

Хороидеремия, вызванная мутацией в гене CHM (клинический случай)

Александр Дмитриевич Чупров, Екатерина Александровна Пидодний ✉, Лилия Сергеевна Олейник

Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова, Оренбургский филиал, Оренбург, Россия

Аннотация. Введение. Хороидеремия – наследственная дистрофия сосудистой оболочки с X-сцепленным рецессивным типом наследования, которая характеризуется прогрессирующей атрофией ретинального пигментного эпителия, сосудистой оболочки и фоторецепторов. **Цель:** на примере клинического случая оценить клинко-функциональные параметры органа зрения при наследственной дистрофии сосудистой оболочки глаза, известной как хороидеремия. **Материал и методы.** Пациент Х. обратился с жалобами на ухудшение зрения в сумерках. Ему было проведено комплексное клинко-функциональное обследование, выполнено экзомное секвенирование методом NGS с последующей консультацией офтальмо-генетика. **Результаты.** На основании данных анамнеза и клинко-инструментального обследования был выставлен предварительный диагноз: хороидеремия. Для подтверждения диагноза было рекомендовано выполнение молекулярно-генетического исследования, в результате которого выявлен не описанный ранее как патогенный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 4 гена CHM (chrX:85233878:T>TA, NM_000390.4:c.206dup). **Выводы.** Клиническая картина хороидеремии является достаточно характерной, но выполнение генетического анализа необходимо для планирования дальнейшей генной терапии.

Ключевые слова: хороидеремия, ген CHM, сосудистые дистрофии, REP1, молекулярно-генетическое тестирование

GUIDE FOR GENERAL PRACTITIONERS

Original article

Choroideremia caused by a mutation in the CHM gene (clinical case)

Aleksandr D. Chuprov, Ekaterina A. Pidodniy ✉, Liliya S. Oleynik

Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fyodorov, Orenburg branch, Orenburg, Russia

Abstract. Introduction. Choroideremia is a hereditary dystrophy of the choroid with an X-linked recessive type of inheritance, which is characterized by progressive atrophy of the retinal pigment epithelium, choroid and photoreceptors. **Purpose:** using a clinical case as an example, to evaluate the clinical and functional parameters of the organ of vision in hereditary dystrophy of the choroid, known as choroideremia. **Material and methods.** Patient X. complained of worsening vision at nightfall. The patient was undergone to a comprehensive clinical and functional examination. After that exome sequencing using NGS was performed with further consultation of an ophthalmogeneticist. **Results.** As a result of analyzing of anamnesis and clinical and instrumental examination data, a preliminary diagnosis was made: choroideremia. To confirm the diagnosis, a molecular genetic study was recommended, which revealed a previously undescribed pathogenic variant of the nucleotide sequence in exon 4 of the CHM gene (chrX:85233878:T>TA, NM_000390.4:c.206dup). **Conclusion.** The clinical picture of choroideremia is quite typical, but genetic analysis is necessary to plan further gene therapy.

Keywords: choroideremia, gene CHM, vascular dystrophies, REP1, molecular genetic testing

Хороидеремия (CHM, OMIM303100) – редкое наследственное заболевание, передаваемое по сцепленному с X-хромосомой типу, которое приводит к прогрессирующей дегенерации ретинального пигментного эпителия сетчатки (ПЭС), фоторецепторов и хориокапилляров. Первые симптомы хороидеремии обычно проявляются в детстве, примерно с 4 лет, в виде никталопии (ночной слепоты), в то время как потеря периферического зрения часто развивается к 20 годам [1].

Данное заболевание встречается довольно редко, и его распространенность составляет примерно 1 случай на 50 000 мужчин. Женщины, как правило, являются бессимптомными носителями заболевания и редко испытывают клинические проявления. Хороидеремия

вызывает постепенное ухудшение зрения из-за дегенерации сосудистой оболочки и сетчатки [2].

