

**РЕЗЮМЕТА НА НАУЧНИТЕ ТРУДОВЕ
НА БЪЛГАРСКИ И НА АНГЛИЙСКИ ЕЗИК**

на д-р Мари Ара Хачмериян Андреева, д.м.

Представени за участие в конкурс за заемане на АД „доцент“ по специалност „Медицинска генетика“, Област 7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление: 7.1. Медицина към Факултет Медицина, Катедра „Медицинска генетика“, съгласно обява в Държавен вестник, бр. 6 от 16.01.2026г.

Представените резюмета на научни трудове покриващи минималните наукометрични изисквания за заемане на АД „доцент“ са общо 32 бр., групирани в съответствие с официалната Академичната справка, както следва:

Показател А1. Дисертационен труд за придобиване на ОНС „доктор“ – 1 бр.

Показател В4. Пълнотекстови публикации в издания, които са реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация – 10 бр.

Показател Г6. Публикувана книга на базата на защитен дисертационен труд за присъждане на ОНС „доктор“ или за присъждане на НС „доктор на науките“ – 1бр.

Показател Г7. Публикации и доклади, публикувани в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация – 14 бр.

Показател Г8. Публикации и доклади, публикувани в нереперирани списания с научно рецензиране или публикувани в редактирани колективни томове – 6 бр.

оказател А1. Дисертационен труд за придобиване на ОНС „доктор“.

ачмериян М. Генетично консултиране при пациенти с вероятен тумор-предразполагащ синдром. МУ-Варна

Дисертационният труд е посветен на оптимизирането на диагностичния и консултативен процес при пациенти с наследствени ракови синдроми. В ерата на прецизната онкология, идентифицирането на лица с генетично предразположение е от ключово значение за намаляване на заболяемостта и смъртността чрез персонализирани скринингови програми.

Трудът включва подробен литературен обзор на епидемиологията и патогенезата на най-честите синдроми (Lynch, HBOC, Li-Fraumeni и др.). Проведено е комплексно проучване, което анализира ефективността на генетичното консултиране, критериите за насочване към молекулярно-генетични изследвания и психологическото въздействие на резултатите върху пациентите и техните семейства. Подчертава се ролята на мултидисциплинарния подход и значението на фамилната история като основен инструмент за скрининг. Предложени са

алгоритми за клинично поведение и проследяване, които целят интегриране на генетичната информация в рутинната онкологична практика.

Ключови думи: наследствени тумор-предразполагащи синдроми, генетична консултация, онкогенетика, превенция, фамилна история.

This PhD thesis focuses on optimizing the diagnostic and counseling processes for patients with hereditary cancer syndromes. In the era of precision oncology, identifying individuals with a genetic predisposition is crucial for reducing morbidity and mortality through personalized screening programs.

The work includes a comprehensive literature review of the epidemiology and pathogenesis of the most frequent syndromes (Lynch, HBOC, Li-Fraumeni, etc.). A complex study was conducted to analyze the effectiveness of genetic counseling, the criteria for referral to molecular genetic testing, and the psychological impact of results on patients and their families. The role of a multidisciplinary approach and the importance of family history as a primary screening tool are emphasized. Clinical management and follow-up algorithms are proposed, aiming to integrate genetic information into routine oncological practice.

Keywords: hereditary tumor-risk syndromes, genetic counseling, oncogenetics, prevention, family history.

оказател В4. Научни публикации еквивалент на хабилитационен труд в издания, които са реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация

- 1. Митева В, Хачмериян М, Стоянова М, Левкова М, Банка С., Цветкова М, Константинова Д, Ангелова Л. Диагностични и диференциално-диагностични предизвикателства при поставяне на рядка генетична диагноза синдром на Кабуки – представяне на случай. Педиатрия, 2019;59(1):51-54.**

Редките болести (85% от които са с генетична етиология) се характеризират с изразена клинична и генетична хетерогенност. Това често води до забавяне на диагнозата (средно със 7 години) или до невъзможност за нейното идентифициране.

Представяме случай на пациент с множество аномалии в развитието и дисморфични белези, при когото впоследствие бе диагностициран синдром на Кабуки. Направеният литературен обзор проследява историческите данни и предоставя допълнителна информация за същността на заболяването. Представени са различните налични диагностични схеми, включително наскоро публикуваните международни консенсусни критерии.

В процеса на диференциална диагноза при представения случай бяха обсъдени шест различни синдрома въз основа на констелацията от налични клинични признаци. Проведеният таргетиран ДНК анализ за мутации в гена *KMT2D*, свързан с подозираното

заболяване, потвърди синдрома на Kabuki при пациента на 13-годишна възраст, въпреки че първите симптоми са се проявили още в неонаталния период.

Диагностицирането на пациент с рядко заболяване често е трудна задача. Трудностите произтичат от недостига на клиницисти (дисморфолози) със задълбочени познания в областта на редките синдроми, както и от финансови и организационни проблеми, свързани с провеждането на генетичните анализи. Често диагнозата при такива пациенти се забавя или остава клинично неразпозната и/или непотвърдена на молекулярно-генетично ниво.

Ключови думи: синдром на Kabuki, редки болести, дисморфология.

Rare diseases (85% of genetic origin) are characterized by clinical and genetic heterogeneity, so that the diagnosis is often delayed (on average 7 years) or impossible to identify.

We present a case of a patient with multiple developmental abnormalities and dysmorphism, who was later diagnosed with Kabuki syndrome. The review of the literature reveals historical data and additional information for the essence of the disorder. Various diagnostic schemes available, including recently published international consensus criteria, are presented.

In the differential diagnosis process of the presented case, six different syndromes were considered, based on the constellation of available clinical signs. A targeted DNA analysis for mutations in *KMT2D* gene associated with the suspected disease confirmed Kabuki's syndrome in the patient at the age of 13, although the first symptoms were presented in the neonatal period.

Diagnosing a patient with a rare disease is often a difficult task. Difficulties arise from a shortage of clinicians (dysmorphologists) with deep knowledge in rare syndromes, and financial and organizational issues of genetic analyses. Often the diagnosis in such patients is delayed or remains clinically unrecognized and / or unconfirmed at molecular genetic level.

Key words: Kabuki syndrome, rare disease, dysmorphology

2. М Хачмериян, М Левкова, М Стоянова, В Митева, Л Ангелова. Предизвикателства на медико-генетичната консултация в ерата на геномната медицина. *Обща медицина*. 2019;21(6):37-40

Благодарение на развитието на биотехнологиите през последните няколко десетилетия тия клинично-генетичните услуги напредват значително. Възможностите за анализ се разширяват, молекулярната етиология на редица редки заболявания се разкрива. Поради особеностите на генетичните резултати, възможностите и ограниченията на използваните технологични методи и спецификата на коментиранията патология, широко се дискутира необходимостта от предоставяне на пре- и постаналична генетична консултация, с цел да се

подпомогнат разбира нето и адаптацията към медицинските, психологичните и фамилните последици от наличното заболяване. С популяризирането на този тип анализи, се увеличава и предлагането, като често се заобикаля традиционната здравна система. Общопрактикуващите лекари, както и всички дру ги медицински кадри, съвсем скоро и у нас, ще бъдат изправени пред проблема как да интерпретират и използват информацията, получена от пряко към потребителя генетично тестване. Целта на настоящата статия е да запознае и подготви за очакваните предизвикателства в условията на все по-зачестяващите генетични анализи в ерата на геномната медицина.

Ключови думи: медико-генетичната консултация, генетично тестване, пряко към потребителя

As a result of the recent progress in biotechnology, clinical-genetic services have been improved. The possibilities of genetic analyses have expanded, the underlying molecular etiology of some rare diseases has been revealed. Due to specificity of genetic analyses, the possibilities and limitations of the applied technologies and the specific genetic pathology, the necessity of pre- and post-test genetic counseling is widely discussed. Its aim is to help the patients and their families to understand and adapt to the medical and psychological effects of the disease. With the increasing popularity of genetic testing, the variety of offers is increasing, often bypassing the traditional healthcare systems. General practitioners, as well as all the other medical staff in our country, will soon face the problem how to interpret and use the information received from direct-to-consumer genetic testing in the clinical practice.

Keywords: genetic counseling, genetic testing, direct-to-consumer

3. Levkova M., Hachmeriyan M., Stoyanova M., Miteva V., Angelova L. Comparison between thrombophilic gene polymorphisms among high risk patients. Romanian Journal of Internal Medicine. 2020;58(1):20-6.

Целта на настоящото проучване е да се сравни ролята на тромбофилните варианти сред две групи високорискови пациенти – със съдови нарушения и с рекурентни загуби на плода. Изследвани са 200 пациенти, включително 76 със съдови инциденти и 124 с два или повече идиопатични спонтанни аборта през първия триместър. Пробите са тествани за наличие на полиморфизмите Factor V (FV) Leiden G1691A, Factor II (FII) G20210A, Plasminogen Activator Inhibitor (PAI) 4G/5G и Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T чрез Real-time полимеразна верижна реакция (RT-PCR) в Лабораторията по медицинска генетика – Варна, България, за периода юни 2016 г. – май 2019 г. Честотите на тромбофилните генни полиморфизми бяха сравнени между двете популации, както и с очакваните генотипни честоти.

Индивидите с анамнеза за съдови нарушения показаха значително по-висока честота на варианта FV Leiden в сравнение с жените с рекурентни аборти. Не беше установена статистически значима разлика между изследваните пациенти по отношение на останалите три тромбофилни полиморфизма. Алелните честоти и очакваните генотипни честоти на полиморфизмите FV, FII и MTHFR бяха изчислени според закона на Харди-Вайнберг.

Процентът на хомозиготите по FV и FII е по-висок от очаквания и в двете групи пациенти, докато при MTHFR не бе открита разлика.

FV Leiden остава най-силният рисков фактор за съдови нарушения и рекурентна загуба на плода. Скринингът за този вариант трябва да бъде препоръчван на пациенти със съдови инциденти и на жени с повтарящи се аборти. Ролята на FII, PAI и MTHFR остава дискуссионна.

Ключови думи: тромбофилия; Фактор V; съдови заболявания; спонтанен аборт; генетичен полиморфизъм.

The purpose of this study was to compare the role of the thrombophilic variants among two groups of high-risk patients with vascular disorders and recurrent pregnancy loss. 200 patients, including 76 with thrombotic accidents and 124 with two or more idiopathic recurrent miscarriage during the first trimester were tested for the presence of Factor V (F V) Leiden G1691A, Factor II (F II) G20210A, plasminogen activator inhibitor (PAI) 4G/5G, and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphisms using Real - time polymerase chain reaction (RT – PCR) in the Laboratory of Medical genetics, Varna, Bulgaria between June 2016 and May 2019. Frequencies of thrombophilic gene polymorphisms were compared among the two populations and to the expected genotype frequencies. Individuals with a history of vascular disorders had a significantly higher frequency of F V Leiden variant compared to women with recurrent miscarriage. There was no statistical difference between the analyzed patients for the other three thrombophilic polymorphisms. The allelic frequencies and the expected genotype frequencies of the F V, F II and MTHFR polymorphisms were calculated according to Hardy-Weinberg equilibrium. The percentages of the homozygotes for F V and F II were higher than expected in the two groups of patients. For the MTHFR there was no difference. F V Leiden remains the strongest risk factor for vascular disorders and recurrent pregnancy loss. Screening for this variant should be recommended to patients with thrombotic accidents and women with repeated miscarriage. The role of F II, PAI and MTHFR remains controversial.

