VIRGINIA DE SOUZA LEOLINO MARES

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, área de concentração RESPOSTA INFLAMATÓRIA À AGRESSÃO TECIDUAL, linha de pesquisa Resp. Morfofunc. do Sist. Visual a Agentes Fís.,Quim.e Biol..

Aprovada em 13 de dezembro de 2019, pela banca constituída pelos membros:


Prof(a). Marcio Bittar Nehemy - Orientador
UFMG


Prof(a). Carlos Eduardo dos Reis Veloso
UFMG


Prof(a). Tereza Cristina Moreira Kanadani
Instituto de Olhos - Ciências Médicas

Belo Horizonte, 13 de dezembro de 2019.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e Oftalmologia

Reitora: Prof.^a Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Fabio Alves da Silva Junior

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Humberto José Alves

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina: Prof.^a Alamanda Kfoury Pereira

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Prof.^a Eli Iola Gurgel Andrade

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e Oftalmologia: Prof.^a
Vivian Resende

Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e Oftalmologia: Prof.
Túlio Pinho Navarro

Chefe do Departamento de Cirurgia: Prof. Marco Antônio Gonçalves Rodrigues

Chefe do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia: Prof. Sebastião
Cronemberger Sobrinho

AGRADECIMENTO

Fim. Recomeço. Há quem diga que é tudo travessia.

Ao concluir mais uma etapa da minha caminhada, não encontro palavra melhor do que gratidão para expressar o misto de sensações.

Agradeço imensamente aos meus orientadores: Dr. Marcio Nehemy, que me acolheu na UFMG e Dr. Jose Pulido, que me acolheu na Clínica Mayo - Rochester. Considero-me privilegiada por ter desenvolvido o trabalho de mestrado em instituições de excelência reconhecida internacionalmente e por ter tido orientadores tão brilhantes. Obrigada por me ensinarem a oftalmologia praticada com maestria e gentileza, por me incentivarem a trabalhar com disciplina e foco para alcançar os nossos objetivos e por alimentarem em mim o amor pela retina e pela trajetória acadêmica.

Agradeço à patologista Dra. Diva Salomão que realizou a avaliação histológica desse estudo. Médica competente, brasileira, mineira e membro do departamento de patologia da Clínica Mayo. Agradeço também a toda equipe do departamento de oftalmologia da Clínica Mayo que me auxiliou na captura das imagens.

Agradeço ao IOCM pela contribuição primordial na minha formação médica como oftalmologista e retinóloga e pela extensa contribuição no meu crescimento pessoal.

Agradeço a cada paciente presente nesse estudo e a todos os outros que tive a honra de examinar e com os quais pude aprender ao longo desses anos de formação médica. “Na medicina os dias são longos, mas os anos são sempre poucos”.

Agradeço à minha família por apoiar os meus anseios, por me dar tanto amor e por entender as minhas faltas.

Finalmente, mas não menos importante, agradeço a Deus, presença constante na minha vida, a certeza de que nunca andamos sós.

Resumo

Introdução: O espaço de Berger é um espaço localizado entre a cápsula posterior do cristalino e a hialoide anterior, e ainda é pouco abordado atualmente. A revisão da literatura mostrou alguns relatos de casos em que esse espaço se encontra aberto em situações patológicas incluindo trauma, dispersão de pigmento, amiloidose vítrea e hemorragia intraocular.

Objetivos: O objetivo desse trabalho é estudar o espaço de Berger por meio da biomicroscopia, Tomografia de Coerência Óptica (OCT) e análise histopatológica e discutir a sua possível importância na manifestação de determinadas afecções oftalmológicas.

Métodos: Foi realizada a análise biomicroscópica e tomográfica de quatro casos clínicos, atendidos na Clínica Mayo, nos quais o espaço de Berger foi identificado e documentado *in vivo*. Foi realizado um estudo descritivo retrospectivo de seis olhos com retinoblastoma, enucleados e submetidos à análise histopatológica na Clínica Mayo, Rochester, MN, EUA.

Resultados: A avaliação dos casos clínicos confirmou que esse espaço retrolental encontra-se aberto em afecções oculares, em olhos pseudofácicos, podendo haver acúmulo de material amiloide no espaço de Berger em pacientes portadores de amiloidose e restos celulares ou células fantasmas em olhos com hemorragia vítrea. A avaliação histológica dos seis olhos enucleados mostrou um espaço retrolental aberto, contendo algumas células degeneradas, núcleos celulares e material proteico. Mostrou também que as células do retinoblastoma ficaram posicionadas posteriormente à hialoide anterior.

Conclusões: O espaço de Berger apresenta-se aberto e pode ser identificado em certas situações patológicas como amiloidose, hemorragia vítrea e retinoblastoma. Esse espaço foi visualizado em olhos pseudofácicos por meio da OCT nos casos relatados. O estudo do espaço de Berger pode contribuir para uma melhor compreensão de algumas doenças oculares, como as citadas anteriormente, bem como as suas complicações ou falhas terapêuticas.

Palavras-chave: Amiloidose; Cápsula posterior; Espaço de Berger; Hialoide Anterior; Retinoblastoma.

Abstract

Introduction: Berger's space is located between the posterior lens capsule and the anterior hyaloid, but is still little addressed today. A review of the literature showed some case reports where the space is open in pathological situations including trauma, pigment dispersion, vitreous amyloidosis and intraocular hemorrhage.

Objectives: The purpose of this manuscript is to evaluate Berger space using biomicroscopy, Optical Coherence Tomography and histopathological analysis, and discuss how it can be an important site in certain ophthalmological disorders.

Methods: This is a case series report of four patients, attended at Mayo Clinic, with pathological conditions which Berger's space was identified and documented by biomicroscopic and tomographic analysis. We also performed a retrospective descriptive study of six enucleated eyes from six patients with retinoblastoma, which have undergone pathological analysis and histology studies at Mayo Clinic, Rochester, MN, USA.

Results: The reported cases confirmed that Berger's space is open in some eyes condition, in pseudophakic eyes and there may be accumulation of amyloid material in the Berger's space in patients with amyloidosis and ghost cells in case of vitreous hemorrhage. Pathologic and histological studies of the six enucleated eyes showed an actual retrolental space with some degenerated cells, nuclei and protein ace in it. The retinoblastoma cells stayed posterior to the anterior hyaloid.

Conclusions: Berger's space is open and can be identified in pathological situations such as amyloidosis, vitreous hemorrhage and retinoblastoma. This space was visualized in pseudophakic eyes through OCT in the reported cases. The study of Berger's space may contribute to a better understanding of some eye diseases, such as those mentioned above, as well as their complications or therapeutic failures.

Key-words: Amyloidosis; Anterior Hyaloid; Berger's Space; Posterior Capsule; Retinoblastoma.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.	Ilustração retirada do artigo Análise Proteica da Zônula Ciliar de Bovinos e Humanos.	12
Figura 2.	Desenho anatômico realizado por Berger em seu manuscrito de 1887	13
Figura 3.	Implante de dexametasona preso no espaço de Berger.	15
Figura 4.	Caso 1. A: Olho direito em paciente portador de amiloidose apresentando opacidade de cápsula posterior. B: Avaliação por retroiluminação.	18
Figura 5.	A: Biomicroscopia do olho esquerdo mostrando aparente opacidade de capsula posterior. B: Avaliação por retroiluminação.	18
Figura 6.	A. Pós YAG laser no olho direito. B Pós YAG laser no olho esquerdo, evidenciado material aderido no quadrante temporal superior.	19
Figura 7.	Caso 2. Biomicroscopia evidenciando material amiloide retrolental.	19
Figura 8.	Tomografia de Coerência Óptica de câmara anterior evidenciando o espaço de Berger com material amiloide.	20
Figura 9.	Espaço de Berger com material amiloide evidenciado em maior aumento.	20
Figura 10.	Caso 3. Biomicroscopia evidenciando hemorragia vítrea e delimitação do Espaço de Berger (seta). A. Retroiluminação. B. Fenda luminosa.	21
Figura 11.	Caso 4. Paciente pseudofácico, sem outras comorbidades, em que foi visualizado o espaço de Berger por meio da Tomografia de Coerência Óptica de câmara anterior (seta).	21
Figura 12.	Espaço de Berger em criança (seta). Coloração HE x100.	23
Figura 13.	Retinoblastoma (seta preta) e o espaço de Berger (seta laranja). PAS. x20.	23
Figura 14.	Retinoblastoma. PAS. x40; espaço de Berger (seta) ao redor da área central da lente.	24
Figura 15.	Retinoblastoma. PAS. x100; espaço retrolental evidente (seta).	24

Figura 16.	Retinoblastoma. PAS. x100; Proteína e células provavelmente degeneradas (seta) dentro do espaço de Berger.	25
Figura 17.	Células do Retinoblastoma localizadas, em sua maioria, posteriormente à hialoide anterior com algumas células degeneradas (seta) encontradas dentro do espaço de Berger.	25
Figura 18.	Retinoblastoma posterior à hialoide anterior com algumas células degeneradas anteriormente. PAS. x100. Mesmo paciente da figura 17 em maior aumento.	26
Figura 19.	Células degeneradas no espaço de Berger.	26
Figura 20.	RB HE x20. Lâmina do acervo fixada e corada em 1922 mostrando o espaço de Berger (seta).	27
Figura 21.	HE x40. Lâmina do acervo, fixada em 1922. Espaço de Berger evidenciado. A seta identifica provável material proteico e células degeneradas.	27
Quadro 1.	Resumo das características dos quatro casos clínicos.	22

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BIL	<i>bag-in-the-lens</i>
EB	espaço de Berger
HE	hematoxilina-eosina
OCT	<i>optical coherence tomography</i>
OD	olho direito
OE	olho esquerdo
PAS	ácido periódico de Schiff
RB	retinoblastoma

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
3 OBJETIVOS	16
4 MATERIAL E MÉTODOS	17
5 RESULTADOS.....	18
6 DISCUSSÃO	28
7 CONCLUSÃO.....	31
REFERÊNCIAS.....	32
ANEXO	34
ANEXO A – FOLHA DE APROVAÇÃO.....	35
APÊNDICES.....	36

1 INTRODUÇÃO

O olho humano é um órgão complexo e milimetricamente estruturado. Acreditando na importância das pequenas dimensões, esse trabalho chama a atenção ao pequeno e pouco abordado espaço de Berger.

A literatura não apresenta um consenso sobre a definição do espaço de Berger como um espaço ocular aberto em olhos normais^(1,2). A sua localização anatômica é privilegiadamente central, sendo delimitado anteriormente pela cápsula posterior do cristalino, posteriormente pela membrana hialoide anterior e lateralmente pelos ligamentos hialoideocapsulares de Wieger^(3,4) (Figura 1). Aparentemente esse espaço encontra-se fechado em pacientes hígidos, mas pode ser demonstrado em olhos em certas condições patológicas^(6,7). A importância do espaço de Berger ainda não está bem estabelecida. O advento de novos e sofisticados métodos propedêuticos, bem como de microscópios de alta resolução, permitiram que esse espaço pudesse ser melhor avaliado, trazendo informações quanto a um possível papel desse espaço na anatomia e fisiologia oculares. A literatura é relativamente restrita sobre esse tema e limita-se, principalmente, a relatos de casos. Diante dessa situação e considerando o acesso aos modernos métodos propedêuticos, idealizamos esse estudo com a finalidade de avaliar o espaço de Berger de maneira mais ampla, incluindo métodos histológicos e a Tomografia de Coerência Óptica de segmento anterior a fim de avaliar melhor a sua possível importância em determinadas doenças.

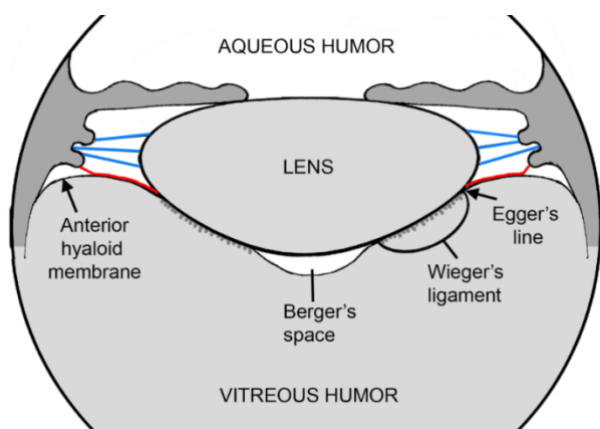


Figura 1. Ilustração retirada do artigo Análise Proteica da Zônula Ciliar de Bovinos e Humanos. Fonte: De Maria ⁽⁵⁾.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O espaço de Berger foi citado pela primeira vez na literatura em 1887 por Emil Berger, no estudo intitulado “Contribuições para a anatomia do olho em condições normais e patológicas”⁽³⁾. Emil Berger examinou as peças enucleadas *post-mortem* em câmara escura e realizou desenhos anatômicos oculares compatíveis como mostrado na Figura 2.