Причиной хороидеремии является мутация в гене CHM, который кодирует белок Rab escort protein 1 (REP1). Этот полипептид состоит из 653 аминокислот и играет ключевую роль во внутриклеточном транспорте в глазах человека. В норме REP1 обеспечивает правильное пренилирование Rab-белков, критически важных для внутриклеточного транспорта веществ. Мутации в REP1 приводят к дефициту пренилированных белков, что вторично вызывает прогрессирующую дегенерацию хориокапилляров, ПЭС и фоторецепторов. Интересно, что в экстраккулярных тканях наличие белка REP2 компенсирует отсутствие

REP1, поэтому в других органах клинические проявления отсутствуют, а патологические изменения наблюдаются только на глазном дне.

Впервые хороидеремия была описана австрийским офтальмологом Людвигом Маутнером в 1872 г. Он сравнил глазное дно пациента с пустыней и назвал увиденную картину «Chorioideremie», что является комбинацией слов «chorioid» (сосудистая оболочка) и «egēmia» (отсутствие). Среди характерных проявлений заболевания выделяется офтальмоскопическая картина с бело-желтым глазным дном, вызванным выраженным истончением сетчатки и просвечиванием подлежащей склеры [2, 3].

За последние годы исследования по изучению хороидеремии значительно продвинулись, что позволило установить молекулярные механизмы заболевания и предложить потенциальные терапевтические подходы. Одним из перспективных методов лечения является генотерапия, направленная на восстановление функции гена СНМ. Первые клинические испытания показали обнадеживающие результаты, открывая путь к возможному улучшению или стабилизации зрительных функций у пациентов с хороидеремией [4]. Важной задачей исследователей является также разработка методов ранней диагностики и предсказания темпов прогрессирования заболевания, что позволит оптимизировать стратегию лечения и поддержку пациентов на различных стадиях болезни.

Международные организации и фонды продолжают активно поддерживать исследования в этой области, стремясь улучшить качество жизни людей, страдающих хороидеремией, и приблизить моменты, когда эффективные способы лечения станут доступными для всех нуждающихся.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

На примере клинического случая оценить клиничко-функциональные параметры органа зрения при наследственной дистрофии сосудистой оболочки глаза, известной как хороидеремия.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациент Х. 1992 г.р. обратился с жалобами на ухудшение зрения в сумерках. Впервые отметил снижение зрения обоих глаз около десяти лет назад. Первичный диагноз по месту жительства: OD – Миопия высокой степени, OS – Миопия высокой степени. Генеалогический анамнез пациента не отягощен: мать и отец здоровы, по отцовской линии у бабушки плохое зрение, обследована единственная сестра – клинических проявлений нет (рис. 1).

Пациенту было проведено комплексное клиничко-функциональное обследование, включающее визометрию, периметрию, авторефрактометрию, офтальмоскопию, фоторегистрацию глазного дна, исследование

аутофлюоресценции глазного дна, оптическую когерентную томографию (ОКТ) макулярной зоны, кератотопографию, электроретинографию. Выполнено полное экзомное секвенирование методом NGS с последующей консультацией офтальмогенетика Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр».

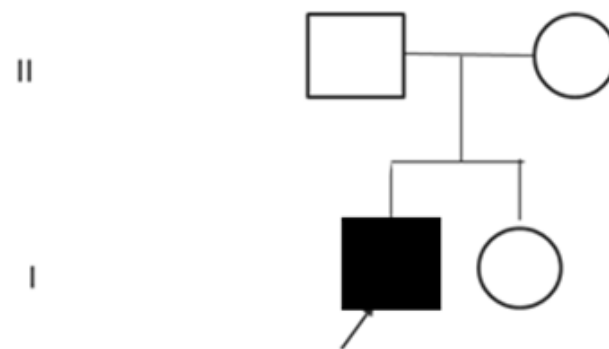


Рис. 1. Генеалогический анамнез пациента Х.:
I – сестра, брат (пробанд), II – родители

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Острота зрения: VOD = 0.04 sph (-) 5.0 D = 0.95; VOS = 0.02 sph (-) 6.25 D = 0.95. Тонометрия: OD – 10 мм рт. ст., OS – 10 мм рт. ст. Поля зрения концентрически сужены на левом глазу, на правом глазу – сужены в верхне-носовом сегменте (рис. 2). При осмотре переднего отрезка обоих глаз – без особенностей. Осмотр глазного дна в условиях медикаментозного мидриаза: OU – диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие, сосудистый пучок в центре, макулярная область не изменена, на фоне глазного дна имеет желтый цвет с коричневыми очагами на периферии. Ретинальные сосуды сужены, ход сосудов в норме. Хорошо просматриваются сосуды хороидеи в макулярной зоне.