Keywords: thrombophilia; Factor V; vascular diseases; miscarriage; genetic polymorphism

- 4. Levkova M., Chervenkov T., Hachmeriyan M., Angelova L. Association between polymorphic markers human leucocyte antigen-G and tumor necrosis factor alpha and susceptibility to recurrent miscarriages among Bulgarian women. Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology. 2020;17(1):34-39.**

Цел: Да се анализира ролята на 14-базовия (bp) инсерция (ins)/делеция (del) полиморфизъм и полиморфизма на тумор некрозис фактор алфа (TNF- α) G/A като рискови фактори за спонтанен аборт при пациентки с две или повече неуспешни бременности и контролна група жени с поне две нормални раждания на живи деца.

За изследване ролята на тези мутации бяха тествани 50 пациентки с два или повече идиопатични рекурентни аборта и 50 жени с нормална фертилност за наличието на

вариантите на човешки левкоцитен антиген-G (HLA-G) 14 bp ins/del и TNF- α -308 G/A. Честотите на изследваните полиморфизми бяха сравнени между двете групи.

Жените с анамнеза за аборти показват значително по-висока честота на алелите с 14 bp инсерция в сравнение с контролните пациентки ($p=0.04$). Установени бяха и два пъти по-висок относителен риск за аборт сред носителите на този вариант. Не бе открита статистически значима разлика в алелните честоти на полиморфизма TNF- α -308 G/A между контролите и изследваните пациентки ($p=0.78$).

Според резултатите от проучването, вариантът на HLA-G с 14 bp инсерция може да бъде свързан с по-висок риск от неуспешна бременност. Не се установява асоциация между изследвания полиморфизъм TNF- α -308 GA и честотата на спонтанните аборти.

Ключови думи: HLA-G, инсерция, делеция, TNF-алфа, GA вариант, рекурентен аборт

To analyze the role of 14 base pair (bp) insertion (ins)/deletion (del) and tumour necrosis factor alpha (TNF- α) G/A polymorphisms as risk factors for spontaneous miscarriage in patients with two or more unsuccessful pregnancies and a group of control women with at least two normal live births. To investigate the role of these mutations, 50 patients with two or more idiopathic recurrent miscarriages and 50 normal fertile women were tested for the presence of human leucocyte antigen-G (HLA-G) 14 bp ins/del and TNF- α -308 G/A variants. The frequencies of the studied polymorphisms were compared between the two groups. Individuals with a history of miscarriages had a significantly higher prevalence of 14 bp insertion alleles compared with control patients ($p=0.04$). There was also a two times higher relative risk for miscarriage among carriers of this variant. No statistical difference in allele frequencies of the TNF- α -308 G/A polymorphism was established between controls and study patients ($p=0.78$). The 14 bp ins HLA-G variant could be associated with a higher risk for unsuccessful pregnancy according to the results from the study. There is no association between the studied TNF- α -308 GA polymorphism and rate of spontaneous abortions.

Keywords: HLA-G, insertion, deletion, TNF-alpha, GA variant, recurrent miscarriage

5. Levkova M, Stoyanova M, Staneva R, Hachmeriyan M, Angelova L. 16p11.2 Duplication Syndrome - a Case Report. Folia Medica. 2021;63(1):138-141. DOI: 10.3897/folmed.63.e52763

Синдромът на 16p11.2 дупликация е рядко заболяване, което често се асоциира с интелектуален дефицит, дефицит на вниманието, хиперактивност и предразположеност към епилепсия и шизофрения. За това генетично състояние няма специфични дисморфични белези, но могат да се наблюдават микроцефалия, микрогнатия и хипертелоризъм. Докладваме случай на синдром на 16p11.2 дупликация с типична клинична картина – лек лицев дисморфизъм, изоставане в интелектуалното развитие и аутистично поведение.

Проведено е цялостно екзомно секвениране (WES), при което не бяха открити патогенни или вероятно патогенни мутации. Чрез сравнителна геномна хибридизация (array CGH) бе установена диагнозата 16p11.2 дупликационен синдром, което илюстрира значението на този метод при диагностицирането на деца с интелектуален дефицит с неизяснена етиология.

Ключови думи: 16p11.2 дупликация, array CGH, аутистично поведение, интелектуален дефицит

16p11.2 duplication syndrome is a rare disorder, often associated with intellectual disability, attention deficit, hyperactivity disorder, and a predisposition to epilepsy and schizophrenia. There are no specific dysmorphic features for this genetic condition, but micro cephal, micrognathia and hypertelorism could be present. We report a case of 16p11.2 duplication syndrome which has the typical clinical presentation – slight facial dysmorphism, impaired intellectual development, and autistic behavior. Whole-exome sequencing was performed, but no pathogenic or likely pathogenic mutations were identified. Array comparative genomic hybridization analysis established the diagnosis of 16p11.2 duplication syndrome, which illustrates the importance of this method when diagnosing children with unexplained intellectual disability.

Keywords: 16p11.2 duplication, array CGH, autistic behavior, intellectual disability

6. М Хачмериян, М Стоянова, М Левкова, С Галчева, Д Авджијева, Т Делчев, Й Тихонова, В Йотова, Л Ангелова. Синдром на Корнелия де Ланге – представяне на класически и некласически вариант. Педиатрия. 2020;60(4):2-5

Синдромът на Корнелия де Ланге (CdLS) е рядко генетично заболяване с мултисистемно засягане, характеризиращо се с интелектуален дефицит, изразени дисморфични белези, нарушения в растежа и аномалии на крайниците. Етиологията му е свързана с мутации в гени, кодиращи протеини от кохезиновия комплекс. Настоящата статия представя два клинични случая, които илюстрират фенотипната хетерогенност на заболяването. Първият случай описва пациент с класически фенотип, включващ тежък интелектуален дефицит и характерни лицев дисморфизъм и редукиционни дефекти на крайниците. Вторият случай представя по-лека, некласическа форма на синдрома, при която водещи са поведенческите особености и по-слабо изразените физически аномалии. Подчертава се значението на ранната диагностика и мултидисциплинарния подход при проследяването на пациентите, както и ролята на съвременните международни критерии за клинична оценка.

Ключови думи: Синдром на Корнелия де Ланге, рядка болест, дисморфизъм, интелектуален дефицит.

Cornelia de Lange syndrome (CdLS) is a rare multisystem genetic disorder characterized by intellectual disability, distinctive dysmorphic facial features, growth retardation, and limb abnormalities. Its etiology is linked to mutations in genes encoding proteins of the cohesin complex. This article presents two clinical cases that illustrate the phenotypic heterogeneity of the condition. The first case describes a patient with a classical phenotype, including severe

intellectual disability and characteristic facial dysmorphism and limb reduction defects. The second case presents a milder, non-classical form of the syndrome, where behavioral features and less pronounced physical abnormalities are predominant. The importance of early diagnosis and a multidisciplinary approach in patient follow-up is highlighted, alongside the role of modern international consensus criteria for clinical evaluation.

Keywords: Cornelia de Lange syndrome, rare disease, dysmorphism, intellectual disability.

7. M Tsvetkova, M Levkova, S Tsvetkova, M Hachmeriyan, E Kovachev, L Angelova. **Double aneuploidy 48,XXX,+21 of a Bulgarian newborn with Down phenotype: a case report. Egyptian Journal of Medical Human Genetics (2020) 21:25**
<https://doi.org/10.1186/s43042-020-00068-2>

Анеуплоидията е една от най-значимите хромозомни аберации, характеризираща се с аномален брой хромозоми. Тризомия 21 (синдром на Даун) и числовите аберации на половите хромозоми имат сравнително висока честота в общата популация. Въпреки това, обикновено пациентите имат само едно от изброените генетични нарушения, а комбинираните случаи на две различни тризомии са необичайни.

Представяне на случая: Докладваме случай на пациент с двойна анеуплоидия — комбинация от тризомия 21 и синдром на тройната X хромозома (Triple X). Пробандът се представя с типичните белези на синдром на Даун и не проявява симптоми на полизомия X. Пациентът има хипотония, сърдечен дефект и пръстеновиден панкреас (annular pancreas). Поставена е клинична диагноза синдром на Даун, но цитогенетичният анализ откри две свободни пълни тризомии — тризомия 21 и тройна X хромозома.

Случаите на двойна анеуплоидия, комбиниращи тризомия 21 и тризомия на полово хромозома, могат да бъдат диагностично предизвикателство, тъй като пациентите често проявяват симптоми, типични единствено за синдрома на Даун. Откриването на втора пълна свободна тризомия X в нашия случай беше инцидентна находка. Това илюстрира значението на цитогенетичния анализ, независимо от очевидния фенотип на тризомия 21.

Ключови думи: двойна анеуплоидия, синдром на Даун, синдром на тройната X хромозома, клиничен случай.

Aneuploidy is one of the most important chromosomal aberrations, which involves an abnormal number of the chromosomes. Trisomy 21 (Down syndrome) and numerical aberrations of the sex chromosomes have a relatively high prevalence in the general population. However, the patients usually have one of the above genetic disorders and combined cases of two different trisomies are unusual. Case presentation: We report a case of a patient with double aneuploidy—a combination of trisomy 21 and triple X syndrome. The proband had typical features of Down syndrome and did not manifest any symptoms of polysomy X. The patient had hypotonia, a cardiac defect, and an annular pancreas. A clinical diagnosis of Down syndrome was established, but the cytogenetic

analysis found two free full trisomies - trisomy 21 (Down syndrome) and triple X. Conclusion: Cases of double aneuploidy, combining trisomy 21 and trisomy of a sex chromosome, could be challenging because the patients manifest only symptoms, typical for Down syndrome. The discovery of a second complete free trisomy X in our case was an incidental finding. This illustrates the importance of the cytogenetic analysis, despite the evident phenotype of trisomy 21.

Keywords: Double aneuploidy, Down syndrome, Triple X syndrome, Case report

**8. М. Стоянова, М. Левкова, М. Хачмериян, В. Стоянов, В. Младенов, Л. Ангелова.
Случай на синдром на Bardet-Biedl с рано поставена клинична и генетична
диагноза. Педиатрия 2020;60(3):38-40**

Синдромът на Bardet-Biedl (BBS) е рядка автозомно-рецесивна цилиопатия, характеризираща се с клинична и генетична хетерогенност. Представяме случай на петгодишно момиче, при което съчетанието на постаксиална полидактилия, изоставане в НПП и затлъстяване насочи към вероятна диагноза BBS, потвърдена молекулярно-генетично. Случаят илюстрира поэтапната поява на типичните за заболяването клинични прояви, което би могло да затрудни и забави поставянето на точната диагноза. Тя е предимно клинична, базира се на покриването на основни и второстепенни критерии, но може да бъде потвърдена и молекулярно-генетично в около 80% от засегнатите. Важно е познаването на това рядко заболяване, тъй като ранната диагноза и мултидисциплинарният подход значително биха намалили заболеваемостта и смъртността и са от значение за достигане на възможно най-голям потенциал при децата с този синдром.

Ключови думи: Bardet-Biedl синдром, полидактилия, затлъстяване, клинична и генетична хетерогенност

Bardet-Biedl syndrome (BBS) is a rare autosomal recessive ciliopathy, characterized by clinical and genetic heterogeneity. We present a case of a five-year old girl, who had postaxial polydactyly, developmental delay and obesity. Based on these symptoms, she was diagnosed with BBS and later it was confirmed by molecular genetic analysis. This case illustrates the gradual onset of the typical symptoms, which could cause difficulties and delay the diagnostic process. In most of the cases, it is a clinical diagnosis, based on the score of primary and secondary criteria, but it could be confirmed by a molecular genetic analysis in around 80% of the affected individuals. It is important to be informed of this rare genetic condition, because the early diagnosis and the

multidisciplinary approach would significantly reduce the morbidity and mortality. Also, they would allow the children with BBS to reach their highest potential.