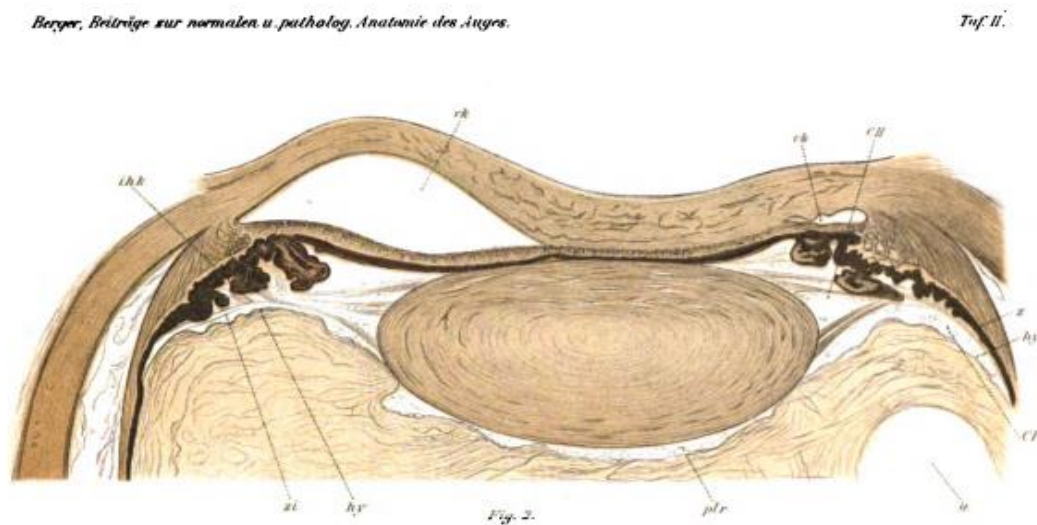


Figura 2. Desenho anatômico realizado por Berger em seu manuscrito de 1887

Fonte: Berger⁽³⁾.

Ele descreve, em seu manuscrito, ter injetado uma substância líquida intraocular para avaliar os espaços dissecados e preenchidos por ela. Foram utilizadas uma solução aquosa de anilina e outra mais densa, a clara de ovo, para esse estudo. Entretanto, levando-se em consideração a época desse experimento, podemos inferir que foram utilizadas agulhas de calibre mais grosso do que as disponíveis atualmente, podendo ter havido dissecação de algumas estruturas e possivelmente dificuldade em avaliar detalhadamente espaços tão milimétricos como este. Mesmo diante das limitações, o espaço foi descrito como parte da anatomia ocular. Berger contou com a ajuda de Wieger na avaliação das fibras que representavam o ligamento hialoideocapsular⁽³⁾. Hoje, o espaço de Berger é descrito como um compartimento potencial entre a cápsula posterior do cristalino e o humor vítreo⁽²⁾. O contato entre as duas estruturas é mantido por um ligamento

vitreolenticular circular, espessado, conhecido como ligamento hialoideocapsular ou ligamento de Wieger⁽⁴⁾. Em situação fisiológica, essa adesão parece ser forte^(1,3). Entretanto, em pacientes sob condições patológicas essa adesão pode estar enfraquecida, evidenciando um espaço retrolental^(2,6,7). Podemos encontrar na literatura relatos de alterações oculares associadas à visualização do espaço de Berger como trauma^(2,20), síndrome da dispersão pigmentar^(6,22), hemorragia vítrea^(7,21). Foi relatado um caso de opacificação idiopática⁽²⁴⁾.

Utilizando a plataforma *Google Scholar*, observamos que até 1960 havia apenas 3 publicações mencionando o espaço de Berger. Essa data coincidiu com o início do uso do microscópio cirúrgico. De 1960 a 2000 foram publicados 9 trabalhos sobre esse tópico e de 2000 até meados de 2018 esse número aumentou para 85 publicações. Esses dados demonstram um aumento do interesse da comunidade científica por esse tema. Entretanto, a maioria dos trabalhos mencionando a existência do espaço de Berger na literatura, são relatos de casos. Dentre eles é interessante citar o de Roberts *et al.*⁽⁴⁾ que descreveu uma pigmentação retrolental central em um paciente portador da síndrome de dispersão pigmentar, após episódio de trauma fechado⁽⁶⁾ e o trabalho de Li *et al.*⁽⁷⁾ que descreveu a presença de sangue no interior do espaço de Berger associada a quadro de hemorragia vítrea traumática em uma criança de 4 anos⁽⁷⁾. Ambos descreveram o depósito de substâncias dentro do espaço de Berger, comprovando a sua existência nessas afecções oculares. Há relatos na literatura recente da presença de implante de dexametasona aderido à capsula posterior do cristalino⁽⁸⁾ (Figura 3), tendo sido previamente injetado no vítreo, significando uma possível dissecação da hialoide anterior com penetração do implante no espaço de Berger.

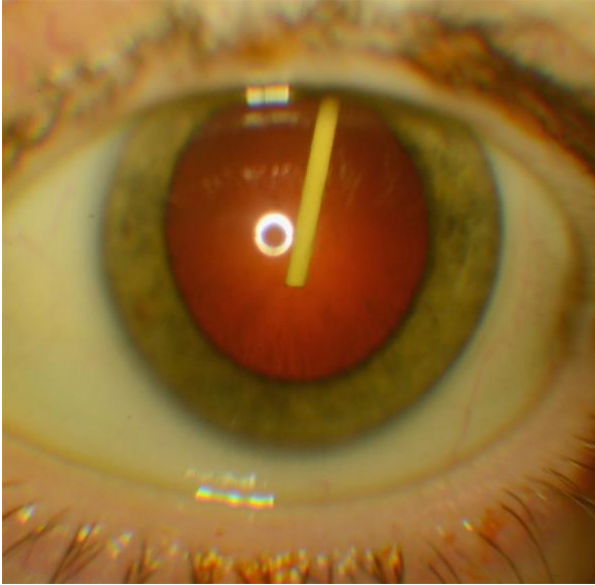


Figura 3. Implante de dexametasona preso no espaço de Berger.

Fonte: Dubrulle (8).

No campo cirúrgico, Tassignon e Dhubhghaill⁽⁹⁾ descreveram uma série de casos em que foi utilizado OCT intra-operatório na cirurgia de catarata, tendo sido possível captar imagens do espaço de Berger após a extração do cristalino⁽⁹⁾. Nesse manuscrito, os autores relataram a execução de uma técnica diferente para o implante da lente intraocular chamada “BIL” (*bag-in-the-lens*), traduzido como “saco dentro da lente” em oposição à técnica mais consagrada que é a lente dentro do saco capsular. Na técnica BIL é utilizada uma lente de desenho específico, que é posicionada de forma que a háptica posterior seja acomodada no espaço entre a capsula posterior do cristalino e a membrana hialoide anterior. Sendo assim, a lente tem a sua háptica posterior posicionada no espaço de Berger. Antes de acomodar a lente utiliza-se um visco-elástico para preenchê-lo e aumentar a proteção à membrana hialoide posterior.

3 OBJETIVOS

São objetivos deste trabalho:

- Avaliar e documentar o espaço de Berger na prática clínica por meio da biomicroscopia e pela Tomografia de Coerência Óptica de segmento anterior em determinadas doenças oculares.
- Avaliar o espaço de Berger e a hialoide anterior por meio de um estudo histopatológico.
- Analisar o espaço de Berger em determinadas doenças oculares e discutir a sua possível importância nas manifestações clínicas.

4 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi feito na clínica Mayo de Maio a Julho de 2018 e teve a aprovação do comitê de ética da clínica Mayo (*Institutional Review Board*).

Foram estudados quatro casos clínicos de pacientes atendidos na Clínica Mayo submetidos a exame oftalmológico completo, incluindo acuidade visual com tabela de Snellen, biomicroscopia e fundoscopia realizadas utilizando lâmpada de fenda Haag streit Bern BX900 TM. Foi utilizado OCT (HRA Spectralis TM, versão 1.10, Heidelberg engineering) no módulo segmento anterior, com lente VAO 01083 versão 3.3, para documentar o espaço de Berger nos olhos pseudofácicos.

Foram avaliadas lâminas de seis olhos enucleados (seis pacientes entre 1 e 4 anos), com diagnóstico de retinoblastoma. Os olhos foram fixados em formalina tamponada a 10% durante um mínimo de 48 horas. Após a fixação, os olhos foram examinados, fotografados e seccionados. Os espécimes seccionados foram processados para estudo histopatológico seguindo técnicas de inclusão em parafina, sendo posteriormente submetidos a coloração com hematoxilina-eosina (HE) e ácido periódico de Schiff (PAS) para posterior análise microscópica.

Foram também avaliadas lâminas, pertencentes ao acervo do Departamento de Patologia da clínica Mayo, de um paciente portador de retinoblastoma avançado que teve o olho enucleado em 1922. Essas lâminas do acervo, fixadas e coradas com HE e PAS se encontravam em bom estado de conservação e permitiram a identificação do espaço de Berger assim como as outras lâminas do estudo.

A avaliação histopatológica foi realizada por uma experiente patologista, Dra. Diva Salomão, em conjunto com um experiente cirurgião de retina, Dr. Jose Pulido. As fotografias das lâminas presentes nesse estudo foram tiradas pela Dra. Diva Salomão.

5 RESULTADOS

O primeiro caso clínico se refere a um paciente do sexo masculino, de 40 anos de idade, com diagnóstico prévio de amiloidose e história prévia de vitrectomia via pars plana em ambos os olhos. No momento da consulta apresentava queixa de *glare*, acuidade visual de 20/20 no olho direito (OD) e 20/25 no olho esquerdo (OE). À biomicroscopia apresentava opacidade de cápsula posterior em ambos os olhos e ao exame fundoscópico não apresentava alterações significativas. Foi submetido a capsulotomia com YAG laser em ambos os olhos, sem intercorrências. Após a capsulotomia, foi identificada a permanência de material amiloide preso no espaço entre o vítreo anterior e a lente intraocular, no quadrante temporal superior do olho esquerdo (Figuras 4,5,6). Esse caso foi publicado em 2018⁽¹¹⁾.

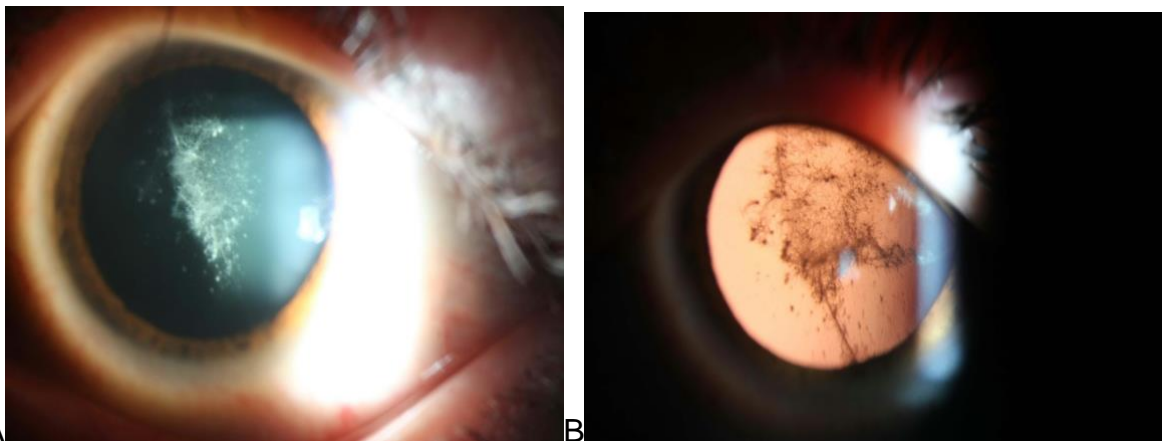


Figura 4. Caso 1. A: Olho direito em paciente portador de amiloidose apresentando opacidade de cápsula posterior. B: Avaliação por retroiluminação.

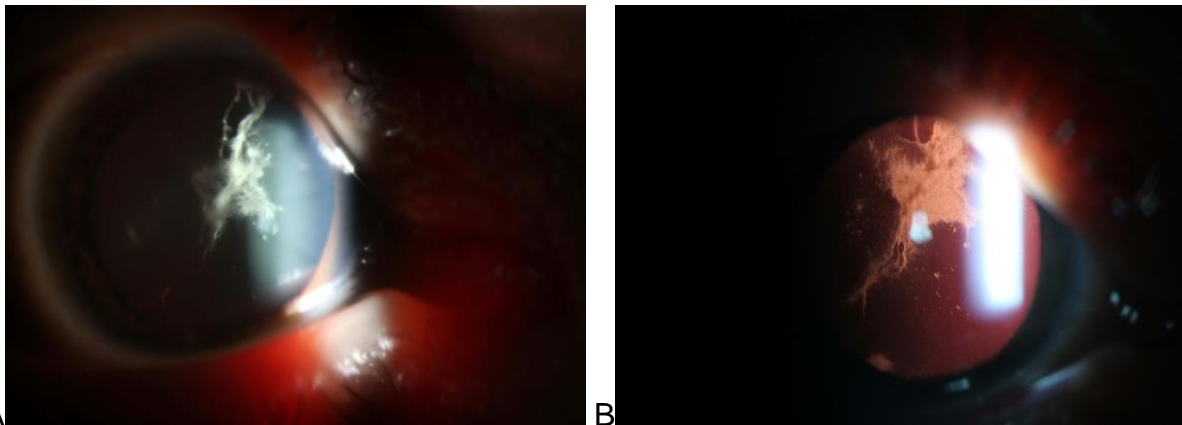


Figura 5. A: Biomicroscopia do olho esquerdo mostrando aparente opacidade de cápsula posterior. B: Avaliação por retroiluminação.