Были проведены следующие исследования: фоторегистрация глазного дна с помощью фундус-камеры оптического когерентного томографа Mirante (рис. 3 а, б), исследование аутофлюоресценции глазного дна (рис. 3 в, г), ОКТ макулярной зоны (прибор DRI OCT Triton) (рис. 4 а, б). По данным ОКТ определялось отсутствие линии сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов в фовеа, что является важным структурным маркером дегенеративных изменений сетчатки, при этом наблюдалась сохранность фоторецепторов в зоне фовеа. Эти результаты согласовались с клинической картиной хороидеремии и свидетельствовали о выраженных дегенеративных изменениях в сетчатке и сосудистой оболочке глаза. Сохранность фоторецепторов в зоне фовеа объясняла относительно высокое сохранение центрального зрения, несмотря на общую дегенерацию сетчатки.

Пациенту была выполнена электроретинография ERG OU стандарт (Tomey EP-1000): амплитуда и латентность «а» волны была снижена при максимальном

и колбочковом ответе, что свидетельствовало о нарушении функции фоторецепторов в центре и на периферии.

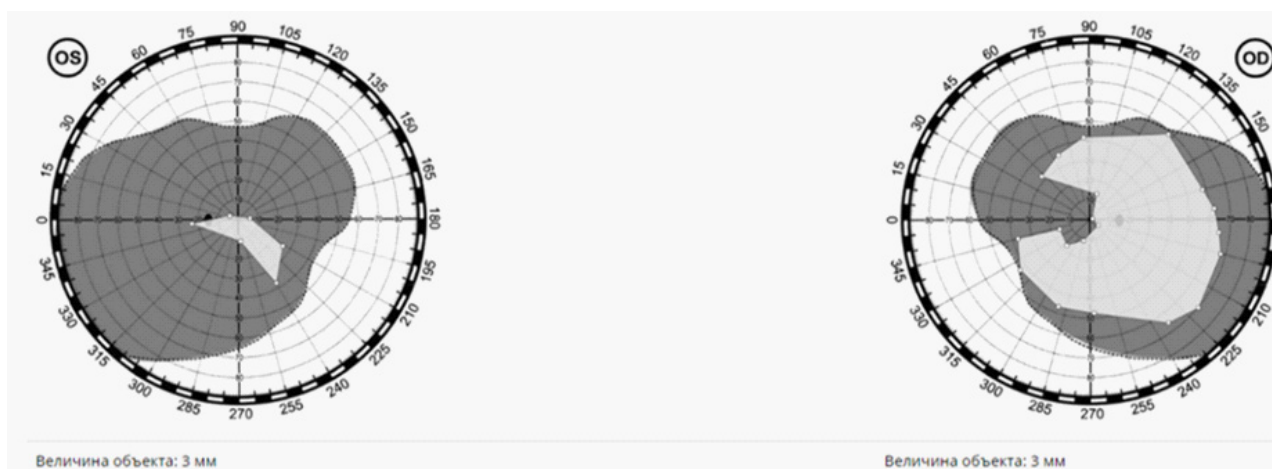


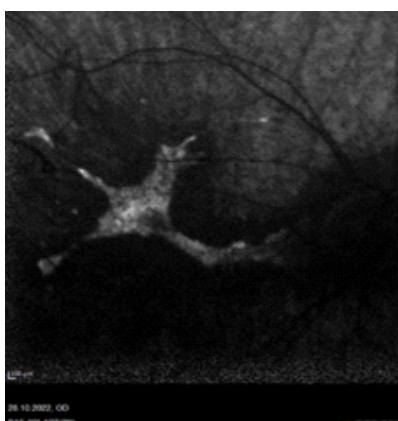
Рис. 2. Результаты исследования полей зрения пациента X. с помощью компьютерного периметра