Keywords: Bardet-Biedl syndrome, polydactyly, obesity, clinical and genetic heterogeneity

9. M. Hachmeriyan, N. Sapundzhiev, M. Georgieva, N. Dobrudjanska, V. Stoyanov, D. Konstantinova, L. Angelova. Clinical approach to hereditary hemorrhagic telangiectasia. Journal of IMAB. 2013;19(3):453-456

Наследствената хеморагична телангиектазия (ННТ или болест на Rendu-Osler-Weber) е рядък синдром, който се унаследява по автозомно-доминантен път с честота 1/10 000. Клиничните прояви се дължат на съдови малформации и предразположеност към кръвоизливи в различни органи, като водещият симптом е рекурентният (повтарящ се) епистаксис. При поставяне на диагнозата ННТ, пациентът и неговите роднини (особено децата) трябва да бъдат изследвани за окултни (скрити) съдови малформации.

Клиничен случай: Жена на 30 години е лекувана в продължение на повече от 6 месеца по повод мозъчен инсулт, епистаксис, анемия и артерио-венозни малформации. Едва на този етап, след забелязване на типичните промени по лигавиците, е поставена диагнозата ННТ. Насоченото снемане на фамилна анамнеза разкрива симптоми на заболяването при единственото ѝ дете, баща ѝ, леля ѝ и двама нейни братовчеди. Детето бе изследвано за скрити съдови малформации на носната лигавица, белите дробове, стомашно-чревния тракт, черния дроб и мозъка. Доказани бяха пулмонални и гастроинтестинални артерио-венозни малформации.

Всеки случай на рекурентен епистаксис трябва да бъде оценяван за наличие на ННТ. След потвърждаване на диагнозата, всеки пациент и неговите близки роднини трябва да бъдат изследвани за засягане на други органи и проследявани, за да се предотвратят тежки, застрашаващи живота усложнения.

Ключови думи: наследствена хеморагична телангиектазия; епистаксис; скрининг

Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT or Rendu-Osler-Weber disease) is a rare syndrome, inherited as an autosomal dominant trait with incidence of 1/10000. The clinical manifestations are due to vascular malformations and predisposition to hemorrhages in different organs, the leading symptom being recurrent epistaxis. If diagnosed with HHT, the patient and his relatives and especially children have to be screened for occult vascular malformations. Case report: A 30 years old woman was treated for cerebral stroke, epistaxis, anemia, arterio-venous malformations for over 6 months. Only at this point she was diagnosed with HHT, after noticing the typical mucosal changes. Focused family history revealed symptoms of HHT in her only child, her father, aunt and two cousins. The child was screened for occult vascular malformations attainment of the nasal mucosa, lungs, gastrointestinal system, liver and brain. Pulmonary and gastrointestinal

arterio-venous malformations were proven. Any case of recurrent epistaxis should be evaluated for ННТ. After confirmation of the diagnosis every patient and close relatives have to be screened for attainment of other organs and followed up in order to prevent severe life-threatening complications.

Keywords: hereditary hemorrhagic telangiectasia; epistaxis; screening

10. Л. Ангелова, В. Гаданчева, Д. Константинова, М. Стоянова, М. Хачмерян, М. Цветкова, Ц. Русева, С. Койнова, М. Златева, К. Димитрова. Лабораторията по медицинска генетика при Университетска болница «Св.Марина» Варна навърши 10 години. Педиатрия. 2013; 53(4):32-35

Статията представя развитието, дейността и постиженията на Лабораторията по медицинска и молекулярна генетика в УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна за първото десетилетие от нейното създаване. Центърът функционира като ключово звено за Североизточна България, интегриращо специализирана диагностична, консултативна и академична дейност.

В публикацията са представени основните направления на работа: конвенционална и молекулярна цитогенетика, пренатален биохимичен скрининг и медико-генетично консултиране. Акцентира се върху ролята на лабораторията в ранното откриване на хромозомни аномалии, диагностиката на редки генетични заболявания и онкохематологични нарушения. Подчертава се значението на мултидисциплинарния подход и сътрудничеството с клиничните звена, както и приносът на центъра в обучението на студенти и специализанти. Лабораторията се утвърждава като модел за високоспециализирана доболнична и болнична помощ с висока медицинска и социална ефективност.

Ключови думи: генетична лаборатория, цитогенетика, биохимичен скрининг, генетична консултация, диагностика и профилактика.

The article reviews the development, clinical activities, and achievements of the Laboratory of Medical and Molecular Genetics at the University Hospital "St. Marina" – Varna during its first decade. The center serves as a key hub for Northeastern Bulgaria, integrating specialized diagnostics, counseling, and academic research.

The publication outlines the primary fields of operation: conventional and molecular cytogenetics, prenatal biochemical screening, and medical genetic counseling. Emphasis is placed on the laboratory's role in the early detection of chromosomal abnormalities, the diagnosis of rare genetic disorders, and onco-hematological conditions. The importance of a multidisciplinary approach and collaboration with clinical units is highlighted, alongside the center's contribution to the education of medical students and residents. The laboratory has established itself as a model for high-specialty healthcare with significant medical, social, and economic impact.

Keywords: genetic laboratory, cytogenetics, biochemical screening, genetic counseling, diagnostics and prevention.

III. Показател Г6. Публикувана книга на базата на защитен дисертационен труд за присъждане на ОНС „доктор“ или за присъждане на НС „доктор на науките“ – 1бр.

Хачмериян М. Генетичният код на рака. Пътеводител за пациентите и техните семейства. Сити Център 2025 ISBN: 978-619-7503-47-0

Книгата „Генетичният код на рака“ представлява систематизиран труд, разработен на базата на защитена дисертация, посветен на съвременните аспекти на онкогенетиката и нейната роля в персонализираната медицина. Изданието служи като мост между сложната научна материя и практическите нужди на пациентите и техните близки.

В книгата детайлно са разгледани механизмите на карциногенезата, разликите между спорадичните и наследствените форми на рак, както и най-честите наследствени ракови синдроми (синдром на Линч, наследствен рак на гърдата и яйчниците и др.). Специално внимание е отделено на процеса на медико-генетична консултация – от снемането на фамилна анамнеза до интерпретацията на резултатите от ново поколение секвениране (NGS). Трудът анализира психологическите, етичните и социалните измерения на генетичното тестване, като предлага практически насоки за превенция и проследяване. Книгата е ценен ресурс както за хора с повишен фамилен риск, така и за медицински специалисти, стремящи се към по-добра комуникация и разбиране на генетичните основи на онкологичните заболявания.

Ключови думи: онкогенетика, наследствени ракови синдроми, генетична консултация, превенция, персонализирана медицина.

The book "The Genetic Code of Cancer" is a systematic work based on a defended doctoral thesis, focused on modern aspects of oncogenetics and its role in personalized medicine. This publication serves as a bridge between complex scientific concepts and the practical needs of patients and their families.

The book discusses in detail the mechanisms of carcinogenesis, the distinctions between sporadic and hereditary forms of cancer, and the most common hereditary cancer syndromes (Lynch syndrome, hereditary breast and ovarian cancer, etc.). Particular emphasis is placed on the process of medical genetic counseling – from taking a detailed family history to interpreting the results of Next-Generation Sequencing (NGS). The work analyzes the psychological, ethical, and social dimensions of genetic testing, offering practical guidelines for prevention and surveillance. This book is a valuable resource for individuals with increased familial risk, as well as for medical professionals seeking better communication and understanding of the genetic basis of oncological diseases.

Keywords: oncogenetics, hereditary cancer syndromes, genetic counseling, prevention, personalized medicine.

IV. Показател Г7. Публикации и доклади, публикувани в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация – 14 бр.

Hachmeriyan M, L. Angelova, M. Stoyanova, D. Konstantinova, B. Yakov, R. Vazharova. Maternal biochemical screening as an approach for genetic prevention - the experience of the Laboratory in Medical Genetics, University hospital “St. Marina“- Varna, Bulgaria. European Human Genetics Conference 2013 June 8-11, 2013 Paris, France. European Journal of Human Genetics, Nature Publishing Group, vol 21, suppl 2, June 2013, Abstracts, 594.

Обобщаване на резултати от осемгодишен опит в пренаталния скрининг за синдром на Даун. Лабораторията по медицинска генетика беше втората лаборатория в страната, която започна пренатален биохимичен скрининг за оценка на риска от синдром на Даун и дефекти на невралната тръба през 2005 г.

Бременните жени преминаваха скрининг през втория триместър – 15-19+3 г. с(БХС2), използвайки серумните биохимични маркери AFP и свободен beta-hCG. В края на 2009г. беше внедрен тестът за първия триместър (11-13+6г.с). Комбинираният скринингов тест (КБХС1) се базираше на ултразвукови измервания на NT (нухална транслуценция) и NB (носни кости), допълнени от биохимичните маркери в серума свободен beta-hCG и PAPP-A.

Тестът беше извършен при 17 348 бременни жени: 12 968 чрез БХС2 тест (10 903 на възраст < 36 г. и 2 065 на възраст > 36 г.) и 4 380 – през първия триместър (3 561 на възраст < 36 г. и 719 на възраст > 36 г.). Висок риск за хромозомно заболяване беше открит чрез БХС2 теста при 1095 жени: 649 <36 г. и 448 >36 г. По-чувствителният КБХС1 откри съответно 33 и 60 жени спрямо възрастовите групи. За осемгодишния период бяха извършени пренатални диагностични тестове чрез ДНК и цитогенетични анализи. Сред бременностите, тествани за хромозомни заболявания, беше открито разнообразие от аномалии. Допълнителното ултразвуково сканиране потвърди биохимичния риск за сериозни дефекти на невралната тръба / коремната стена.

Въз основа на скрининговите и диагностичните резултати, коментирахме чувствителността, ограниченията и поэтапния последователен начин на тестване за постигане на висока ефективност на скрининга.

Ключови думи: майчин серумен скринингов тест, бременност

Performance of eight-year experience on prenatal screening for Down syndrome.

The Laboratory in medical genetics was the 2nd laboratory which started the prenatal biochemical screening for risk estimation of Down syndrome and neural tube defects in 2005.

Pregnant women underwent screening in second trimester (ST2) - 15-19+3 gestational week using serum AFP and free beta-hCG biochemical markers. At the end of 2009 first trimester test was implemented (11-13+6 gestational weeks). The combined screening test (CST1) was based on US measurements of NT (nuchal translucency) and NB (nasal bones) supplemented by biochemical markers of serum free beta-hCG, PAPP-A.

The test was performed on 17348 pregnant women: 12968 by ST2 test (10903 at the age < 36 and 2065 at the age > 36) and 4380 - in the first trimester (3561 at the age < 36 and 719 at the age > 36). High risk for a chromosome disorder was found by ST2 test in 1095: 649 <36 and 448 >36. The more sensitive CST1 detected 33 and 60 women respectively to the age groups. For the eight-year period prenatal diagnostic tests by DNA and cytogenetic analyses were performed. Among pregnancies tested for chromosomal diseases variety of abnormalities were found. Additional ultrasonographic scan confirmed the biochemical risk for a serious Neural Tube /Abdominal wall defects.