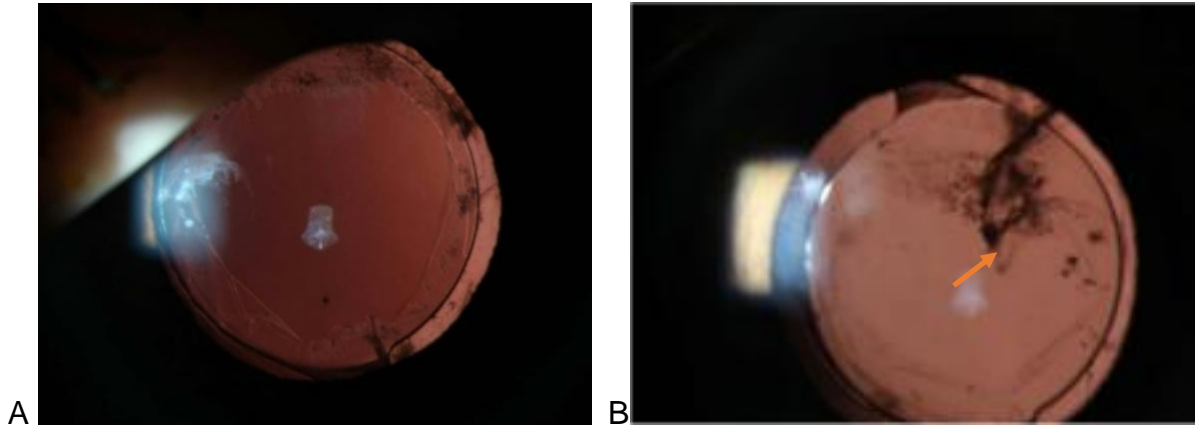


Figura 6. A: Pós YAG laser no olho direito. B: Pós YAG laser no olho esquerdo, evidenciado material aderido no quadrante temporal superior.

O segundo caso também tinha diagnóstico prévio de amiloidose. Tratava-se de paciente do sexo feminino de 42 anos de idade, que procurou atendimento médico com queixa de baixa de acuidade visual no OE. Tinha história prévia de cirurgia de catarata e vitrectomia via *pars plana* em ambos os olhos. No momento da consulta apresentava acuidade visual corrigida de 20/25 no OD e 20/40 no OE. À biomicroscopia foi visualizado material amiloide depositado no espaço retrolental em ambos os olhos (Figura 7). À fundoscopia, foi visualizada alteração de brilho macular no OE, compatível com provável adesão de material amiloide na região foveal. Foi realizada OCT de câmara anterior em que foi evidenciado o EB com depósito de material amiloide em seu interior, assim como na hialoide anterior (Figura 8 e 9).

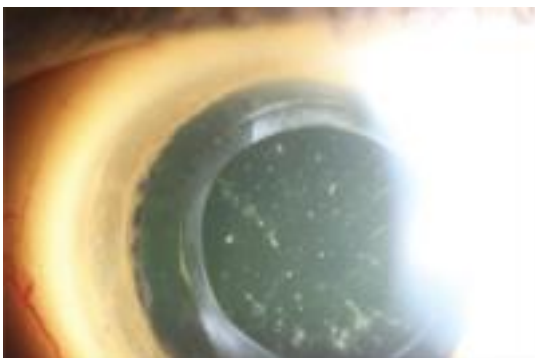


Figura 7. Caso 2. Biomicroscopia evidenciando material amiloide retrolental.

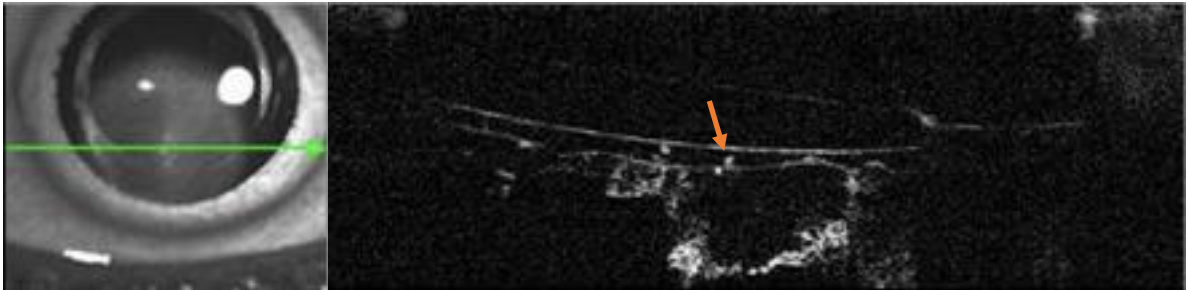


Figura 8. Tomografia de Coerência Óptica de câmara anterior evidenciando o espaço de Berger com material amiloide.

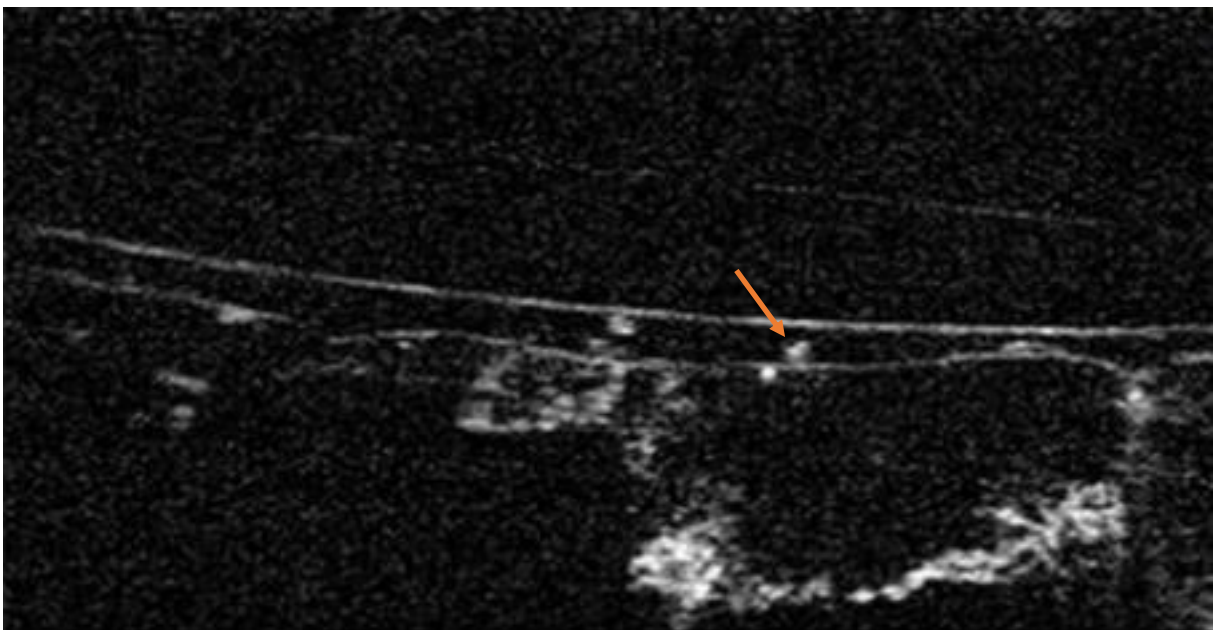


Figura 9. Espaço de Berger com material amiloide evidenciado em maior aumento.

O terceiro caso refere-se a um paciente de 52 anos, sexo feminino, fática, com quadro de hemorragia vítrea extensa que permitiu delinear o espaço de Berger posteriormente pela interface do vítreo hemorrágico e anteriormente pela cápsula posterior do cristalino. Dessa forma, o espaço tornou-se evidente ao exame biomicroscópico. O espaço encontrava-se aberto e era possível identificar sangue e prováveis células fantasmas no seu interior (Figura 10). A fundoscopia foi inviável por opacidade de meios.

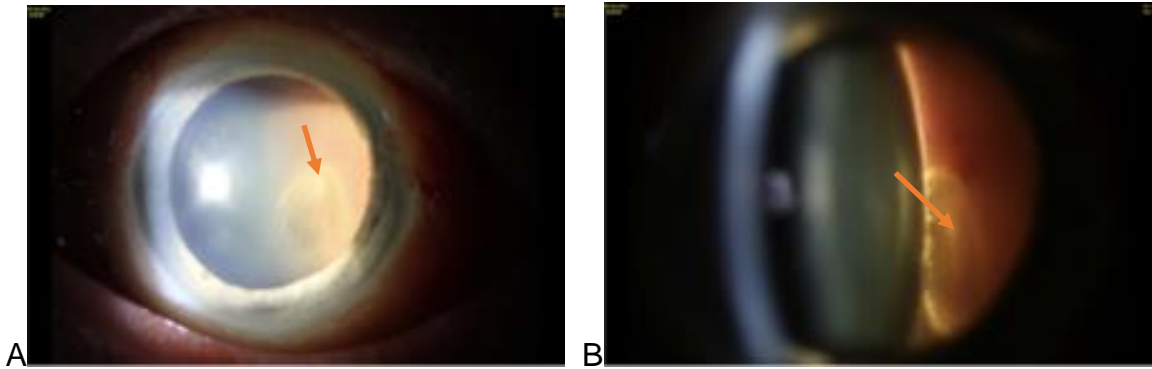


Figura 10. Caso 3. Biomicroscopia evidenciando hemorragia vítrea e delimitação do Espaço de Berger (seta). A. Retroiluminação. B. Fenda luminosa.

O quarto caso refere-se a uma paciente do sexo feminino, de 61 anos, pseudofácica, sem outras comorbidades, em que foi possível identificar o EB aberto por meio da biomicroscopia e documentado pela OCT de câmara anterior (Figura 11).

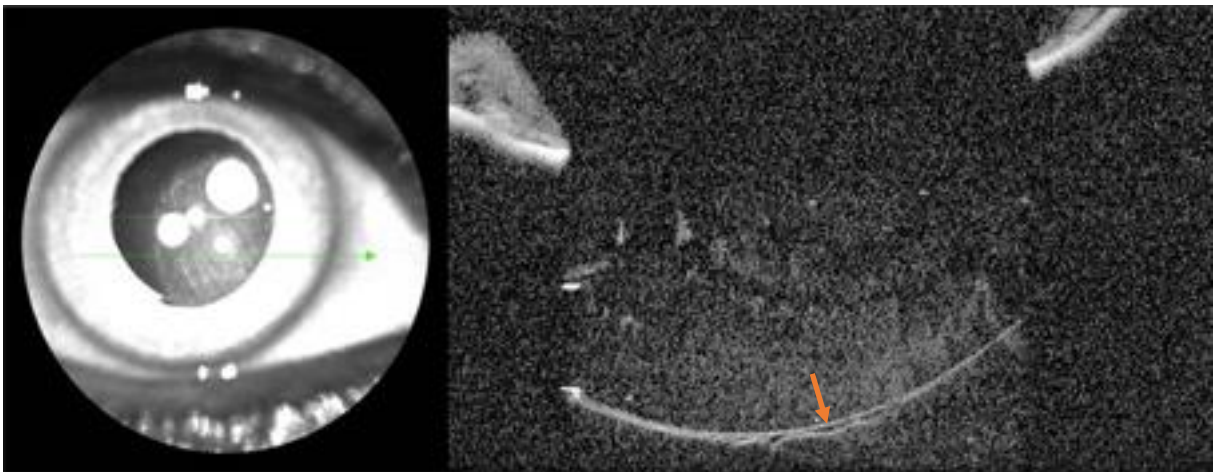


Figura 11. Caso 4. Paciente pseudofácico, sem outras comorbidades, em que foi visualizado o espaço de Berger por meio da Tomografia de Coerência Óptica de câmara anterior (seta).

Quadro 1. Resumo das características dos quatro casos clínicos.

Caso	Unilateral ou Bilateral	Diagnóstico	Biomicroscopia	Fundoscopia	OCT
1	Bilateral	Amiloidose e pseudofacia	Capsulotomia por YAG laser e presença de material amiloide no EB	Normal	Não realizado
2	Bilateral	Amiloidose e pseudofacia	Opacidade retrolental no EB	Normal no OD. Material amiloide em região foveal do OE	EB aberto com Material amiloide visibilizado
3	Unilateral	Hemorragia vítrea	Hemorragia vítrea e o EB delimitado por ela	Inviável	Não realizado
4	Unilateral	Pseudofacia	Visualizado o EB	Sem alterações	Visualizado o EB aberto e vazio

O estudo histopatológico retrospectivo aborda olhos de crianças portadoras de retinoblastoma. Realizou-se a análise anatomopatológica e histológica de seis olhos enucleados de pacientes portadores de retinoblastoma, atendidos na Mayo Clinic. As imagens confirmaram as delimitações do EB previamente descritas nesse trabalho: anteriormente pela cápsula posterior do cristalino, bilateralmente pelo ligamento de Wieger e posteriormente pela membrana hialoide anterior. O vítreo apresentava-se com grande quantidade de células tumorais, em uma disposição peculiar, uma vez que elas não atravessavam a hialoide anterior, acumulando-se na periferia do vítreo anterior sem tocar a cápsula posterior do cristalino. Entre essas duas estruturas, vítreo e cristalino, foi possível identificar o espaço preenchido por material de provável origem proteica e núcleos celulares degenerados. Dessa forma, além de comprovar histologicamente a existência desse espaço, o estudo sugere que a hialoide anterior serve como uma membrana semi-permeável, que não permite a passagem de células inteiras (Figuras 12-19).