а



б



в



г

Рис. 3. Результаты обследования пациента X.: а, б – цветное изображение правого и левого глаза с помощью оптического когерентного томографа Mirante в режиме SLO color 163; в, г – изображение глазного дна в режиме аутофлюоресценции (Heidelberg Spectralis): выраженная гипoaутофлюоресценция с центральным остаточным участком сохранного пигментного эпителия с фестончатыми краями



а



б

Рис. 4. Оптическая когерентная томограмма (прибор DRI OCT Triton) макулярной области сетчатки пациента X.:

а, б – нарушение трехслойной структуры наружных слоев сетчатки на всем протяжении скана, включая субфовеальную зону, кистозный макулярный отек в средних и внутренних слоях сетчатки, полное истончение сосудистой оболочки, вследствие чего визуализируется прилегающая склера

На основании данных анамнеза и клинко-инструментального обследования был выставлен предварительный диагноз: хороидермия. Для подтверждения диагноза было рекомендовано выполнение молекулярно-генетического исследования. Пациенту был проведен поиск патогенных вариантов, ассоциированных с наследственными заболеваниями сетчатки методом экзомного параллельного панельного секвенирования, в результате которого выявлен неописанный ранее как патогенный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 4 гена CHM (chrX:85233878:T>TA, NM_000390.4:c.206dup), приводящий к сдвигу рамки считывания и появлению сайта преждевременной терминции трансляции NP_000381.1:p.(Ser70Lysfs*2), в гемизиготном состоянии. Выявленный вариант нуклеотидной последовательности не был ранее зарегистрирован в контрольных выборках gnomAD (The Genome Aggregation Database). Мутации в гене CHM в гемизиготном состоянии описаны у пациентов с хороидермией (Choroideremia OMIM:303100).

Пациент был заочно консультирован офтальмогенетиком ФГБНУ «МГНЦ», в результате выставлен окончательный диагноз: хороидермия.

Основные клинко-функциональные признаки хороидермии включают: прогрессирующую потерю зрения, которая первоначально проявляется ночной слепотой (никталопией) и постепенной потерей периферического зрения; атрофию сетчатки и хороидеи, проявляющуюся постепенным уменьшением толщины сетчатки, изменением в структуре хороидеи; характерную картину

гипоаутофлюоресценции с центральным остаточным островком сохранного пигментного эпителия с зубчатыми (фестончатыми) краями. Такое четкое отграничение областей атрофии также является отличительной особенностью по сравнению с пигментным ретинитом. В поздних стадиях заболевания может серьезно снижаться центральное зрение в связи с распространением очагов атрофии в макулярную и фовеолярную области. Электроретинограмма показывает снижение или отсутствие функционирования фоторецепторов. Данные генеалогического анамнеза также имеют важное значение: болеют только мужчины, так как хороидермия имеет X-сцепленный тип наследования [5, 6].

Определение и мониторинг этих факторов крайне важны для оценки эффективности и безопасности генной терапии в ходе клинического обследования, а проведение молекулярно-генетических исследований играет важную роль для планирования дальнейшего генетического лечения [3, 7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описан клинический случай редкой наследственной дистрофии сосудистой оболочки глаза – хороидермия с мутацией в гене CHM. Оценив клинко-функциональные параметры, мы выставили диагноз на основании данных офтальмоскопии, электроретинографии, ОКТ-признаков, исследования аутофлюоресценции глазного дна и верифицировали его после проведения молекулярно-генетического обследования. Хотя клинко-картина хороидермии может быть