Based on screening and diagnostic results we comment on the sensitivity, limitations and the stepwise sequential testing way of achieving a high performance of screening.

Keywords: maternal serum screening test, pregnancy

Hachmeriyan M, L. Angelova, M. Stoyanova, D Konstantinova, M. Tsvetkova, V. Mladenov, St. Ivanov. Cytogenetic findings associated with X chromosome in the Genetic laboratory of Varna over 12-year period. European Journal of Human genetics, Nature Publishing Group, vol 23, sup.1, Jun 2015, Abstracts, 451

Цитогенетичният анализ все още е полезен за установяване на диагнозата при генетични заболявания, а в Източна Европа той е основният първоначален генетичен анализ. Целта на това изследване е да разкрие хетерогенността на патологията на X-хромозомата сред изследваните пациенти от региона на Варна, Източна България.

Беше извършен ретроспективен анализ в Лабораторията по медицинска генетика за откриване на пациенти с аномалии на X-хромозомата за период от 12 години (2003–2014г.). Това бяха цитогенетично изследвани фенотипни жени и мъже на възраст от новородено до 53 години със следните индикации: жени с фенотип, наподобяващ този при синдром на Търнър, инфертилитет (стерилитет или рекурентни спонтанни аборти), преждевременна яйчникова недостатъчност (първична или вторична аменорея) и неясни гениталии (включително вродена надбъбречна хиперплазия). Беше извършено конвенционално кариотипиране с цитогенетично изследване чрез G-бендинг.

Значими аберации на X-хромозомата бяха открити при 57(9.86%) от всички 578 индикирани пациенти. Най-честата находка беше потвърдена диагноза за синдром на Търнър с класическа монозомия X при 13 (22.8%) или мозаични варианти на числови и/или структурно аномални клетъчни линии от всеки известен тип при 12 (21%) пациенти. Аномален кариотип беше открит при 16 (28%) пациенти с инфертилитет (предимно жени и един мъж); при 6 (10.5%) от жените с преждевременна яйчникова недостатъчност (реципрочни транслокации на X-хромозомата с автозома); при 3 (5.3%) с недиференциран пол; и при 2 (3.5%) с дисморфизъм и умствено изоставане. При 5 пациенти (8.9%) беше диагностицирано фамилно преустройство.

Цитогенетичният анализ е важна първа стъпка в общия план за генетично изследване, която все още е безценна в диагностичния алгоритъм на някои заболявания.

Ключови думи: X-хромозома, кариотип, G-бендинг.

The cytogenetic analysis is still useful for the establishment of diagnosis in genetic diseases and in Eastern Europe it is basically the initial genetic analysis. The aim of this study is to reveal heterogeneity of X chromosome pathology among tested patients from the region of Varna, Eastern Bulgaria.

Retrospective analysis in the Laboratory of Medical Genetics was performed to find out patients with X chromosome abnormalities for a period of 12 years (2003-2014). These were cytogenetically examined phenotypic females and males at the age of a newborn to 53 years with indications: females with Turner-like phenotype, infertility (sterility or recurrent spontaneous abortions), premature ovarian insufficiency (primary or secondary amenorrhea), and ambiguous genitalia (congenital adrenal hyperplasia included). Conventional karyotyping with G-banding cytogenetic testing was performed.

Significant X chromosomal aberrations were found in 57 (9.86 %) of all 578 indicated patients. The most common finding was Turner syndrome confirmed diagnosis with classical monosomy X in 13 (22.8%) or mosaic variants of numerical and/or structural abnormal cell lines of any known type 12 (21.0%) patients. Abnormal karyotype was found in 16(28.0%) (mostly females and one male) patients with infertility; 6 (10.5%) of females with premature ovarian insufficiency (reciprocal translocations of X chromosome with an autosome), undifferentiated gender in 3 (5,3%), dysmorphism and mental retardation in 2 (3.5%). In 5 patients (8.9%) familial rearrangement was diagnosed.

Cytogenetic analysis is an important first step in the overall schedule for genetic investigation that is still invaluable in the diagnostic algorithm of some entities.

Keyword: X chromosome, karyotype, G-bending

3

Angelova L, Hachmeriyan M., Konstantinova D., Stoyanova M., Tsvetkova M., Georgieva M, Iotova V. Balanced chromosomal rearrangements and their clinical significance. European Journal of Human Genetics, Nature Publishing Group, vol 23, sup.1 June 2015, 450

Целта на изследването е да представи корелацията между наличието на балансирани хромозомни преустройства (BCR) и клиничното им отражение върху носителите.

В периода от 2003 г. до 2014 г. са изследвани 2414 пациенти чрез конвенционално кариотипиране. Ретроспективното проучване анализира случаите с BCR (реципрочни транслокации, инверсии и инсерции) във връзка с първоначалната причина за насочване, фенотипа (наличие на значими клинични находки), вида на случая (пренатален или постнатален) и типа на унаследяване (спорадично или фамилно).

BCR бяха открити при 44 от 2414 (1,82%) изследвани пациенти. Те включват 29 (65,9%) реципрочни транслокации (включително един пренатален случай с две транслокации и един

постнатален случай с комплексна тристранна транслокация), 10 (22,7%) Робертсонови транслокации и 5 (11,4%) инверсии. В два различни фамилни случая бе установена комбинация от числов мозаицизъм и BCR. Най-честата причина за насочване са репродуктивните проблеми: повтарящи се аборти при 21 (47,7%) и първичен инфертилитет при 5 (11,4%), последвани от наличие на потомство с небалансиран кариотип при 9 (20,4%). Анормален фенотип със значими клинични находки (изоставане в развитието, умствена изостаналост, поведенчески аномалии, психоза, туберозна склероза, хипергонадотропен хипогонадизъм) бе установен при 6 (13,6%) от изследваните пациенти.

Балансираните хромозомни преустройства се диагностицират основно при пациенти със спонтанни загуби на бременност и първичен инфертилитет и в по-малка степен при семейства с небалансирано потомство или фенотипове със значими клинични находки. Важно е да се прави разлика между истински балансираните преустройства и тези, които изглеждат балансирани цитогенетично, но реално са небалансирани на молекулярно ниво. Концепцията за тази разлика все още е обект на дискусии и текущи молекулярни изследвания, определяни днес като „насищане на човешкия геном с хромозомни точки на прекъсване“.

Ключови думи: хромозомни преустройства, транслокация, инфертилитет, кариотипиране.

The aim of the study is to present the correlation between the presence of chromosomal rearrangement and the clinical impact on the carriers. During 2003 to 2014 2414 patients were investigated by conventional karyotyping. The retrospective study analyzed cases with BCR (reciprocal translocation, inversions and insertions) in relation to the original reason for referral, phenotype (any significant clinical findings) case type (prenatal, postnatal), sporadic/familial inheritance. BCR were found in 44 of 2414 (1.82%) studied diagnosed patients. These were 29 (65.9%) reciprocal translocations (one prenatal case with two translocations and one postnatal of complex tree way translocation included), 10 (22.7%) robertsonian translocations and 5 (11.4%) inversions. A combination of numerical mosaicism and BCR was found in two different familial cases. The most common referral was reproductive problems: recurrent abortion in 21 (47.7%) and primary infertility in 5 (11.4%) followed by unbalanced offspring in 9 (20.4%). Abnormal phenotype with significant findings (developmental delay/ disability/ behavioral abnormalities, phytosis/tuberous sclerosis, hypergonadotropic hypogonadism) was found in 6 (13.6%) of the studied patients.

BCR were diagnosed mainly in patient with spontaneous pregnancy losses and primary infertility and a less degree in families with unbalanced offspring or even phenotypes with significant clinical findings. It is important to distinguish between truly balanced and those that appear balanced cytogenetically but are really unbalanced on molecular level. The concept of their difference is still arbitrary and subject to ongoing molecular investigations nowadays announced as “saturation of the human genome with chromosomal breakpoints”.

Keywords: chromosomal aberrations, translocation, infertility, karyotype

Levkova M, Hachmeriyan M, Miteva V, Stoyanova M, Tsvetkova M, Angelova L. Awareness of screening and diagnostic tests for Down syndrome in Bulgarian women at reproductive age. European Journal of Human Genetics, P19.10B, volume 27, suppl.1, p.667 668, DEC 2018;

Неинвазивните пренатални тестове (НИПТ) навлизат бързо в практиката и се предлагат агресивно от частни компании. Въпреки това остава въпросът – разбират ли жените в репродуктивна възраст възможностите и ограниченията на различните тестове за синдром на Даун и кои са ключовите фактори за избор на определен тест.

Представяме анкета сред 300 случайно избрани жени на възраст от 18 до 47 години, проведена както онлайн, така и в кабинета за генетично консултиране към Лабораторията по медицинска генетика, Варна. От всички тях 59.3% са бременни в момента, 35.8% са били бременни преди, а 4.9% не са били бременни.

Общо 73.2% от жените получават информация от акушер-гинеколога, въпреки че висок процент се информират самостоятелно – 26.8%. Общо 65,7% от жените смятат, че тази информация е предоставена добре или много добре. 66.1% описват разбирането си за биохимичния скрининг за синдром на Даун като добро или много добро, в сравнение с въпреки че само 13.7% определено биха се подложили на процедурата. Основният аргумент при избора на метод за диагностика на синдром на Даун е точността на теста – 65.1%, и само 1.2% посочват цената. Въпреки това мнозинството (77.3%) са готови да платят не повече от 150 евро.

Резултатите от анкетата подчертават липсата на познания относно предлаганите скринингови и диагностични тестове за синдром на Даун, особено за НИПТ. Препоръчват се по-добро обучение и консултиране на жените по време на техните консултации през бременността.

Ключови думи: синдром на Даун, НИПТ.

NIPT (non-invasive prenatal tests) are fast coming to the practice and aggressively offered by private companies. Nevertheless, the question remains - do women at reproductive age understand the possibilities and limitations of the different tests for Down syndrome and which are the key factors for preferring a certain test.

We present a survey among 300 randomly selected females from 18 to 47 years old, carried out both online and at the office for genetic counseling in the Laboratory of Medical genetics, Varna. Of all 59.3% are currently pregnant, 35.8% have been pregnant before, 4.9% not been pregnant.

73.2% of the women receive information from the obstetrician although high percentage are self-educated - 26.8%. In total 65.7% of the females think that this information is well or very well

delivered. 66.1 % describe their understanding of biochemical screening for Down syndrome as good or very good compared to 41.6% who do not know what NIPT is. They are better informed about the amniocentesis - 56.2%, though only 13.7% would definitely undergo the procedure. The main argument when choosing the method for diagnosing Down syndrome is the accuracy of the test - 65.1% and only 1.2% point the price. However, the majority (77.3%) are willing to pay no more than 150 euro.

The results from the survey highlight the lack of knowledge about the offered screening and diagnostic tests for Down syndrome, especially NIPT. Better education and counseling of women during their pregnancy consultations are recommended.

Keywords: Down syndrome, NIPT,

5

M. Levkova, M. Hachmeriyan, V. Miteva, M. Stoyanova, L. Angelova. Patients' understanding of routine genetic testing; European Journal of Human Genetics, P22.60, volume 28, suppl.1, p.783-783, DEC 2020;

През последното десетилетие се наблюдава значително увеличение на броя на наличните генетични тестове. Въпреки това все още не е ясно дали пациентите биха могли сами да интерпретират резултатите, дори при рутинни генетични изследвания като тези за тромбофилия.