Foram avaliadas ainda lâminas do acervo do Departamento de Patologia referentes a um paciente portador de retinoblastoma em estágio avançado, que teve

o olho enucleado em 1922. As lâminas fixadas em 1922 corroboram os achados do estudo atual (Figuras 20 e 21).

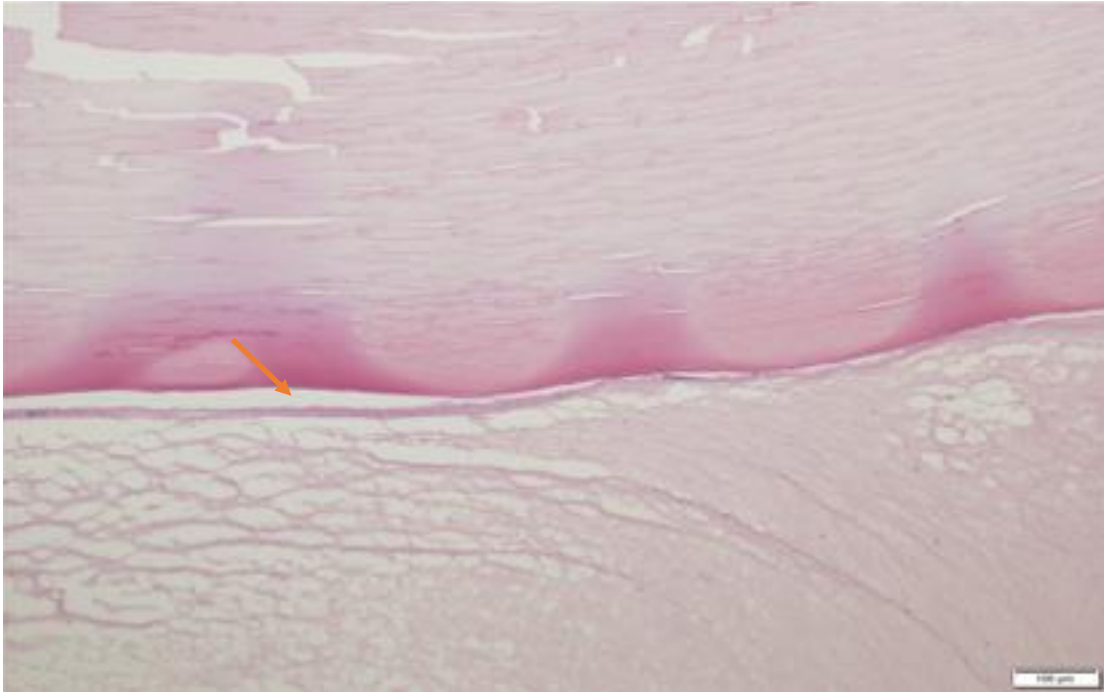


Figura 12. Espaço de Berger em criança (seta). Coloração HE x100.

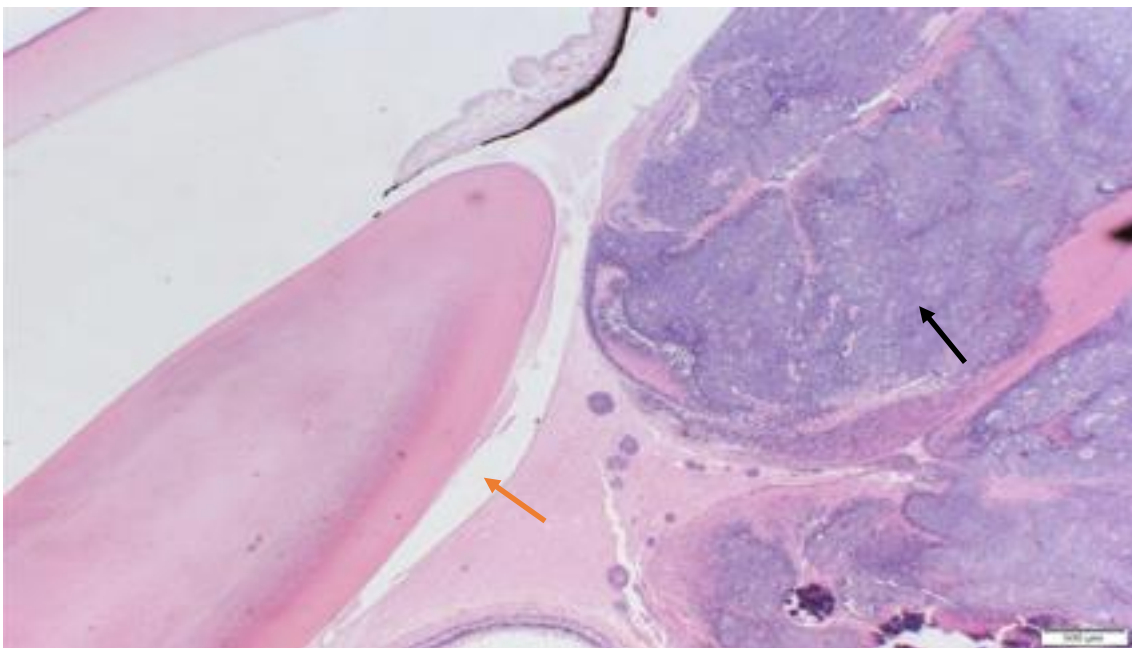


Figura 13. Retinoblastoma (seta preta) e o espaço de Berger (seta laranja). PAS. x20.

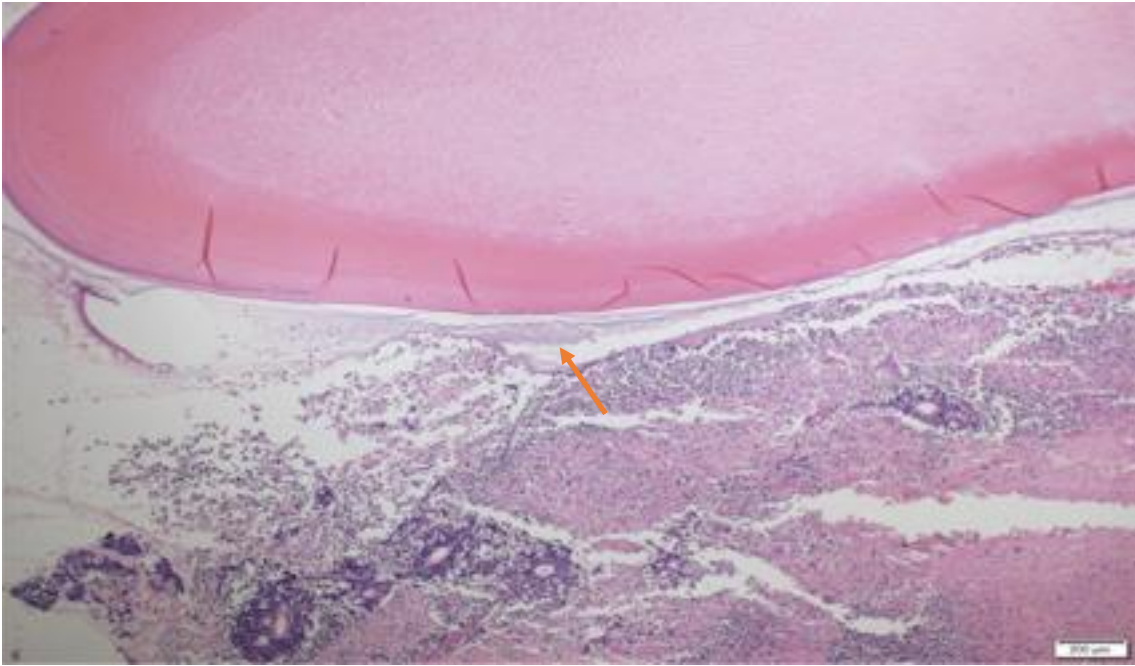


Figura 14. Retinoblastoma. PAS. x40; espaço de Berger (seta) ao redor da área central da lente.

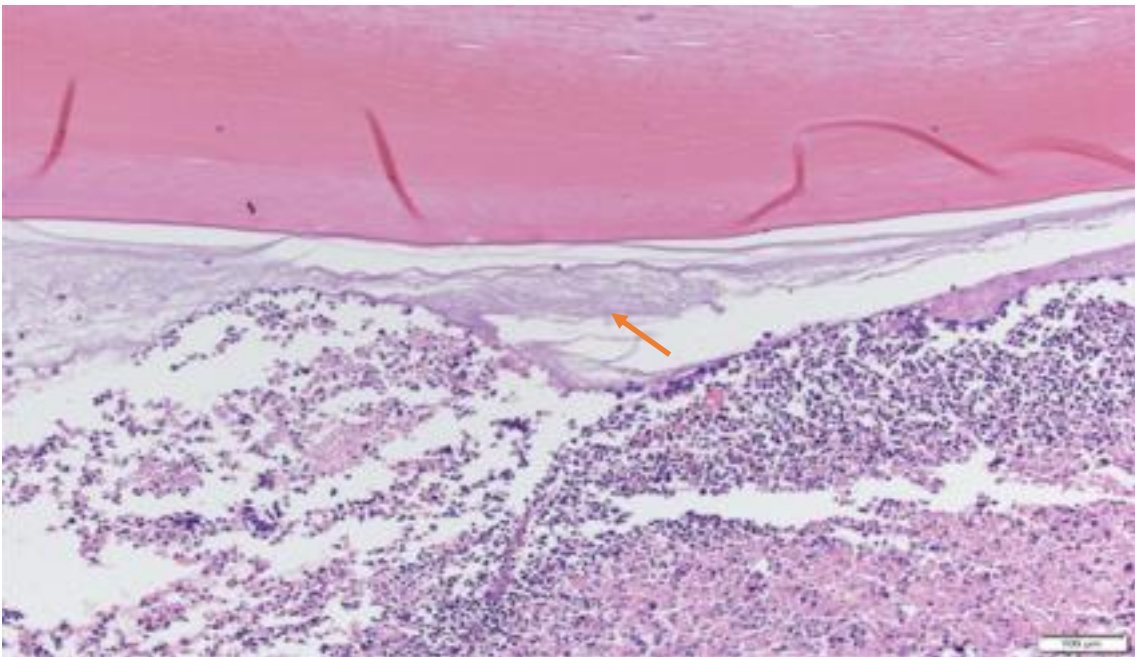


Figura 15. Retinoblastoma. PAS. x100; espaço retrolental evidente (seta).

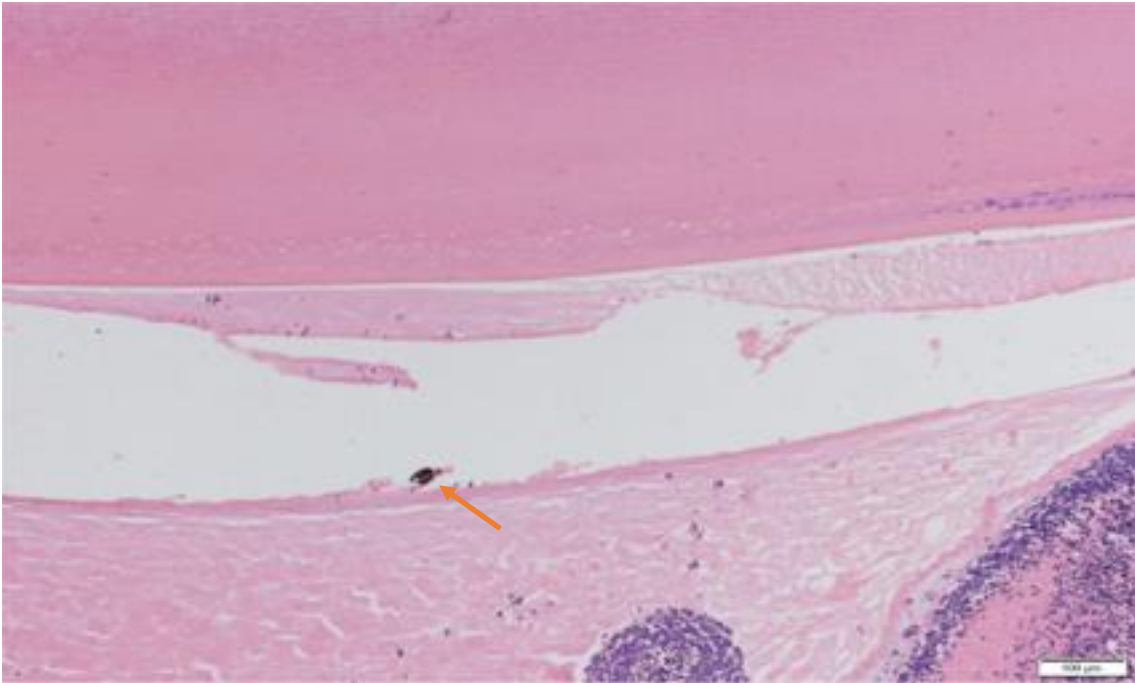


Figura 16. Retinoblastoma. PAS. x100; Proteína e células provavelmente degeneradas (seta) dentro do espaço de Berger.