достаточно характерной и позволяет поставить предварительный диагноз, выполнение генетического анализа остается важным этапом. Это связано с тем, что генетический анализ не только подтверждает диагноз, но и играет ключевую роль в планировании дальнейшей генной терапии, которая может стать перспективным методом лечения для пациентов с хороидеремией.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Коровенков Р.И. Наследственные и врожденные заболевания глаз. СПб.: Химиздат, 2006. 638 с.
2. MacDonald I.M., Russell L., Chan C.C. Choroideremia: New findings from ocular pathology and review of recent literature. *Survey of Ophthalmology*. 2009;54(3):401–407. doi: 10.1016/j.survophthal.2009.02.008.
3. Зольникова И.В., Милаш С.В., Кадышев В.В., Черняк А.В., Левина Д.В., Зинченко Р.А. и др. Хороидеремия с мутацией в гене CHM. Клинические случаи с обзором литературы. *Офтальмология*. 2019;16(1):124–130. doi: 10.18008/1816-5095-2019-1-124-130.
4. Sarkar H., Moosajee M. Choroideremia: molecular mechanisms and therapies. *Trends in Molecular Medicine*. 2022;28(5):378–387. doi: 10.1016/j.molmed.2022.02.011.
5. Pennesi M.E., Birch D.G., Duncan J.L. CHOROIDEREMIA: Retinal degeneration with an unmet need. *Retina*. 2019;39(11):2059–2069. doi: 10.1097/IAE.0000000000002553.
6. Foote K.G., Roorda A., Duncan J.L. Multimodal imaging in choroideremia. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019;1185:139–143. doi: 10.1007/978-3-030-27378-1_23.
7. Гордеева М.В. Клинические особенности диагностики хороидеремии (случай из практики). *Современные*

технологии в офтальмологии. 2023;1:229–234. doi: 10.25276/2312-4911-2023-1-229-234

REFERENCES

1. Korovenkov R.I. Hereditary and congenital eye diseases. Saint-Petersburg; Khimizdat Publishing House; 2006. 638 p. (In Russ.).
2. MacDonald I.M., Russell L., Chan C.C. Choroideremia: New findings from ocular pathology and review of recent literature. *Survey of Ophthalmology*. 2009;54(3):401–407. doi: 10.1016/j.survophthal.2009.02.008.
3. Zolnikova I.V., Milash S.V., Kadyshev V.V., Chernyak A.B., Levina D.V., Zinchenko R.A. et al. Choroideremia with mutation in CHM gene. Clinical cases with literature review. *Oftal'mologiya = Ophthalmology*. 2019;16(1):124–130. (In Russ.) doi: 10.18008/1816-5095-2019-1-124-130.
4. Sarkar H., Moosajee M. Choroideremia: molecular mechanisms and therapies. *Trends in Molecular Medicine*. 2022;28(5):378–387. doi: 10.1016/j.molmed.2022.02.011.
5. Pennesi M.E., Birch D.G., Duncan J.L. CHOROIDEREMIA: Retinal degeneration with an unmet need. *Retina*. 2019;39(11):2059–2069. doi: 10.1097/IAE.0000000000002553.
6. Foote K.G., Roorda A., Duncan J.L. Multimodal imaging in choroideremia. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019;1185:139–143. doi: 10.1007/978-3-030-27378-1_23.
7. Gordeeva M.V. Clinical features of the diagnosis of choroideremia. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii = Modern technologies in ophthalmology*. 2023;1:229–234. (In Russ.) doi: 10.25276/2312-4911-2023-1-229-234.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этические требования соблюдены. Текст не сгенерирован нейросетью.

Информация об авторах

А.Д. Чупров – доктор медицинских наук, профессор, директор, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова, Оренбургский филиал, Оренбург, Россия; nauka@ofmntk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7011-4220>

Е.А. Пидодний – заведующий отделением диагностики, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова, Оренбургский филиал, Оренбург, Россия; kati-makulova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9945-3293>

Л.С. Олейник – врач-офтальмолог, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова, Оренбургский филиал, Оренбург, Россия; mmialiss@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0005-0719-3671>

Статья поступила в редакцию 28.05.2025; одобрена после рецензирования 19.08.2025; принята к публикации 20.08.2025.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Ethical requirements are met. The text is not generated by a neural network.

Information about the authors

A.D. Chuprov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fyodorov, Orenburg branch, Orenburg, Russia; nauka@ofmntk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7011-4220>

E.A. Pidodniy – Head of diagnostics department, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fyodorov, Orenburg branch, Orenburg, Russia; kati-makulova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9945-3293>

L.S. Oleynik – Ophthalmologist, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fyodorov, Orenburg branch, Orenburg, Russia; mmialiss@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0005-0719-3671>

The article was submitted 28.05.2025; approved after reviewing 19.08.2025; accepted for publication 20.08.2025.