Представяме проучване сред 111 случайно избрани пациенти, проведено в Лабораторията по медицинска генетика – Варна. Всички участници са преминали генетично изследване за наследствено предразположение към тромбофилия, като техните познания са оценени преди и след теста чрез скалата на Ликерт. Приложени са корелационен анализ и t-тестове.

Средната възраст на участниците е 33.77 ± 5.79 години. 74.77% от тях са с магистърска степен. Повечето от анкетираните (70.27%) са били насочени за генетично изследване от медицински специалист, докато 29.73% сами са решили да се изследват поради фамилно предразположение. Наблюдава се положителна корелация между получаването на информация от лекар ($p = 0.014$) и степента на разбиране на теста. Съществува отрицателна корелация ($p = 0.001$) между нивото на знания и самостоятелното информиране за теста. Не е установена статистически значима разлика ($p = 0.891$) при корелацията между източника на информация и информираността за резултата. Въпреки това степента на разбиране е по-висока ($p = 0.003$), когато резултатът е обяснен от медицински специалист. Образователната степен не корелира с по-добри познания преди или след теста ($p = 0.949$).

Нашите констатации демонстрират важността на предтестовото и посттестовото консултиране на пациента и неговата решаваща роля при предоставянето на информация за генетичните изследвания.

Ключови думи: тромбофилия, разбиране, посттестово консултиране.

Over the past decade, there has been a major increase in the number of genetic tests available. However, it is still not clear whether the patients could interpret the result themselves even for a routine genetic testing such as thrombophilia.

We present a survey among 111 randomly selected patients, carried out at the Laboratory of Medical genetics, Varna. All of the participants underwent a genetic testing for hereditary predisposition to thrombophilia and their knowledge was evaluated before and after the test using Likert scale. Correlation analysis and t-tests were applied.

Mean age of the participants was 33.77 ± 5.79 years. 74.77% of them had a master's degree. Most of the questioned (70.27%) were referred to genetic testing by a medical specialist, 29.73% decided on their own to test themselves due to family predisposition. There was a positive correlation between receiving information from a medical doctor ($p=0.014$) and the degree of understanding about the test. A negative correlation existed ($p=0.001$) between the level of knowledge and informing on your own about the test. There was no statistically significant difference ($p=0.891$) for the correlation between the source of information and awareness of the result. However, the degree of understanding was higher ($p=0.003$), when the result was explained by a medical specialist. The education level did not correlate with a better pre or posttest knowledge ($p=0.949$). Our findings demonstrate the importance of pre and posttest counseling of the patient and its crucial role in providing information about genetic testing to the patients.

Keyword: thrombophilia, understanding, posttest counseling

6

M. Stoyanova, L. Angelova, M. Hachmeriyan, M. Levkova, V. Miteva. Single - gene pathology in pediatric patients referred for genetic counseling for a period of five years; European Journal of Human Genetics, P22.56, volume 28, suppl.1, p.782-782, DEC 2020;

Като цяло групата на моногенните заболявания често се счита за засягаща предимно детството – почти 90% от тази патология се проявява до пубертета. Нашата цел е да оценим дейността на сектора за генетично консултиране при диагностиката на деца с клинично подозирана моногенна патология.

Проучването включва педиатрични пациенти, насочени към генетичния сектор на УМБАЛ „Света Марина“, Варна, за период от пет години (2015–2019 г.), които са били консултирани генетично за подозирани или потвърдени моногенни заболявания. Приложени са клинично фенотипиране, образни изследвания, литературен обзор и специализирани компютърни програми/бази данни по дисморфология. Предложени са подходящи молекулярно-генетични и метаболитни изследвания.

От 706 консултирани деца, 343 (48.5%), включително 94 (27.4%) кърмачета, са били клинично суспектни за моногенни заболявания. Голямата част – 276 (80.5%), са насочени от педиатричните клиники на болницата. Молекулярно-генетично тестване (в български генетични лаборатории или в чужбина) е извършено при 212 деца (61.8%). В 83% от случаите то е финансирано напълно частно. Въз основа на тези анализи при 105 (49.5%) пациенти са открити моногенни състояния, основно автозомно-рецесивни единици при 83 (79%) от тях. Спектърът на всички генетични диагнози е представен подробно и

анализиран. Идентифицираните генетични дефекти при някои пациенти доведоха до откриване на носители сред близки роднини и до пренатална диагностика.

Макар и индивидуално редки, моногенните заболявания общо са отговорни за значителна част от детската патология. Генетичното консултиране е неразделна част от медицинската грижа за пациентите и техните семейства. Реимбурсирането на генетичните изследвания от Националната здравноосигурителна каса би повишило процента на разкриваемост.

Ключови думи: генетично консултиране, педиатрична генетика.

As a whole, the group of single-gene disorders is often considered to be primarily affecting childhood - almost 90% of this pathology is manifested by puberty. Our aim is to evaluate the activity of the Genetics Counselling Unit in diagnosis of children with clinically suspected monogenic pathology.

The study includes pediatric patients referred to the Genetics Unit of the University Hospital Saint Marina, Varna for a period of five years (2015-2019), who were genetically consulted for suspected or confirmed single-gene disorders. Clinical phenotyping, imaging examinations, literature review and specialized computer programs/dysmorphology databases were applied. Appropriate molecular genetics and metabolic investigations were offered.

343 out of 706 (48.5%) consulted children, including 94 (27.4%) infants, were clinically susceptible for single-gene disorders. The great majority – 276 (80.5%) were referred by Pediatric clinics of the hospital. Molecular genetic testing (in Bulgarian Genetic laboratories or abroad) was performed to 212 children (61.8%). In 83% it was financed completely privately. Based on these analyses, 105 (49.5%) patients were detected with single-gene conditions, mainly autosomal recessive entities in 83(79%) of them. The spectrum of all genetic diagnoses is presented in details and analyzed. The identified genetic defects in some patients led to the detection of carriers in close relatives and prenatal diagnosis.

Although individually rare, single gene disorders totally are responsible for a significant proportion of childhood pathology. Genetic counseling is an integral part of medical care for patients and their families. Reimbursement of genetic testing by National Health Insurance Fund would increase detection rate.

Keywords: genetic counseling, pediatric genetics

7

V. Miteva, T. Ruseva, M. Hachmeriyan, M. Levkova, L. Angelova. A retrospective study of patients with Multiple Myeloma tested in Laboratory of Medical genetics, Varna, Bulgaria;

**E
u
r
o
p**

Мултипленият миелом (ММ) е клонално заболяване на В-клетките в костния мозък на последен етап от диференциацията и е втората по честота хематологична неоплазия. ММ е хетерогенно заболяване, характеризиращо се с много сложни цитогенетични и молекулярно-генетични аберации.

Проведохме ретроспективен преглед на пациенти с ММ, насочени към Лабораторията по медицинска генетика във Варна, България, между 2017 г. и 2019 г. Проби от костен мозък (КМ) на 65 пациенти с ММ в различни стадии на заболяването бяха оценени за цитогенетичен анализ, а 19 от тях – за интерфазна флуоресцентна *in situ* хибридизация (iFISH). Хромозомите бяха класифицирани съгласно Международната система за човешка цитогенетична номенклатура 2016 (ISCN 2016). FISH анализът беше извършен върху проби от костен мозък, като за всяка проба бяха оценени 200 интерфазни ядра. iFISH беше проведен с използване на търговски достъпни сонди (Kreatech™ FISH сонди) за откриване на два онкохематологични маркера: делеции на 17p13 (TP53) и преустройства, включващи региона на тежката верига на имуноглобулина (IGH) в хромозома 14q32.

Цитогенетичният анализ беше успешен при 57 от 65-те пациенти (87.7%). Шестима пациенти от тези 57 (9.23%) имаха разнообразни патологии в кариотипа, асоциирани с ММ. iFISH анализът беше успешен при всички 19 пациенти. Делеция del17p13 беше открита при седем пациенти (36.84%), а преустройства, включващи 14q32 – при един (5.26%).

Откриването на хромозомни аномалии при ММ чрез конвенционална цитогенетика е ограничено поради ниския митотичен индекс на злокачествените плазмени клетки. Този недостатък може да бъде преодолян чрез използването на FISH, който може да открие специфични целеви преустройства и промени в бройни хромозомни нарушения.

Ключови думи: FISH, мултиплен миелом, кариотип.

Multiple myeloma (MM) is a clonal bone marrow disease of B-cells, at the last stage of differentiation and is the second most common hematologic neoplasia. MM is a heterogeneous disease characterized by very complex cytogenetic and molecular genetic aberrations.

We performed a retrospective review of patients with MM referred to Laboratory of Medical Genetics, Varna, Bulgaria between 2017 and 2019. Bone marrow (BM) samples of 65 patients with MM at different stages of the disease were evaluated for cytogenetic analyses and 19 of them for interphase fluorescent *in situ* hybridization (iFISH). Chromosomes were classified according to the International System for Human Cytogenetic Nomenclature 2016 (ISCN 2016). FISH was performed on BM samples and 200 interphase nuclei were evaluated per sample. The iFISH was performed using commercially available probes (Kreatech™ FISH probes) for the detection of two oncohaematological markers: deletions of 17p13 (TP53) and rearrangements involving immunoglobulin heavy chain (IGH) region on 14q32 chromosome.

Cytogenetic analysis was successful in 57 of the 65 patients (87.7%). Six patients out of these 57 (9.23%) had different abnormal karyotypes sustainable with the diagnosis MM. iFISH analysis was successful in all 19 patients. Deletion del17p13 was detected in seven patients (36.84%) and rearrangements involving 14q32 in one (5.26%). The detection of chromosomal abnormalities in MM by conventional cytogenetics is limited due to the low mitotic index of malignant plasma cells. This disadvantage can be overcome with the use of FISH, which can detect specific target arrangements and chromosomal copy number changes.

Keywords: FISH, multiple myeloma, karyotype

8

V. Miteva, T. Ruseva, D. Yahya, M. Levkova, M. Stoyanova, M. Hachmeriyan, I. Micheva, L. Angelova. Incidental findings in cytogenetics-the old new. 54th European Society of Human Genetics (ESHG) Conference. European Journal of Human Genetics (2022), vol 3.

Sup. 1 <https://doi.org/10.1038/s41431-021-01026-1>

Много се дискутира относно „инцидентните“ или „вторичните“ находки, произтичащи от прилагането на геномните технологии, така че това не е напълно нова дилема. Генетичното консултиране се занимава с резултати от тестове, които не са свързани с първоначалната индикация, откакто се прилага конвенционалното кариотипиране.

За период от 10 години, сред 1554 кариотипа на костен мозък, извършени както на деца, така и на възрастни с хематологични разстройства, е предложено последващо проследяване при 9 пациенти. Цитогенетичен анализ на периферни кръвни лимфоцити е успешно проведен при 7 от тях. Извършено е генетично консултиране.

Подозирана хромозомна аберация, базирана на резултата от костния мозък, е потвърдена при 6 пациенти (0,4%) – две Робертсонови транслокации (14,21) и (13,14), две монозомии X, една парацентрична инверсия и една ring18-а хромозома. Три от находките доведоха до диагноза на неподозирано хромозомно разстройство, а останалите три изискваха генетично консултиране на роднини от първа степен оценени в риск, с възможност за последваща оценка за репродуктивния им риск.

Инцидентните находки винаги са били характерни в медицината. Трябва да се обмисли подходящо проследяване на всеки патологичен резултат. В зависимост от желанието на пациента и доброто сътрудничество между генетичните консултанти и другите медицински специалисти-клиницисти, редица семейства могат да получат подходяща генетична грижа.