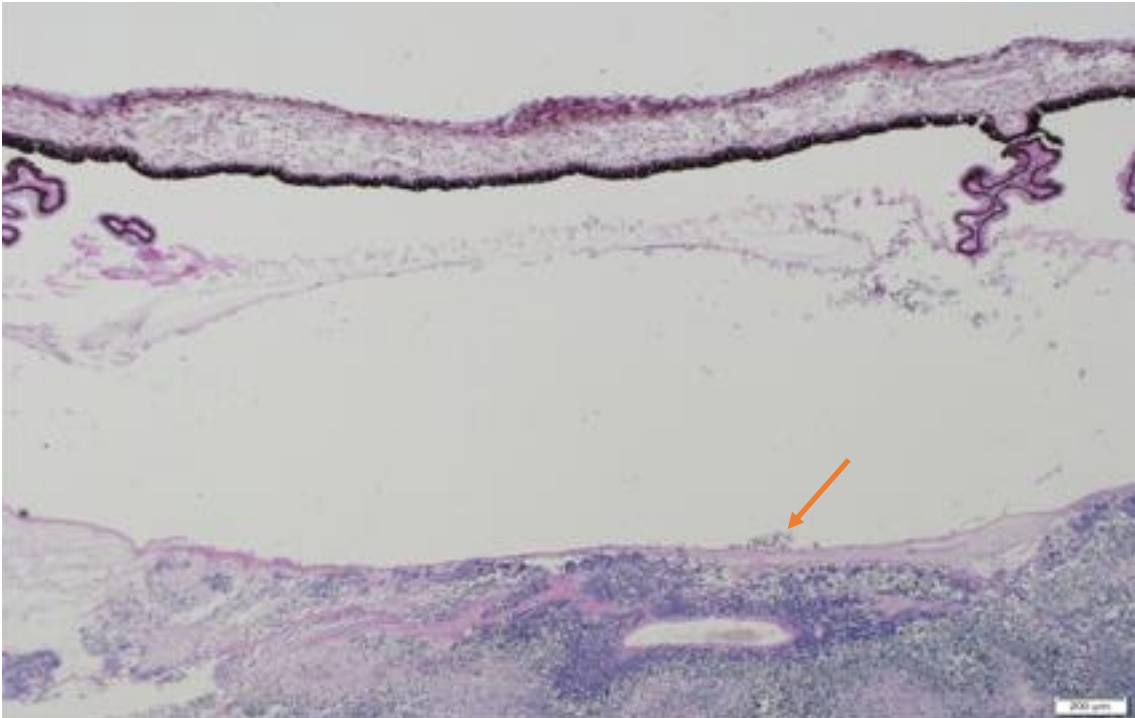


Figura 17. Células do Retinoblastoma localizadas, em sua maioria, posteriormente à hialoide anterior com algumas células degeneradas (seta) encontradas dentro do espaço de Berger.

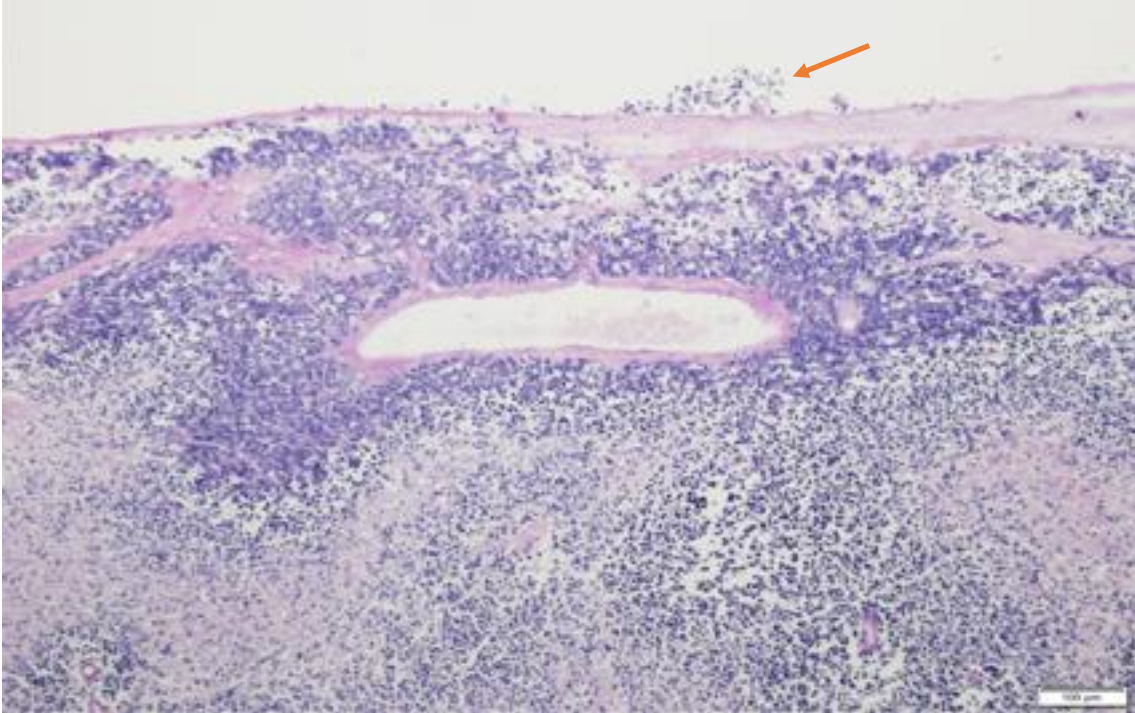


Figura 18. Retinoblastoma posterior à hialoide anterior com algumas células degeneradas anteriormente. PAS. x100. Mesmo paciente da figura 17 em maior aumento.

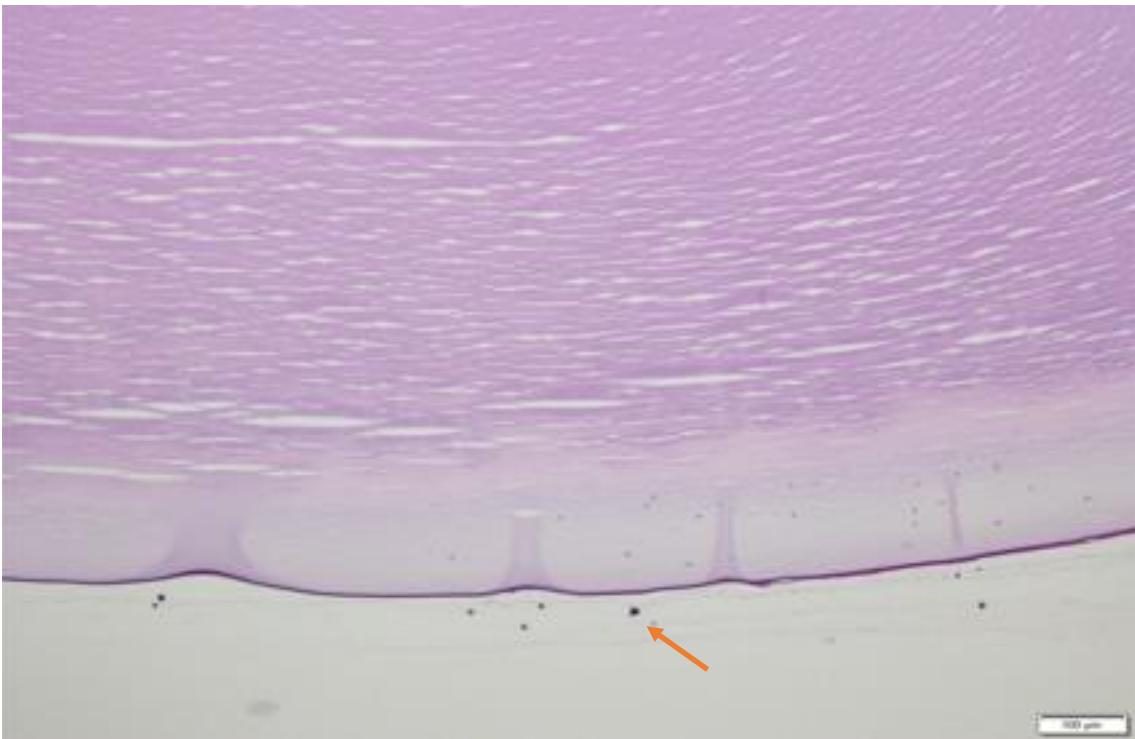


Figura 19. Células degeneradas no espaço de Berger.

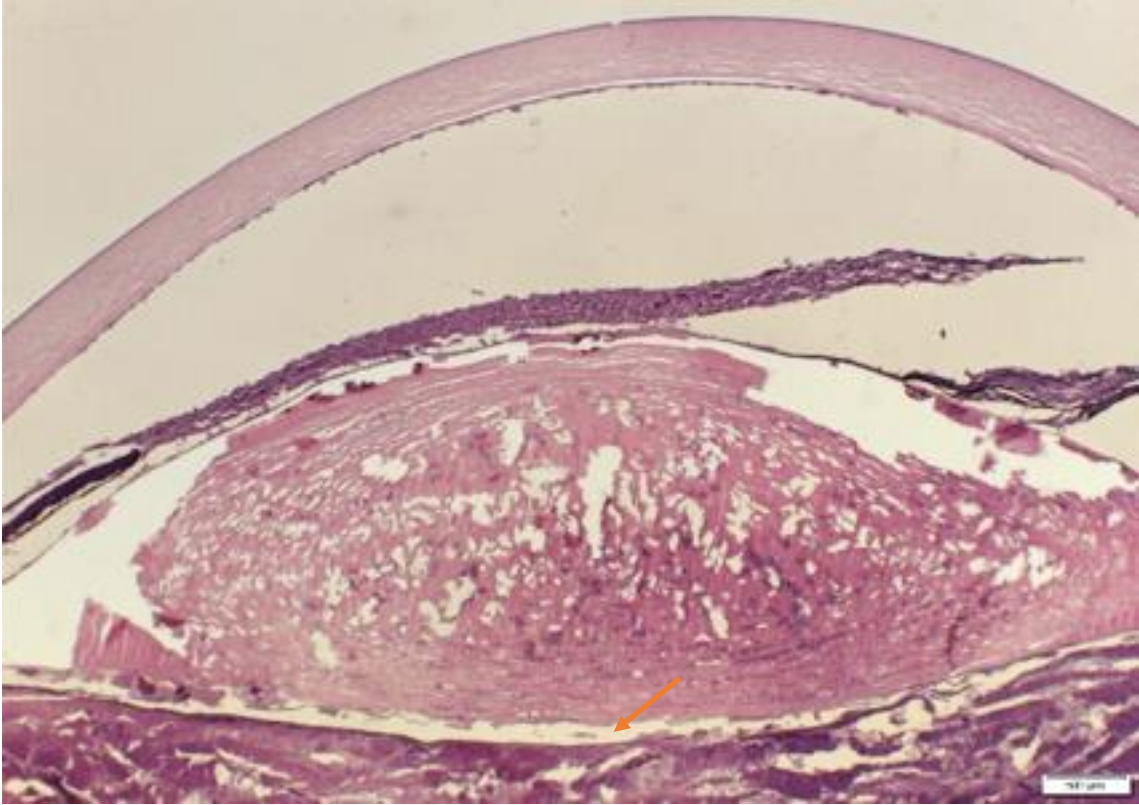


Figura 20. RB HE x20. Lâmina do acervo fixada e corada em 1922 mostrando o espaço de Berger (seta).