Ключови думи: инцидентни находки, кариотип.

Much has been discussed over the “incidental” or “secondary” findings arising from application of the genomic technologies, so it is not completely new dilemma. Genetic counseling has been dealing with outcomes of tests that are not related to the initial indication since conventional karyotyping is used.

For a period of 10 years among 1554 bone marrow karyotypes performed on both children and adults with haematological disorders, subsequent follow up is suggested in 9 patients. Cytogenetic analysis of peripheral blood lymphocytes is successfully conducted in 7 of them. Genetic counselling is performed.

Suspected chromosomal aberration based on bone marrow result has been confirmed in 6 patients (0.4%) - two Robertsonian translocations (14,21) and (13,14), two monosomy X, one paracentric

i
n
v

Incidental findings have always been a feature of medicine. A proper follow up of every abnormal result should be considered. Depending on the patient will and the good collaboration between genetic counselors and other hospital clinicians a number of families can receive proper genetic care

o

Keywords: incidental findings, karyotype

a
n

M. Hachmeriyan, M. Levkova, D. Yahya, M. Stoyanova, V. Miteva, L. Angelova. COVID-19 effect on post-test genetic counselling. 54th European Society of Human Genetics (ESHG) Conference. European Journal of Human Genetics (2022), vol 3. Sup. 1 <https://doi.org/10.1038/s41431-021-01026-1>

В ерата на пандемии, успоредно с новопоявяващите се възможности на технологиите за телемедицина, традиционният модел се измества от консултиране лице в лице към дистанционно генетично консултиране. Посттестовото консултиране е от решаващо значение за разбирането на резултатите от генетичните изследвания от страна на пациентите. Целта на проучването е да се оцени нагласата на българските пациенти при избора на посттестово консултиране по отношение на начина, по който получават своите резултати.

Проведохме ретроспективен анализ на избора на 5338 пациенти за посттестово консултиране, като ги стратифицирахме в две групи – 5133 бременни жени, преминали през скрининг в първи триместър за анеуплоидии, и 205 пациенти, преминали конвенционално кариотипиране по репродуктивни причини. Сравнен бе десетмесечен период през 2020г. по време на COVID-19 изолацията със същия период през 2019 г. Приложен бе χ^2 тест.

Резултатите показаха, че по време на COVID-19 изолацията в групата на бременните жени 65.9% от респондентите са предпочели да получат резултатите си онлайн, което е

o
m
e

значително по-високо в сравнение със съответния период от 2019г. ($p < 0,05$). Разлика в втората група обаче не беше открита. И в двата периода двойките с репродуктивни проблеми са предпочели съобщаване на резултатите лице в лице, за разлика от групата на бременните жени, със статистическа значимост. Това би могло да се обясни с разликите между тестовете, както и с възможното по-изразено самозащитно поведение на бременните жени спрямо инфекциозни заболявания. По отношение на изхода от резултата – положителен или отрицателен – нямаше значима разлика в предпочитания метода на получаване, независимо от показанията.

Определени пациенти предпочитат да получават резултатите си онлайн. Това подчертава необходимостта от осигуряване на качествено дистанционно посттестово консултиране, еквивалентно на това при консултирането лице в лице.

Ключови думи: COVID-19, генетично консултиране, изолация

In an era of pandemics along with the emerging possibilities of telemedicine technologies, traditional model shifts from face-to-face to distant genetic counselling. Post-testing counselling is crucial for patients' understanding of genetic testing results. The aim of the study is to evaluate Bulgarian patients' attitude towards post-test counselling choice regarding how they receive their results.

We performed a retrospective analysis on 5338 patients' post-testing choices, stratifying them into two groups – 5133 pregnant women undergoing first trimester screening for aneuploidies and 205 patients undergoing conventional karyotyping for reproductive reasons. Ten-month period in 2020 during COVID-19 lockdown was compared with the equal one in 2019. We applied Chi-squared test.

Results showed that during COVID-19 lockdown in the group of pregnant women, 65.9 % of respondents preferred to obtain their results online, that is significantly higher in comparison with the equivalent period from 2019 ($p < 0.05$). However, difference was not found in the second group. In both periods, the couples with reproductive problems preferred face-to-face disclosure, in contrast with the pregnant women's group with statistical significance. This could be explained by the differences between the tests as well as with the possible higher self-protective behaviour of pregnant women towards infectious diseases. Concerning the outcome of the result- positive or negative, there was no significant preference on the receiving method, regardless of the indication.

Certain patients prefer to receive their results online. This emphasizes on the importance of providing them with post-testing counselling with equivalent quality and value to a face-to-face one.

Keywords: COVID-19, genetic counselling, lockdown

1

0

M. Levkova, M. Hachmeriyan, M. Stoyanova, V. Miteva, L. Angelova. Telegenetics: attitudes

of genetic counselors and patients in Bulgaria European Journal of Human Genetics, Nature Publishing Group, 2021

Телегетиката е полезен инструмент в ерата на глобализацията и особено по време на пандемия. Настоящото проучване цели да изследва нагласите както на българските генетични консултанти, така и на случайни участници към нейната употреба.

Проведохме онлайн анкета сред 200 случайно избрани лица, които не са посещавали генетичен консултант, и 19 генетични консултанти от България през януари 2021 г. Въпросникът изследва готовността на двете групи за участие в дистанционно генетично консултиране (DGC), причините за насочване и начина, по който биха предпочели да проведат DGC. Приложен е корелационен анализ.

Средната възраст на участниците е $35,4 \pm 8,4$ години. Повечето хора (62%) предпочитат генетична консултация (ГК) на място. Дори 63% от хората, живеещи на разстояние до два часа, биха избрали лична ГК, въпреки че спестяването на време е водещата причина за избор на DGC. Наблюдава се отрицателна корелация между напредналата възраст и типа ГК ($p=0,03$) – по-възрастните са по-склонни към DGC, вероятно поради пандемията от COVID-19. Личният контакт е водещото предимство на ГК на място, но когато става въпрос за посттестово консултиране, 81% от хората биха предпочели DGC.

Повечето генетични консултанти (68%) биха посветили времето си в полза на ГК на място, но 63% вече са предоставяли DGC и подкрепят прилагането му (79%). Мнозинството както от пациентите, така и от генетичните консултанти предпочитат използването на видео разговор за DGC.

Въпреки че телегетиката е приета и прилагана, особено по време на пандемия, по-голямата част както от участниците, така и от предоставящите ГК предпочитат комуникацията лице в лице. Дистанционното генетично консултиране (DGC) се предпочита за посттестово консултиране.

Ключови думи: телегетика, България.

Telegenetics is a useful tool in an era of globalization and especially in a time of pandemic. The present study aims to explore the attitudes of both Bulgarian genetic counselors and random participants to its usage.

We conducted an online survey among 200 randomly selected people, who have not visited a genetic counselor, and 19 genetic counselors from Bulgaria in January 2021. The questionnaire explored the willingness of both groups to participate in distant genetic counseling (DGC), referral reasons and the way they would prefer to conduct DGC. Correlation analysis was applied. Mean age of the participants was 35.4 ± 8.4 years. Most of the people (62%) preferred GC in person. Even 63% of people living within two hours away would choose face-to-face GC, although time saving was the leading reason for DGC choice. There was a negative correlation between advanced age and type of GC ($p=0.03$) – the elders were more prone to DGC, possibly because of the

COVID-19 pandemic. Personal contact was the leading advantage of face-to-face CG, but when it comes to post-testing counseling, 81% people would prefer DGC.

Most genetic counselors (68%) would dedicate their time in favor of onsite CG, but 63% already provided DGC and supported its application (79%). The majority of both patients and genetic counselors preferred using a video call for DGC.

Although telegenetics has been accepted and applied, especially in a pandemic time, major part of both participants and providers of CG prefer face-to-face communication. DGC is favored for post-testing counseling.

Keywords: telegenetics, Bulgaria

1

D. Yahya, T. Ruseva, M. Hachmeriyan, L. Angelova, T. Chervenkov, I. Micheva. Cytogenetic profile of newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia - a single centre retrospective study. 54th European Society of Human Genetics (ESHG) Conference. European Journal of Human Genetics (2022), vol 3. Sup. 1 <https://doi.org/10.1038/s41431-021-01026-1>

Острата миелоидна левкемия (ОМЛ) е хетерогенна група от разстройства, наблюдавани преобладаващо при възрастни. Тя произлиза от патологично диференцирани миелоидни прекурсори в резултат на множество генетични събития. ОМЛ се характеризира с широка генетична хетерогенност, комплексна патогенеза и вариабилна степен на преживяемост. Идентифицирането на цитогенетични промени при поставяне на диагнозата е важно за класификацията, прогнозата, избора на лечение и определянето на отговора към него.

Проведохме ретроспективно проучване върху новодиагностицирани възрастни пациенти с ОМЛ, преминали конвенционален цитогенетичен анализ (ЦГ) в Лабораторията по медицинска генетика към УМБАЛ „Св. Марина“, Варна, между януари 2019 г. и декември 2020 г. Общо 74 пациенти бяха изследвани чрез ЦГ анализ на проби от костен мозък. ЦГ бе извършен в съответствие с Международната система за човешка цитогеномна номенклатура (ISCN) 2016.

Кариотипирането бе успешно при 63 (85.1%) от оценените пациенти, като при 11 (14.9%) от пробите липсваха метафазни пластинки. ЦГ показва нормален кариотип в 34 (54%) и патологичен кариотип в 29 (46%) от случаите. Според стратификацията на риска на European LeukemiaNet (ELN) 2017, 6 (9.5%) от пациентите бяха с благоприятен риск, 44 (69.8%) с междинен и 13 (20.6%) с неблагоприятен риск. Двугодишното проучване показва обща преживяемост от съответно 64%, 24% и 10%, което корелира с рисковите групи.

ЦГ е основен метод в диагностиката на ОМЛ, включен в класификацията и стратификацията на риска. Поради технически проблеми методът невинаги е информативен. Също така, предвид известните молекулярно-генетични маркери, значими за диагнозата, прогнозата и мониторинга, е силно препоръчително кариотипирането да се комбинира с молекулярно-генетичен анализ. Това е особено важно в случаи на неуспешен ЦГ или нормални резултати, където допълнителното изясняване е от съществено значение.

Ключови думи: ОМЛ, кариотип

Acute myeloid leukemia (AML) is a heterogeneous group of disorders, seen predominantly in adults. It originates from abnormally differentiated myeloid progenitors as a result of numerous genetic events. AML is characterized by wide genetic heterogeneity, complex pathogenesis and variable survival rate. Identification of cytogenetic abnormalities at diagnosis is important for classification, prognostification, treatment choice and response determination.

We conducted a retrospective study on newly diagnosed adult patients with AML who underwent conventional cytogenetic analysis (CCA) in the Laboratory of Medical genetics, UMHAT "St. Marina", Varna between January 2019 and December 2020. A total of 74 patients were tested using bone marrow samples and G-banding technique. CCA was performed accordingly with the *International System for Human Cytogenomic Nomenclature (ISCN) 2016*.

Karyotyping was successful in 63 (85.1%) of the evaluated patients with 11 (14.9%) samples lacking metaphase plates. CCA showed normal karyotype in 34 (54%), and abnormal karyotype in 29(46%) cases. According to the *European LeukemiaNet (ELN) risk stratification 2017*, 6 (9,5%) of the patients were with favorable risk, 44 (69,8%) with intermediate, and 13 (20.6%) with adverse risk. The two-year study showed overall survival (OS) of 64%, 24% and 10%, respectively, which correlated with the risk groups.

CGA is a basic method in AML diagnosis, incorporated in classification and risk stratification. Due to technical problems the method is not always informative. Also, given the known molecular genetic markers, significant for diagnosis, prognosis and monitoring, it is highly recommended to combine karyotyping with molecular genetic analysis. This is particularly important in cases of unsuccessful CCA or normal results where additional clarification is essential.

Keywords: AML, karyotype

2

Hachmeriyan M, Dinnar Y, Radostina R, M Levkova, M Stoyanova, V Miteva, L Angelova. Pregnant women's attitude towards expanded NIPT – single-center experience. 25 International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy. A Virtual Event 6-8 June 2021. supplement of the journal. Prenatal Diagnosis (2021)

Възможностите на неинвазивното пренатално тестване (NIPT) за скрининг на състояния отвъд трисомии 21, 18 и 13 вече са установени и значими. Въпреки това, продължава дебатът относно дилемата при диагностиката, лечението и консултирането на пациенти в рамките на пренаталните грижи по отношение на аномалиите на половите хромозоми (АПХ). Все още съществуват противоречия относно това дали NIPT трябва да се предлага на пациентите, предвид по-ограничената чувствителност и специфичност, както и етичните импликации.

Проведохме ретроспективно проучване сред жени, преминали преданализтично консултиране за NIPT в Лабораторията по медицинска генетика, Варна, България. За да се изключи финансовото ограничение като фактор при вземането на решение, беше избрана група от 44 жени, които са преминали NIPT на цена, независима от избрания панел. Пробите

бяха обработени от външни компании въз основа на предпочитанията на жените сред достъпните такива.

Мнозинството (95.5%) от жените са склонни да се подложат на пренатален скрининг за АПХ чрез NIPT, независимо от индикацията за насочване. Две от тях, които са се отказали от АПХ, са били от една и съща етническа група. Освен това, всички участващи генетични консултанти декларират лично предпочитание към прилагането на разширен NIPT, въпреки че това не е било субективно представено на консултираните жени.

Въз основа на нашето проучване може да се предположи, че мнозинството от жените вероятно биха избрали разширен NIPT отвъд най-честите анеуплоидии, ако финансовите ограничения бъдат изключени. Това може да корелира положително с фактори, произтичащи както от консултанта, така и от бременната. Ето защо е от съществено значение да се предоставя и редовно да се актуализира информацията относно този метод, което ще им позволи да вземат информирано и независимо решение.

Ключови думи: NIPT, разширен, България.

The possibilities of non-invasive prenatal testing (NIPT) to screen for conditions beyond trisomy 21, 18 and 13 are now established and eminent. However, there is an ongoing debate concerning the dilemma of diagnosis, treatment, and counseling of patients in a prenatal testing care about sex chromosome anomalies (SCA). Controversy still exists regarding whether NIPT should be offered to patients, given the more limited sensitivity and specificity as well as the ethical implications.

We have performed a retrospective study among women who received pre-test counseling for NIPT at the Laboratory of Medical Genetics, Varna, Bulgaria. In order to exclude financial limitation as a decision-making factor, it was selected a group of 44 women, who underwent NIPT with a price regardless the chosen panel. The samples were processed to outsourcing companies based on women's preference from the accessible ones.

The majority (95.5%) of women inclined towards undergoing a prenatal screening for SCA through NIPT, regardless of the indication for referral. Two of them, who opted out for SCA, were from the same ethnic group. Furthermore, all involved genetic counsellors declared a personal preference on application of expanded NIPT, although it was not subjectively presented to the consulted women.

Based on our study one might assume that the majority of the women would probably choose expanded NIPT beyond the most common aneuploidies if financial limitations were excluded. This may correlate positively with factors both arising from the counsellor and the pregnant. Therefore, it is essential to provide and regularly update information regarding this method that will allow them make an informed and independent decision.

Keywords: NIPT, expanded, Bulgaria

3

Hachmeriyan M, Dinnar Y, Radostina R, M Levkova, M Stoyanova, V Miteva, L Angelova. Two unrelated genetic disorders in a family as possible source of prenatal counselling pitfalls – case report. 25 International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy. A Virtual Event 6-8 June 2021. supplement of the journal. Prenatal Diagnosis (2021)

Синдромът на Cornelia de Lange (CdLS) и тризомия 21 са генетични състояния, характеризирани се с фундаментално различна етиология и клинична картина. С

настоящото съобщение представяме рядък случай на съпътстваща поява на тези две несвързани заболявания в едно семейство. Представяме семейство (24-годишна жена и 28-годишен мъж) с анамнеза за два предходни спонтанни аборта, което бе насочено за генетична консултация поради раждането на момиче с CdLS и момче със синдром на Даун от 4-та и 5-та последователни бременности. Семейството също така съобщава, че има здраво 8-годишно дете. Осигурени са пренатално и постнатално генетично консултиране за 5-та бременност, заедно с клинична оценка и генетично тестване за тризомия 21.

Въз основа на клиничната оценка и настоящите международни насоки за установяване на клинична диагноза на CdLS, семейството бе оценено с нисък риск от повторна поява на това моногенно заболяване, тъй като повечето случаи са резултат от нови генни мутации и възникват при хора без фамилна анамнеза. По време на следващата бременност, феталната морфология и биохимичният скрининг през първия триместър показаха нормални резултати (липса на данни за структурни аномалии на плода и нисък риск от анеуплоидия за T21, T13, T18, монозомия X). След раждането на детето от тази бременност клинично бе подозиран синдром на тризомия 21, който бе потвърден чрез цитогенетичен анализ с кариотип 47,XY,+21. Свободната тризомия потвърди спорадично събитие, свързано с нисък риск от повторение при следващи бременности, в съответствие с ниския възрастов риск.

Случаите на семейства със спорадична поява на дете с генетично състояние трябва да се разглеждат като сериозна индикация за насочване към професионална генетична помощ и изискват специфичен подход при генетичното обслужване на следващи бременности. Тези семейства са подходящи за пренатално генетично тестване извън стандартната рутинна грижа, тъй като в семейството най-вероятно е налице тревожност.

Ключови думи: редки болести, Cornelia de Lange, тризомия 21

Cornelia de Lange (CdLS) and trisomy 21 syndromes are genetic conditions characterized with essentially different etiology and clinical presentation. Hereby we present a rare case with co-occurrence of these two unrelated disorders in a single family.

We present a family (24-year-old female and 28-year-old male) with a history of two previous miscarriages that was referred to genetic counselling due to the birth of a girl with CdLS and a boy with Down syndrome from 4rd and 5th consecutive pregnancies. The family also reported having a healthy 8-year-old child. Prenatal and postnatal genetic counselling for 5th pregnancy together with a clinical evaluation and genetic testing for trisomy 21 are provided.

Based on the clinical evaluation and present international guideline for establishment of a clinical diagnose of CdLS, the family has been evaluated at a low risk for reoccurrence of this single gene disorder as most cases result from new gene mutations and occur in people with no family history. During the consecutive pregnancy, a fetal morphology and first-trimester maternal serum screening test showed normal results (no data of structural abnormalities in the fetus and low risk of aneuploidy for T21, T13, T18, monosomy X). After the birth of the child from this pregnancy,

a trisomy 21 syndrome was clinically suspected and confirmed by cytogenetic analysis with a karyotype 47,XY,+21. The free trisomy confirmed a sporadic event, related to a low risk of reoccurrence in subsequent pregnancies, in accordance with the low age-related risk.

The management of a family with a sporadic case of child with a genetic condition must be considered a serious indication for referral to professional genetic and requires specific approach for genetic service of subsequent pregnancies. These families are suitable for prenatal genetic testing outside standard routine care as anxiety is most probably present in the family.

К
е
у
✦

Hachmeriyan M, M Levkova, M Stoyanova, M Tsvetkova, C Ruseva, D Yahya, V Miteva, L Angelova. A retrospective analysis of prenatal cytogenetic results in times of implementation of prenatal of non-invasive tests – a single-center experience. 25 International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy. A Virtual Event 6-8 June 2021. supplement of the journal.

Prenatal Diagnosis (2021)

Внедряването на неинвазивните пренатални скринингови тестове (NIPT) донесе голям прогрес в пренаталното генетично тестване. Въпреки това, амниоцентезата остава необходимост като метод, използван за валидиране на диагнозата. Нашата цел е да оценим опита си в пренаталните диагностични тестове по отношение на тяхната чувствителност за хромозомни аберации, както и да сравним два периода – преди и след достъпността на NIPT в нашата страна.

Проведохме ретроспективно проучване на резултатите от пренатални цитогенетични анализи – 817 проби за 14-годишен период (2007-2020 г.) в Лабораторията по медицинска генетика – Варна. Отдиференцирани бяха две групи в зависимост от достъпността на NIPT – преди и след годината на тяхното приложение през 2015 г. Приложихме Chi-squared статистически анализ.

Хромозомни аномалии бяха потвърдени в 46 от 817 (5.6%) проби за 14-годишния период. Бройните хромозомни аномалии представляват 78.3% от всички, като тризомия 21 е най-честата автозомна аномалия (52.4%), докато аберации на половите хромозоми се наблюдават само в 4 случая (8.7%). Сред структурните преустройства, балансираните и небалансираните транслокации са съответно 15.2% и 6.5%. Най-честата индикация за пренатална диагностика е повишен риск след скринингов тест (81.3%), следвана от напреднала майчина възраст (11.3%), предишно дете с хромозомно или друго генетично заболяване (4%), фетални аномалии, открити при ултразвук (2.4%) и балансирано хромозомно преустройство при родителите (1%).

За периода 2015-2020г., след като NIPT станаха достъпни, броят на пренаталните цитогенетични анализи намаля трикратно, докато откритата патология се увеличи до 9%, което е значително по-високо в сравнение с 4%, изчислени за годините преди 2015г. ($p<0.05$). Напредналата майчина възраст вече не е сред индикациите за насочване към пренатална диагностика. Това може да се обясни с бързото въвеждане на NIPT като последващ тест или тест за първи избор в групата на жените с относително висок риск.

d
е
L
a

Амниоцентезата все още е приложим инструмент за откриване на хромозомни аберации. Въпреки това, NIPT промени нейното приложение. Преданалитичното консултиране на жени в рутинната пренатална грижа трябва внимателно да адресира ползите и възможните капани на двата теста, тъй като те не са взаимнозаменяеми по индикации, а се допълват.

Ключови думи: NIPT, пренатална диагностика, цитогенетичен анализ.

The implementation of non-invasive prenatal screening tests (NIPT) has brought a great progress in prenatal genetic testing. Nevertheless, amniocentesis remains a necessity as a method used for diagnosis validation. We aim to evaluate our experience in prenatal diagnostic (PND) tests regarding its sensitivity for chromosomal aberrations, together with a comparison between two periods – before and after the presence of NIPT in our country.

We have conducted a retrospective study on results of prenatal cytogenetic analyses - 817 samples, for a 14-year period (2007-2020) at the Laboratory of Medical Genetics – Varna. The reports were stratified into two groups, depending on NIPT accessibility - before and after the year of their application in 2015. We applied Chi-squared statistical analysis.