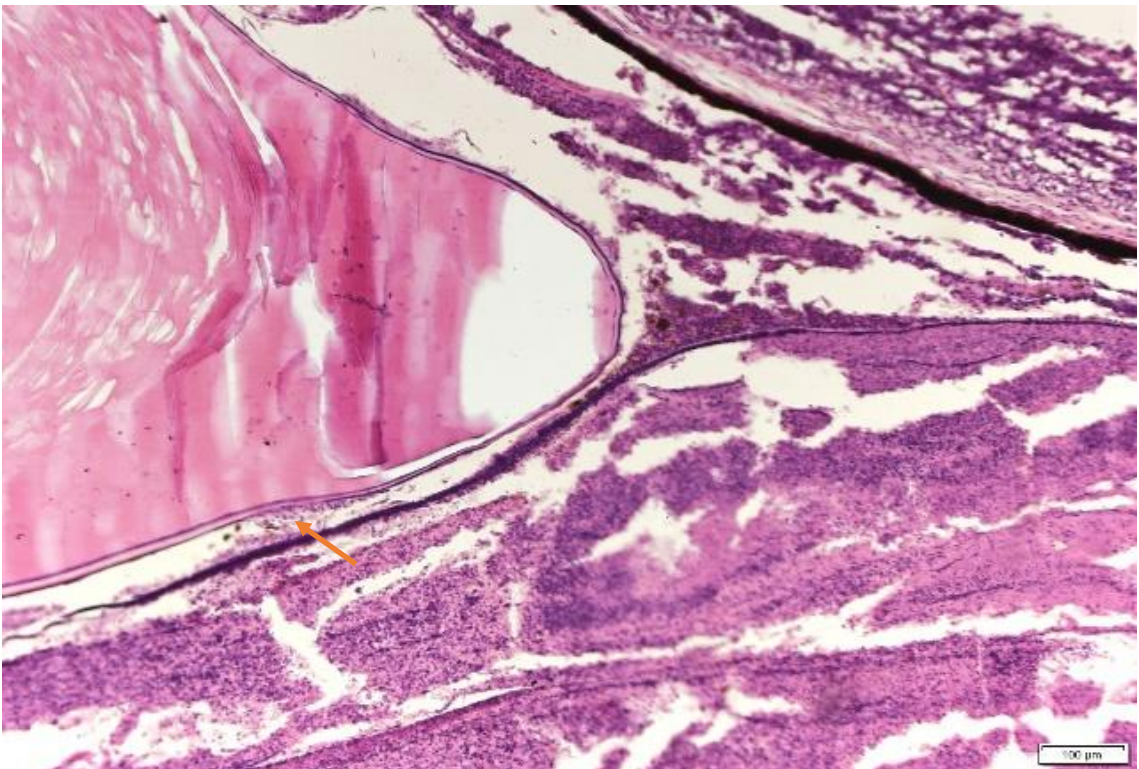


Figura 21. HE x40. Lâmina do acervo, fixada em 1922. Espaço de Berger evidenciado. A seta identifica provável material proteico e células degeneradas.

6 DISCUSSÃO

Os casos clínicos estudados permitiram a avaliação bimodal do espaço de Berger por meio da biomicroscopia fotografada e da OCT de câmara anterior. De acordo com o nosso conhecimento, a documentação desse espaço retrolental por meio da OCT de câmara anterior na prática clínica foi relatada pela primeira vez em um trabalho escrito pelo nosso grupo de pesquisa durante o desenvolvimento dessa tese em 2018⁽¹²⁾ e, posteriormente, em um segundo artigo publicado em parceria com o *London Health Sciences Centre*: London, ON, CA em 2019⁽¹³⁾. Acreditamos que o registro do espaço de Berger pela OCT foi possível devido às alterações patológicas que podem deixar o ligamento de Wieger mais enfraquecido e o espaço mais aberto, assim como pelo fato de serem olhos pseudofácicos, uma vez que a lente intraocular é uma interface mais fina do que o cristalino. A menor espessura da lente permite registrar imagens de estruturas localizadas mais posteriormente no olho, se comparado a imagens feitas em olhos fáxicos com o mesmo método.

Considerando os achados do estudo histológico dos seis olhos enucleados e a semi-permeabilidade da membrana hialoide anterior, a interpretação do aspecto biomicroscópico do paciente com hemorragia vítrea (Figura 10) leva à reflexão de que, possivelmente, o sangue dentro do espaço de Berger incluiria eritrócitos degenerados e células fantasmas, vindo do vítreo, ocupando a região inferior do espaço. De fato, o seu aspecto clínico difere do aspecto clínico da hemorragia adjacente.

O estudo histopatológico desse trabalho se refere a pacientes portadores de retinoblastoma (RB). O RB é o tumor intraocular mais comum na infância e pode se apresentar unilateral ou bilateralmente. O sinal mais comum dessa doença é a leucocoria e o seu tratamento depende do estágio da doença no momento do diagnóstico⁽¹⁰⁾.

Os achados da análise histológica sugerem que células tumorais íntegras do RB não invadem o espaço de Berger. Em se tratando de tumores, poderia haver uma preocupação se a hialoide anterior, mantendo propriedades de semi-permeabilidade, impediria que quimioterápicos utilizados na câmara vítrea pudessem atingir níveis terapêuticos adequados para atuar sobre células tumorais sequestradas no espaço de Berger. Nesse caso, poderia favorecer a proliferação dessas células nesse local, tornando-o privilegiado para o crescimento de células tumorais em olhos assim

tratados. Esse estudo não evidenciou células íntegras nesse espaço, sugerindo que a hialoide anterior possa ser uma barreira relativa para a passagem destas células.

Seguindo nessa perspectiva de raciocínio, é possível ainda especular sobre a importância do espaço de Berger na refratariedade de tratamento das uveítes posteriores envolvendo micro-organismos como bactérias e fungos localizados nesta região. Assim é que endoftalmites pós operatórias envolvendo bactérias de baixa virulência como, por exemplo, o *Propionibacterium acnes* ou fungos localizados junto da cápsula posterior do cristalino, frequentemente são refratárias ao tratamento exclusivo com antibiótico intravítreo associado ou não a vitrectomia⁽¹⁴⁾. É fato reconhecido que esses casos frequentemente necessitam de capsulectomia total ou parcial para que o processo infeccioso seja debelado. Obviamente a remoção cirúrgica parcial ou completa da cápsula posterior com grande quantidade de colônias contribui para esse sucesso. É possível, entretanto, que uma maior difusão de antibiótico para essas áreas tenha um papel adicional para uma melhor resposta terapêutica. Com a possibilidade da avaliação desse espaço pela OCT de câmara anterior, abre-se uma perspectiva de expandir o conhecimento dessa afecção e avaliar a possibilidade de ser um sítio privilegiado para os micro-organismos.

O acesso cirúrgico ao espaço de Berger é difícil pelas suas pequenas dimensões e delicado posicionamento. A vitrectomia é um tratamento eficaz para doenças como a amiloidose⁽¹⁵⁾, hemorragias vítreas⁽²³⁾, e glaucoma maligno^(16, 17, 25, 26), mas deve-se estar atento na abordagem do vítreo anterior, devido ao risco de danificar estruturas próximas como o cristalino, o que poderia resultar em catarata em pacientes fácicos.

Berger, em seu manuscrito, relata ter utilizado solução aquosa de anilina e clara de ovo para separar os espaços intraoculares e estudá-los⁽³⁾, entretanto ele teve mais sucesso para dissecar o espaço pós zonular, canal de Petit, com uma substância mais densa como a albumina presente na clara do ovo. Hoje em dia, temos disponível no mercado substâncias densas mais adequadas, os viscoelásticos, contendo hialuronato de sódio, utilizados para a manutenção da câmara anterior e proteção do endotélio corneano durante a cirurgia de catarata. Os viscoelásticos estão, também, sendo utilizados para preencher o espaço de Berger na técnica de implante de lente intraocular “*Bag-in-the-lens*”, já que nesses casos as hápticas posteriores da lente ficam abaixo da cápsula posterior, e o uso dessa substância pode proteger a hialoide anterior⁽¹⁸⁾. A melhor escolha dentre eles são os viscos coesivos, como o Healon™,

devido à sua maior viscosidade, cadeia molecular mais pesada e, portanto, maior poder de dissecação das adesões. Dessa forma, a dissecação desse espaço poderia facilitar a vitrectomia anterior com hialoidectomia para o tratamento de doenças como o glaucoma maligno, amiloidose vítrea e hemorragia vítrea, de forma a proteger um pouco mais o cristalino e a câmara anterior. Estudos recentes demonstraram que essa dissecação pode ainda ser realizada utilizando ar injetado com uma seringa pelo canal de petit, rompendo os ligamentos de Wieger e separando a hialoide anterior da cápsula posterior⁽¹⁹⁾. A pneumodissecação poderia evitar a força de tração localizada na cápsula posterior da lente e na retina pelas adesões durante a vitrectomia.

Este estudo apresenta limitações inerentes aos estudos observacionais e descritivos, baseados em dados de prontuário médico. Apresenta ainda, como limitação, não ter sido avaliado um grupo controle. Apesar destas limitações, por contar com uma avaliação patológica criteriosa, boa seleção de pacientes, boa estrutura para captação de imagens e adequada documentação dos casos, este estudo trouxe informações relevantes e consistentes para a avaliação da importância do espaço de Berger.

7 CONCLUSÃO

Os achados deste estudo, permitem concluir que:

- O espaço de Berger pode ser visualizado e documentado por meio de uma biomicroscopia minuciosa.
- Em olhos pseudofácicos, a OCT de câmara anterior pode identificar o espaço de Berger.
- O espaço de Berger encontra-se aberto nas afecções oculares avaliadas neste estudo.
- A hialoide anterior apresentou características sugestivas de uma membrana semi-permeável, que provavelmente impede a passagem de células inteiras ao espaço de Berger.



REFERÊNCIAS

1. Albrecht M, Eisner G. The hyalo-capsular zonula. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1982;218(2):88-92.
2. Roberts DK, Miller E, Kim LS. Pigmentation of the posterior lens capsule central to Wieger's ligament and the Scheie line: a possible indication of the pigment dispersion syndrome. *Optom Vis Sci.* 1995;72(10):756-62.
3. Berger E. *Beiträge zur Anatomie des Auges in Normalem und Pathologischem Zustande.* Wiesbaden: Bergmann; 1887.
4. Wieger G. Über den Canalis Petiti und ein 'Ligamentum hyaloideocapsulare. Thesis [die Promotion] - Inaug.-Diss. der Med. Fakultät der Kaiser Wilhelm-Universität Straßburg; 1883.
5. De Maria A, Wilmarth PA, David LL, Bassnett S. Proteomic Analysis of the Bovine and Human Ciliary Zonule. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017 1;58(1):573-585.
6. Turgut B, Türkçüoğlu P, Deniz N, Catak O. Annular and central heavy pigment deposition on the posterior lens capsule in the pigment dispersion syndrome. *Int Ophthalmol.* 2008;28(6):441-5.
7. Li ST, Yiu EP, Wong AH, Yeung JC, Yu LW. Management of traumatic haemorrhage in the Berger's space of a 4-year-old child. *Int Ophthalmol.* 2017;37(4):1053-5.
8. Dubrulle P, Fajnkuchen F, Qu L, Giocanti-Aurégan A. Dexamethasone implant confined in Berger's space. *Springerplus.* 2016 Oct 13;5(1):1786.
9. Tassignon MJ, NíDhubhghaill S. Real-Time Intraoperative Optical Coherence Tomography Imaging Confirms Older Concepts About the Berger Space. *Ophthalmic Res.* 2016;56(4):222-6.
10. AlAli A, Kletke S, Gallie B, Lam WC. Retinoblastoma for Pediatric Ophthalmologists. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2018;7(3):160-8.
11. Mansukhani SA, Pulido JS, Khanna SS. Nd:YAG capsulotomy for the management of posterior capsular amyloidosis. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2018 10;13:50-2.
12. Mares V, Nehemy MB, Salomão DR, Goddard S, Tesmer J, Pulido JS. Multimodal Imaging and Histopathological Evaluation of Berger's Space. *Ocular Oncology Pathology.* 2019. <https://www.karger.com/Article/FullText/495724>.
13. Diaconita V, Rihani H, Mares V, Nehemy MB, Bakri SJ, Pulido JS. The use of anterior segment optical coherence tomography (ASOCT) in demonstrating recurrence of vitreoretinal lymphoma (VRL) in the anterior vitreous. *Int J Retina Vitreous.* 2019;5:19.

14. Manners RM, Canning CR. Posterior lens capsule abscess due to *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermidis* following extracapsular cataract extraction. *Br J Ophthalmol*. 1991;75(12):710-2.
15. Venkatesh P, Selvan H, Singh SB, Gupta D, Kashyap S, Temkar S, et al. Vitreous Amyloidosis: Ocular, Systemic, and Genetic Insights. *Ophthalmology*. 2017; 124(7):1014-22.
16. Shahid H, Salmon JF. Malignant glaucoma: a review of the modern literature. *J Ophthalmol*. 2012;2012:852659.
17. Foreman-Larkin J, Netland PA, Salim S. Clinical Management of Malignant Glaucoma. *J Ophthalmol*. 2015;2015:283707.
18. Tassignon MJ, Gobin L, Mathysen D, Van Looveren J, De Groot V. Clinical outcomes of cataract surgery after bag-in-the-lens intraocular lens implantation following ISO standard 11979-7:2006. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(12):2120-9.
19. Kam YW, Funk RO, Barnard L, Ajlan RS. New endoscopic surgical approach for anterior hyaloid dissection in phakic and pseudophakic patients. *Retina*. 2019;39Suppl 1:S129-S132.
20. Campanella PC, Aminlari A, DeMaio R. Traumatic cataract and Wieger's ligament. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1997;28(5):422-3.
21. Nomata H, Yoshitomi F, Okisaka S. [Space of Berger and hyaloideo-capsular ligament of Wieger]. *Rinsho Ganka*. 2000;54:1034-5. [Japanese].
22. Al-Mezaine HS. Central posterior capsule pigmentation in a patient with pigment dispersion and previous ocular trauma: a case report. *Indian J Ophthalmol*. 2010;58(4):336-7.
23. Tolentino FI, Lee PF, Schepens CL. Biomicroscopic study of vitreous cavity in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1966;75(2):238-46.
24. Tanaka H, Ohara K, Shiwa T, Minami M. Idiopathic opacification of Berger's space. *J Cataract Refract Surg*. 2004;30(10):2232-4.
25. Mackool RJ, Sirota M. Infusion misdirection syndrome. *J Cataract Refract Surg*. 1993;19(5):671-2.
26. Quigley HA, Friedman DS, Congdon NG. Possible mechanisms of primary angle-closure and malignant glaucoma. *J Glaucoma*. 2003;12(2):167-80. Review.

ANEXO

ANEXO A – FOLHA DE APROVAÇÃO

	UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA	UFMG 
---	---	--

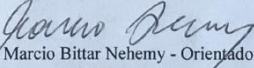
FOLHA DE APROVAÇÃO

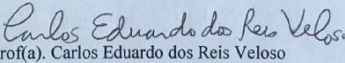
**AVALIAÇÃO DO ESPAÇO DE BERGER EM AFECÇÕES OCULARES POR MEIO
DE TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA, BIOMICROSCOPIA E ANÁLISE
HISTOPATOLÓGICA**

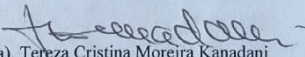
VIRGINIA DE SOUZA LEOLINO MARES

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, área de concentração RESPOSTA INFLAMATÓRIA À AGRESSÃO TECIDUAL, linha de pesquisa Resp. Morfofunc. do Sist. Visual e Agentes Fis., Quim. e Biol..

Aprovada em 13 de dezembro de 2019, pela banca constituída pelos membros:


Prof(a). Marcio Bittar Nehemy - Orientador
UFMG


Prof(a). Carlos Eduardo dos Reis Veloso
UFMG


Prof(a). Tereza Cristina Moreira Kanadani
Instituto de Olhos - Ciências Médicas

Belo Horizonte, 13 de dezembro de 2019.

APÊNDICES

Multimodal Imaging and Histopathological Evaluation of Berger's Space

Virginia Mares^{a,b} Marcio B. Nehemy^b Diva R. Salomão^{a,c} Shannon Goddard^a
Jaime Tesmer^a Jose S. Pulido^a

^aDepartment of Ophthalmology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA; ^bDepartment of Ophthalmology, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil; ^cDivision of Anatomic Pathology, Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

Keywords

Amyloid · Berger's space · Optical coherence tomography · Vitreous

Abstract

Objective: To demonstrate the multimodal imaging and histopathology of Berger's space. **Methods:** We conducted a retrospective in vivo analysis of 4 patients demonstrating Berger's space with intraocular pathological conditions, documented by slit-lamp biomicroscopic photography and, in 2 patients, also by optical coherence tomography (OCT). Additionally, we carried out a retrospective histological study of 7 enucleated eyes with retinoblastoma demonstrating Berger's space. A review of the literature was also performed. **Results:** Two eyes had slit-lamp photographs. One case showed Berger's space surrounded by vitreous hemorrhage. In the other case, amyloid was trapped within Berger's space. In another 2 eyes that were pseudophakic, Berger's space was visible on anterior segment OCT. One had amyloid trapped in Berger's space that could be seen with OCT. The histological review of the 7 enucleated eyes with advanced retinoblastoma demonstrated the presence of pyknotic cells in Berger's space. **Conclusions:** Berger's space is an actual

space in pathological conditions and can be an important site of pathology. Additionally, to our knowledge, this is the first time that Berger's space has been documented by anterior segment OCT in a clinical setting. © 2019 S. Karger AG, Basel

Introduction

Berger's space is described as a potential compartment between the posterior surface of the lens and the vitreous humor. The earliest reference to Berger's space was made in 1887, by Emil Berger [1]. He evaluated enucleated eyes post mortem and created meticulous anatomical illustrations of the space. Berger had help from his colleague Wieger in evaluating the fibers representing the hyalocapsular ligament [1, 2].

The contact between the posterior lens capsule and the anterior hyaloid face is maintained by a thickened circular vitreolenticular adhesion [3], known as the hyalocapsular ligament or Wieger's ligament. Under physiologic conditions, this adhesion is fairly strong. However, in patients with pathological conditions, this attachment is weakened, resulting in a retrolental space: Berger's space.

KARGER

© 2019 S. Karger AG, Basel

E-Mail karger@karger.com
www.karger.com/ooop

Jose S. Pulido, MD, MBA, MPH, MS
Department of Ophthalmology, Mayo Clinic
200 First Street, SW
Rochester, MN 55905 (USA)
E-Mail pulidojose@mayo.edu

The pathologic conditions associated with this phenomenon include trauma [4], pigmentary dispersion syndrome [5], vitreous hemorrhage [6], intraocular tumors, and amyloidosis. There is also a case described in the literature with the presence of a dexamethasone implant in Berger's space [7].

Surgical access to Berger's space is difficult, due to its small size and close proximity to the lens. Therefore, the authors would like to confirm the existence of Berger's space and discuss its importance based on noninvasive imaging modalities such as biomicroscopy and anterior segment optical coherence tomography (OCT). To the best of our knowledge, this is the first report of the use of OCT for documenting Berger's space in a clinical setting. Additionally, we performed a histopathological analysis of enucleated eyes for a better morphologic understanding.

Materials and Methods

A review of the English-language literature was performed using PubMed. Keywords searched included Berger's space, anterior hyaloid, lens capsule, and retinoblastoma.

This is a retrospective study of 4 patients seen at Mayo Clinic in Rochester, MN, USA, with diagnoses of amyloidosis, vitreous hemorrhage, and pseudophakia. All 4 patients underwent complete ophthalmologic examination. Biomicroscopic images were recorded using a Haag-Streit BX 900 device, and we used Spectralis HRA OCT (version 1.10; Heidelberg Engineering) in the anterior segment module, with a VAO 01083 (version 3.3) anterior chamber lens, to document Berger's space in the pseudophakic eye.

Additionally, we performed a retrospective review of 7 enucleated eyes with retinoblastoma: 5 from patients recently seen at Mayo Clinic, 1 consultation case from an outside hospital, and 1 case seen at Mayo Clinic in 1922 to which we had access to through the histopathological slides in the teaching files of one of the authors (D.R.S.). The 6 recently enucleated eyes had been fixed for a minimum of 48 h in 10% buffered formalin. Following fixation, the eyes were examined, photographed, and sectioned. The sections were then paraffin embedded and stained with hematoxylin-eosin (H&E) and periodic acid-Schiff (PAS) for subsequent microscopic examination. The histopathological evaluation was performed by an experienced ocular pathologist (D.R.S.) and a vitreoretinal surgeon (J.S.P.). Attention was focused on Berger's space, the vitreous, the posterior chamber, and the anterior hyaloid for the presence of tumor cell infiltration.

Results

Case Series

The findings on the 4 cases that demonstrated Berger's space in vivo are summarized below.

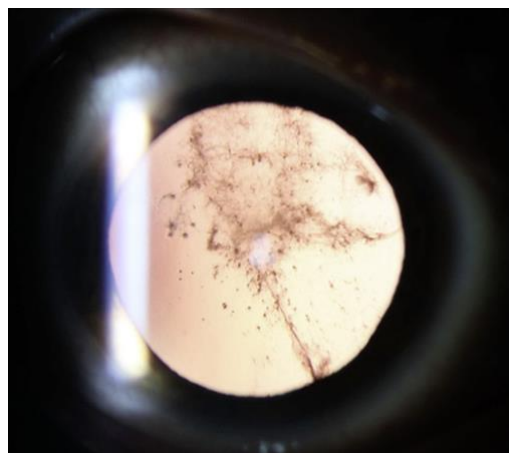


Fig. 1. Amyloid material confined to Berger's space before capsulotomy.

Case 1

A 40-year-old male patient with a medical history of systemic transthyretin amyloidosis and an ocular history of cataract surgery and vitrectomy presented with complaint of visually significant glare. The case is described elsewhere in depth (accepted by the *American Journal of Ophthalmology Case Reports*). Briefly, visual acuity was 20/20 in the right eye (OD) and 20/25 in the left eye (OS). However, brightness acuity testing revealed a visual acuity of 20/200 OS. Retrocapsular opacification was noted in both eyes and the fundus examination was unremarkable. Nd:YAG (neodymium-doped yttrium aluminum garnet) laser capsulotomy was performed on both eyes, and vision improved (Fig. 1).

Case 2

A 56-year-old female patient reported sudden decreased vision in her left eye as a result of a significant vitreous hemorrhage. Biomicroscopic examination was performed due to the presence of surrounding blood. It was possible to delineate the presence of Berger's space. It was also possible to see probable ghost cells inside Berger's space. There was no view of the fundus (Fig. 2).

Case 3

A 63-year-old pseudophakic female patient came to the clinic for routine examination. It was possible to see Berger's space on anterior segment OCT. It is possible

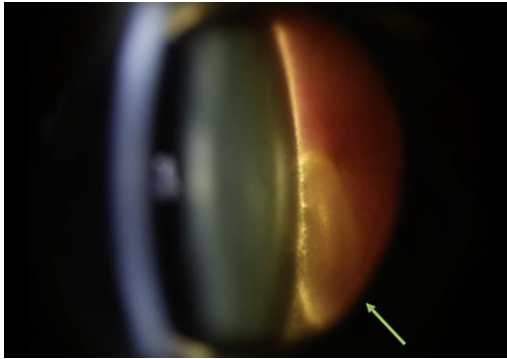


Fig. 2. Vitreous hemorrhage delineating Berger's space with blood inside inferiorly (arrow).

that the absence of her natural lens combined with disturbance from cataract surgery was enough to create a visible Berger space in this patient (Fig. 3).

Case 4

A 42-year-old female patient with a history of systemic transthyretin amyloidosis noticed blurred vision in her left eye. Her previous ocular history included cataract surgery and vitrectomy in both eyes. At the time of initial presentation, her visual acuity was 20/25 OD and 20/40 OS. Biomicroscopy revealed amyloid deposition in the retrolental space in both eyes (Fig. 4a). Fundus examination showed a macular abnormality OS compatible with amyloid deposition in the fovea. Macular OCT identified the posterior hyaloid and amyloid material attached to the fovea (Fig. 4b). Because we had been able to visualize Berger's space by anterior segment OCT in case 3, we attempted to use it here, and it showed that Berger's space was visible with deposits of amyloid material inside it as well as on the surface of the anterior hyaloid (Fig. 4c).

Retrospective Review of Enucleated Eyes

The histopathological review of 6 enucleated eyes from 6 patients with advanced retinoblastoma showed that Berger's space was well visualized in this pathological condition. On examination, there were numerous tumor cells in the vitreous. However, these tumor cells were not observed to cross the anterior hyaloid face. In Berger's space, it was possible to identify pyknotic cells and proteinaceous material.

These findings were also visualized on the slides of an enucleated eye at Mayo Clinic from 1922, from a patient with advanced retinoblastoma (Fig. 5a). Therefore, in addition to histological confirmation of the existence of Berger's space, it appears that the anterior hyaloid serves as a semipermeable membrane which does not allow the passage of tumor cells. Proteinaceous material appears to easily cross the membrane (Fig. 5b–f).

Discussion

There are a few papers describing the existence of Berger's space and its associated pathological conditions in the literature. Using Google Scholar, we found that before 1960 there were only 3 studies mentioning Berger's space. This coincides with the beginning of the use of the surgical microscope. From 1960 until 2000 there were 9 studies, and from 2000 until 2018 the number of studies mentioning Berger's space increased to 85. This signifies a growing interest in this anatomical space over the last few years.

Tolentino et al. [8], in their "Biomicroscopic Study of Vitreous Cavity in Diabetic Retinopathy," described a visible arc between the hyalocapsular ligament and the central portion of the posterior lens surface free of blood in cases of vitreous hemorrhage, similar to our case 2. When observing optical sections, the authors described the blood deposits forming a wedge between the detached anterior hyaloid and the posterior lens capsule. Roberts et al. [9] described central retrolental pigmentation in a case of blunt trauma with pigment dispersion syndrome, and, corroborating this finding, Li et al. [6] discusses a case of traumatic hemorrhage in Berger's space in a 4-year-old child.

Most of the literature on Berger's space consists of case reports, but the importance of this anatomical location for microsurgery has increased. Tassignon and Ní Dhubhghaill [3] succeeded in imaging this space intraoperatively using anterior segment OCT following lens extraction, and Tassignon et al. [10] performed phacoemulsification with a bag-in-the-lens implant technique as opposed to the more common "lens-inside-the-capsular-bag" technique. This technique involves the use of a bag-in-the-lens ocular implant. The lens is positioned so that the posterior flange is positioned in Berger's space. A viscoelastic is used to fill the space for greater protection of the hyaloid and to physically dissect this space. The use of filtered air to pneumodissect an anatomical plane beginning at Petit's ca-

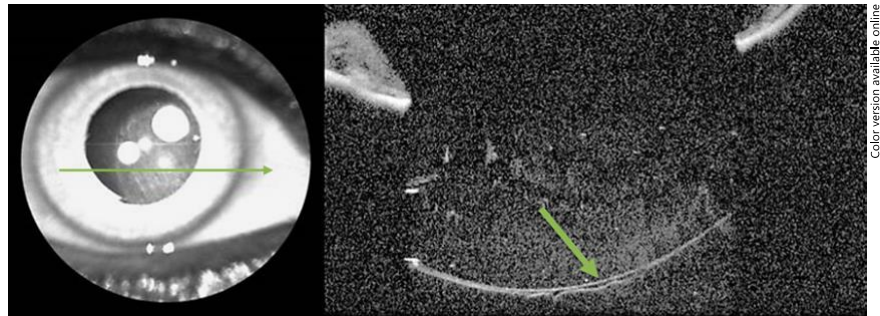


Fig. 3. Berger's space in a pseudophakic patient on anterior segment OCT. The arrow shows the anterior hyaloid and Berger's space.

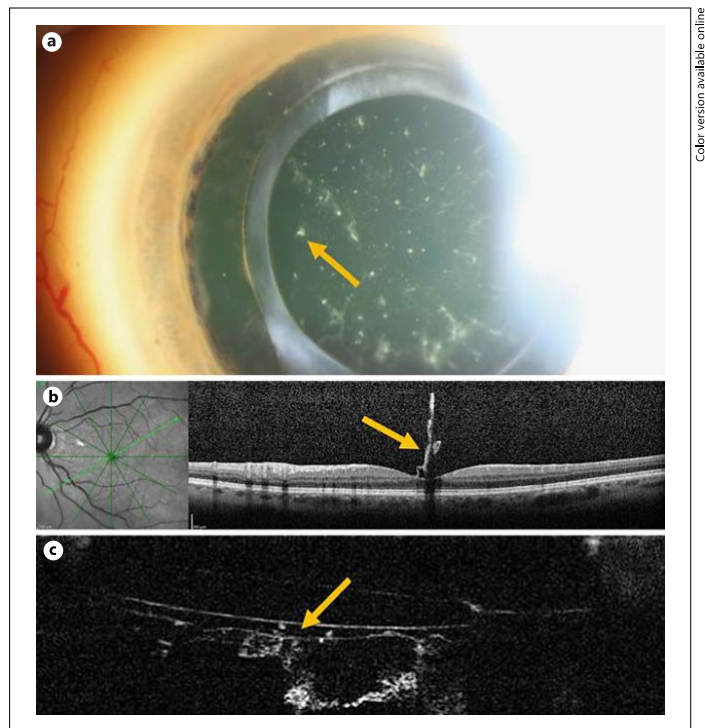


Fig. 4. **a** Amyloid material in the retrolental space, one spot of amyloid material being indicated by the arrow. **b** Amyloid material attached to the fovea demonstrated by OCT. **c** Berger's space demonstrated by anterior segment OCT, with amyloid material inside it. The arrows identify amyloid material trapped in the anterior hyaloid and within Berger's space.

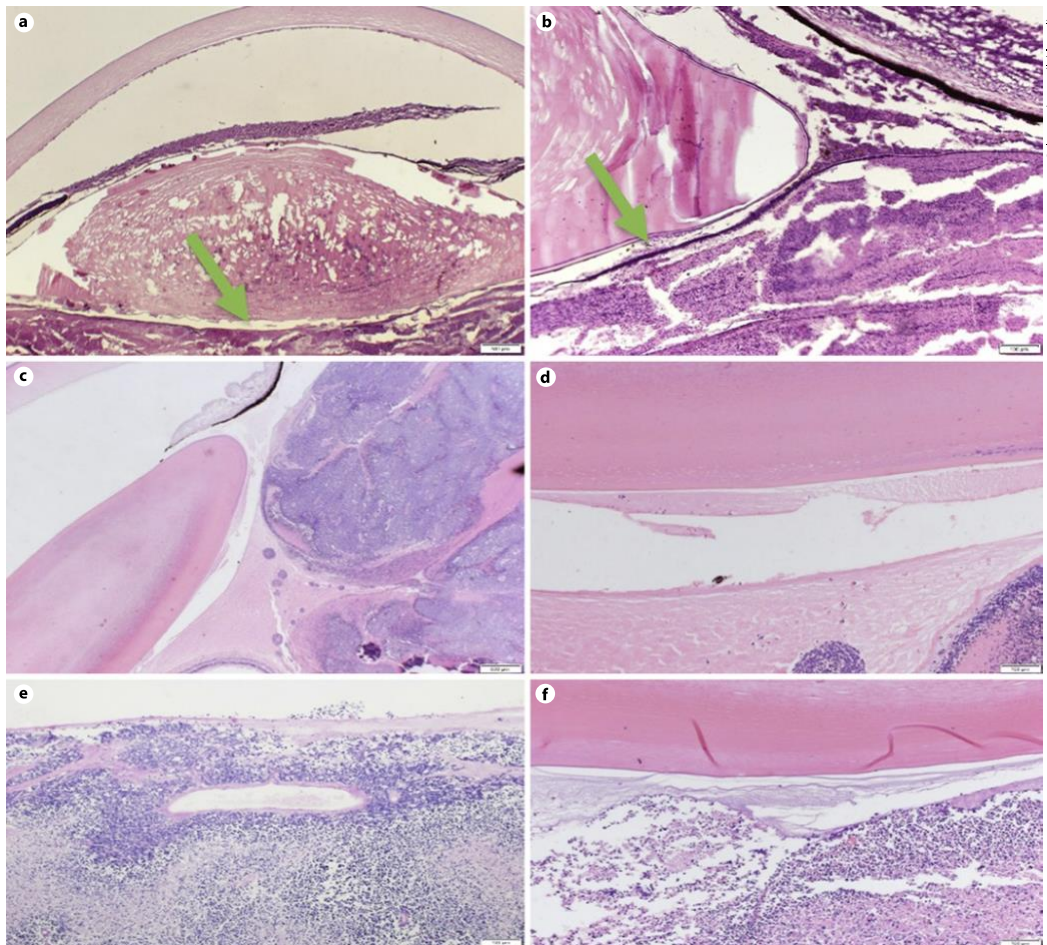


Fig. 5. a Berger's space in a histopathological slide from a patient with advanced retinoblastoma from the year 1922. Arrow: Berger's space. H&E. $\times 20$. **b** Magnified image from the same patient. The arrow shows probable proteinaceous and pyknotic cells within the

space. H&E. $\times 40$. **c** Lens, tumor cells, and Berger's space. PAS. $\times 20$. **d** Berger's space with a pyknotic nucleus. PAS. $\times 100$. **e** Retinoblastoma and probable pyknotic cells in Berger's space. PAS. $\times 100$. **f** Retinoblastoma and Berger's space. PAS. $\times 100$.

nal to completely separate the anterior hyaloid from the posterior lens capsule has also been described [11].

Our cases add further credence to Berger's space as a real space under pathological conditions, and they also show that anterior segment OCT can be used to view this space in pseudophakic patients. We believe that it is possible to capture images of Berger's space with anterior seg-

ment OCT in pseudophakic patients because the intraocular lens is a thinner interface than the natural lens. We tried to capture similar images in a young, healthy, phakic patient, but it was not possible because OCT imaging failed to reach the depth necessary to capture Berger's space.

We believe that the anterior hyaloid functions as a semipermeable membrane, protecting Berger's space

from blood and tumor cells. However, it is permeable to amyloid material and pyknotic cells. It is therefore reasonable to postulate that this anatomical location could also be permeable to small microorganisms and act as a reservoir for infection. This is likely not the case, as antibiotics would also be able to pass through the hyaloid membrane, but we have to consider this possibility when thinking about retrolental abscesses, or pathologically thickened membranes in severe posterior uveitis [12].

Another condition in which Berger's space may be clinically relevant is malignant glaucoma. The pathophysiology of malignant glaucoma is multifactorial and poorly understood. One of the accepted theories of this condition is the posterior misdirection of aqueous humor into or behind the vitreous body. Because the aqueous humor cannot pass through an abnormal anterior hyaloid, the entire vitreous-lens-iris complex is displaced anteriorly [13, 14]. A known treatment for this condition is vitrectomy with anterior hyaloidectomy. This procedure can be challenging due to the close proximity of the posterior lens capsule and the anterior hyaloid face. Dissecting Berger's space would increase this distance and also separate the hyalocapsular ligament, thus making the anterior vitrectomy easier to complete. This physical dissection of Berger's space could be accomplished using viscoelastic material, hydrodissection, or pneumodissection, as previously described [13–15].

Conclusions

Berger's space is a real and clinically significant space in pathological conditions. The anterior hyaloid seems to be a semipermeable membrane protecting this space, but more research is required to further establish its anatomical and physiological importance. Changes in the ante-

rior hyaloid and its capsular attachment may also contribute to a better understanding of the posterior segment following trauma and cataract surgery, and can help treat diseases including amyloidosis, infection, and glaucoma.

Statement of Ethics

This study received approval from the Mayo Clinic Institutional Review Board. The authors have no ethical conflicts to disclose.

Disclosure Statement

No conflicting relationship exists for V.M., M.B.N., or D.R.S. J.S.P. has stock in LGen Laboratories, which supplies induced pluripotent stem cell-derived retinal pigment epithelial cells for in vitro studies and has no relevant financial interests.

Funding Sources

This study was funded in part by unrestricted grants from Research to Prevent Blindness, Inc., New York, NY, USA, and by grants from the Deshong and Paul Family (J.S.P.).

Author Contributions

V.M. performed the literature review, participated in all testing and analysis/interpretation, and wrote the manuscript; M.B.N. provided supervision of the research and reviewed/edited the manuscript; D.R.S. performed gross dissection as well as histopathological analysis and interpretation and reviewed/edited the manuscript; S.G. performed clinical imaging and reviewed/edited the manuscript; J.T. performed clinical imaging and reviewed/edited the manuscript; J.S.P. provided supervision of all research, testing, and analysis/interpretation and reviewed/edited the manuscript.

References

- Berger E. *Beiträge zur Anatomie des Auges in normalem und pathologischem Zustande*. Wiesbaden: Bergmann; 1887.
- Wieger G. *Über den Canalis Petiti und ein "Ligamentum hyaloideocapsulare"* [thesis]. Strassburg; 1883.
- Tassignon MJ, Ni Dhubghaill S. Real-time intraoperative optical coherence tomography imaging confirms older concepts about the Berger space. *Ophthalmic Res*. 2016;56(4):222–6.
- Kim JY, Kim KH, Lee JE. Traumatic dislocation of posterior chamber phakic intraocular lens into the Berger's space. *Korean J Ophthalmol*. 2016 Oct;30(5):396–7.
- Turgut B, Türkçüoğlu P, Deniz N, Catak O. Annular and central heavy pigment deposition on the posterior lens capsule in the pigment dispersion syndrome: pigment deposition on the posterior lens capsule in the pigment dispersion syndrome. *Int Ophthalmol*. 2008 Dec;28(6):441–5.
- Li ST, Yiu EP, Wong AH, Yeung JC, Yu LW. Management of traumatic haemorrhage in the Berger's space of a 4-year-old child. *Int Ophthalmol*. 2017 Aug;37(4):1053–5.
- Dubrulle P, Fajnkuchen F, Qu L, Giocanti-Aurégan A. Dexamethasone implant confined in Berger's space. *Springerplus*. 2016 Oct;5(1):1786.
- Tolentino FI, Lee PF, Schepens CL. Biomicroscopic study of vitreous cavity in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1966 Feb;75(2):238–46.
- Roberts DK, Miller E, Kim LS. Pigmentation of the posterior lens capsule central to Wieger's ligament and the Scheie line: a possible indication of the pigment dispersion syndrome. *Optom Vis Sci*. 1995 Oct;72(10):756–62.

- 10 Tassignon MJ, Gobin L, Mathysen D, Van Looveren J, De Groot V. Clinical outcomes of cataract surgery after bag-in-the-lens intraocular lens implantation following ISO standard 11979-7:2006. *J Cataract Refract Surg.* 2011 Dec;37(12):2120–9.
- 11 Kam YW, Funk RO, Barnard L, Ajlan RS. New endoscopic surgical approach for anterior hyaloid dissection in phakic and pseudophakic patients. *Retina.* 2018. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002193. [Epub ahead of print]
- 12 Manners RM, Canning CR. Posterior lens capsule abscess due to Propionibacterium acnes and Staphylococcus epidermidis following extracapsular cataract extraction. *Br J Ophthalmol.* 1991 Dec;75(12):710–2.
- 13 Foreman-Larkin J, Netland PA, Salim S. Clinical management of malignant glaucoma. *J Ophthalmol.* 2015;2015:283707.
- 14 Quigley HA, Friedman DS, Congdon NG. Possible mechanisms of primary angle-closure and malignant glaucoma. *J Glaucoma.* 2003 Apr;12(2):167–80.
- 15 Ikeda T, Sato K, Katano T, Hayashi Y. Surgically induced detachment of the anterior hyaloid membrane from the posterior lens capsule. *Arch Ophthalmol.* 1999 Mar;117(3):408–9.