Chromosomal abnormalities were confirmed in 46 out of 817 (5.6%) samples for the 14-year period. Numerical chromosomal abnormalities accounted for 78.3% of all, with trisomy 21 being the most common autosomal abnormality (52.4%), whilst sex-chromosome aberrations were seen in only 4 (8.7%). Among the structural rearrangements, balanced and unbalanced translocations were 15.2% and 6.5%, respectively. The most common indication for PND tests was increased risk after screening test (81.3%), followed by advanced maternal age (11.3%), previous child with chromosomal or other genetic disorder (4%), fetal anomalies, detected on ultrasound (2.4%) and balanced chromosomal rearrangement in parents (1%).

For the period 2015-2020 after NIPT became available, the number of prenatal cytogenetic analysis decreased thrice, while the detected pathology increased to 9%, which is significantly higher in comparison with 4% calculated for the years before 2015 ($p < 0.05$). Advanced maternal age was no longer among referral indications for PND. This could be explained by the fast introduction of NIPT as a subsequent or first-choice test in the group of relatively high-risk women. Amniocentesis is still a feasible tool for detecting chromosomal aberrations. However, NIPT has changed its application. Pre-test counseling of women in the routine prenatal care should carefully address both tests' benefits and possible pitfalls since they are not replaceable by indications but complementary.

Keywords: NIPT, prenatal diagnosis, cytogenetic analysis

V. Показател Г8. Публикации и доклади, публикувани в нереферирани списания с научно рецензиране или публикувани в редактирани колективни томове

1

Hachmeriyan M, Andonova S, Levkova M, Stoyanova M, Kalchev K, Vasilev P, Miteva V, Tsvetkova M, Bradinova I, Angelova L. Challenging Reproductive Genetic Counseling in Families at High Risk for Rare Genetic Syndromes - A case report with possible Danys-Drash syndrome. Journal of genetic disorders & Genetic reports. 2018, 7:1 DOI:10.4172/2327-5790.1000172 X 3

Изчисляването на рекурентния риск е неразделна част от ежедневната практика на генетичния консултант, но възникват определени трудности при обясняването му на

родители на дете с рядък дисморфичен синдром. Представяме случай на семейство с първо новородено с множество аномалии и exitus letalis, регистриран на втория ден. При раждането бебето се представя с малформации на крайниците. Допълнително са диагностицирани спонтанен пневмоторакс, неонатална церебрална исхемия и интраамниотична инфекция. Постморталното изследване разкрива допълнителни множество вътрешни малформации, като персистиращ foramen ovale, двурога матка, допълнителна слезка, двустранна адrenalна хиперплазия, едностранен тумор на Вилмс на левия бъбрек, дифузна гломерулна и интерстициална фиброза и протеинови цилиндри в разширени бъбречни тубули. Стандартното GTG-бендинг кариотипиране показва нормален мъжки кариотип 46,XY,16qh+, който не съответства на женския фенотип на гениталиите на пациента. Постморталните находки, заедно с дискордантността между полово определящия фенотип и генотип, предполагат синдром на Denys-Drash като възможна диагноза. Амплификацията на всички екзони, с изключение на екзон 9 на гена WT1, не беше успешна при ДНК, извлечена от фиксирана във формалин и вградена в парафин тъкан. Секвенирането по Сангер на екзон 9 не откри причинна мутация. В настоящия случай тежката неонатална изява и липсата на молекулярно потвърждение усложниха даването на сигурна прогноза за рекурентния риск. Репродуктивното генетично консултиране при семейства с редки генетични състояния може да бъде голямо предизвикателство.

Ключови думи: Консултиране; Редки болести; Синдром на Denys-Drash; Изчисляване на риска.

Calculating the recurrence risk is an integral part of everyday practice of the genetic counselor, but certain difficulties occur when explaining it to the parents of a child with a rare dysmorphic syndrome. We present a case of a family with first newborn with multiple anomalies and exitus letalis, registered on the second day. At birth, the baby presented with limb malformations. Additionally, a spontaneous pneumothorax, neonatal cerebral ischemia, and intraamniotic infection were diagnosed. A post-mortem examination revealed additional multiple internal malformations such as patent foramen ovale, bicornuate uterus, accessory spleen, bilateral adrenal hyperplasia, unilateral Wilm's tumor of the left kidney, diffuse glomerular and interstitial fibrosis, and protein cylinders in dilated renal tubules. Keywords Standard GTG banding karyotyping showed a normal male karyotype 46,XY,16qh+ that did not correspond to the female phenotype of the patient's genitalia. Postmortem findings together with sex phenotype/genotype discordance suggested Denys-Drash syndrome as possible diagnosis. Amplification of all exons but exon 9 of WT1 gene was not successful on DNA extracted from formalin-fixed paraffin-embedded tissue (FFPET) sample. Sanger sequencing of exon 9 did not reveal a causative mutation. In current case the severe neonatal presentation and absence of molecular conformation complicated giving a certain prognosis for the recurrence risk. Reproductive genetic counseling in families with rare genetic conditions could be very challenging.

Keywords: Counseling; Rare diseases; Denys-Drash syndrome; Risk calculation

2

Levkova M, Hachmeriyan M, Miteva V, Stoyanova M, Tsvetkova M, Konstantinova D,

Angelova L. Women's awareness towards prenatal Down syndrome tests in Bulgaria. Journal of Down Syndrome & Chromosome Abnormalities. 2018, 4:2 DOI:10.4172/2472-1115.1000129 4.28

През последните няколко години скрининговите и диагностичните тестове за синдром на Даун се развиха бързо с въвеждането на неинвазивното пренатално тестване. Въпреки това, не всички жени са запознати с новите възможности за тестване. Ето защо целта на нашето проучване е да изследваме информираността на жените относно пренаталните тестове за синдром на Даун в България. Проведено бе анкетиране сред 500 случайно избрани жени на възраст от 18 до 47 години. То бе оформено като проспективно проучване, проведено както онлайн, така и в кабинета за генетично консултиране към Лабораторията по медицинска генетика, Варна. Цялата информация бе събрана в периода между януари 2018 г. и юни 2018 г. 384 (76,3%) от жените са получили информация за различните възможности за тестване от своя акушер-гинеколог. Останалите 116 (23,7%) са се информирали самостоятелно. Общо 345 (68,5%) от жените са били удовлетворени от предоставената от техния акушер-гинеколог информация относно тестовете за синдром на Даун. Те са имали по-добри познания за това какво представлява биохимичният скрининг – 128 (25,4%) са го определили като много добър, а 207 (41,2%) – като добър. На въпроса за NIPT теста, 202 (40,2%) не са знаели какво е NIPT. 222 (44,4%) са дефинирали познанията си за амниоцентезата като много добри или добри. Въпреки това, само 65 (13,0%) определено биха се подложили на тази процедура, ако е показана. Според резултатите, за 346 (68,8%) жени точността на теста е най-важният фактор при избора на метод за изследване за синдром на Даун. Въпреки че цената е поставена на трето място като фактор за предпочитане на пренатален тест за синдром на Даун, почти 80% от анкетираните жени заявяват, че са готови да платят не повече от 150 евро. Резултатите от проучването демонстрират липса на познания относно предлаганите скринингови и диагностични тестове за синдром на Даун, особено по отношение на NIPT. Препоръчват се по-добро обучение и консултиране на жените по време на техните консултации през бременността.

Ключови думи: синдром на Даун, жени, информираност, България

For the past several years the screening and diagnostic tests for Down syndrome have evolved rapidly with the introduction of the non-invasive prenatal testing. However, not all of the women are aware of new test options. That is why the aim of our survey is to investigate the women's awareness towards prenatal Down syndrome tests in Bulgaria. A survey was conducted among 500 randomly selected females from 18 to 47. It was designed as a prospective study carried out both online and at the genetic counseling office in the Laboratory of Medical Genetics, Varna. All the information was collected between January 2018 and June 2018. Results: 384 (76.3%) of the women received information about the different tests option from their obstetrician. The rest 116 (23.7%) were self-educated. In total 345 (68.5%) of the females were satisfied with the Down syndrome tests information provided by their obstetrician. They had better knowledge of what biochemical screening is - 128 (25.4%) marked very good and 207 (41.2%) - good . When asked

about the NIPT test, 202 (40.2%) did not know what NIPT was. 222 (44.4%) defined their knowledge about the amniocentesis as very good or good. However, only 65 (13.0%) would definitely undergo this procedure, if indicated. According to the results, for 346 (68.8%) women the accuracy of the test is most important when choosing a method for Down syndrome testing. Although the price was placed third as a factor for preferring a prenatal Down syndrome test, almost 80% of the questioned women said that they are willing to pay no more than 150 euros. The results from the survey demonstrate the lack of knowledge about the offered screening and diagnostic tests for Down syndrome, especially NIPT. Better education and counseling of women during their pregnancy consultations are recommended

Keywords: Down syndrome; Women; Awareness; Bulgaria

3

М. Георгиева, М. Хачмериян, Д. Константинова, Й. Дянкова, Н. Рашева, Кр. Колева, А. Атанасова, Л. Ангелова. Генетично изследване при целиакия (опит на център 3-то ниво в България). Педиатрия, 2018, supplementum, том LVII, ISSN 0479-7876, стр. 31-33 3.75

Целиакията е имуномедирано заболяване, развиващо се при генетично предразположени индивиди след прием на глутен. Основната генетична обусловеност е свързана с наличието на специфични HLA алели (HLA-DQA1 и HLA-DQB1), кодиращи молекулите HLA-DQ2 и HLA-DQ8. Настоящата статия представя опита на Лабораторията по медицинска генетика и Клиниката по педиатрия към МУ-Варна в диагностиката на заболяването. Анализирани са резултатите от HLA типизирането на 61 деца, насочени със съмнение за целиакия. Резултатите потвърждават високата отрицателна предсказателна стойност на изследването – липсата на DQ2/DQ8 алели практически изключва диагнозата. Генетичното изследване е ключово за скрининг на високорискови групи (роднини по първа линия) и за прецизиране на диагнозата при несъответствие между серологичните и хистологичните находки.

Ключови думи: целиакия, генетично изследване, HLA-DQ2, HLA-DQ8, деца, генетична консултация, глутен.

Celiac disease is an immune-mediated disorder that develops in genetically predisposed individuals following gluten ingestion. The primary genetic susceptibility is associated with specific HLA alleles (HLA-DQA1 and HLA-DQB1) encoding the HLA-DQ2 and HLA-DQ8 molecules. This article presents the experience of the Laboratory of Medical Genetics and the Clinic of Pediatrics at the Medical University of Varna in the diagnosis of the disease. The results of HLA typing in 61 children referred with suspected celiac disease were analyzed. The findings confirm the high negative predictive value of the test—the absence of DQ2/DQ8 alleles practically excludes the diagnosis. Genetic testing is crucial for screening high-risk groups (first-degree relatives) and for refining the diagnosis when discrepancies exist between serological and histological findings.

Keywords: celiac disease, genetic testing, HLA-DQ2, HLA-DQ8, children, genetic counseling, gluten.

4

М Хачмериян, М Левкова, М Стоянова, В Митева, Л Ангелова. Стандартно кариотипиране-прочит на европейските препоръки за приложение. Варненски медицински форум, т.8, 2019, брой 1, стр.103-109 6

Стандартното кариотипиране е метод за оценка на хромозомни аберации при определени индикации. Въпреки наблюдавания напредък в сферата на молекулярно генетичните технологии, в развиващите се страни поради финансови и икономически фактори то остава масово прилаган анализ. През 2019 година са публикувани най-новите европейски препоръки при провеждането на цитогеномни анализи. Те включват общи и специфични насоки за работа с коментар по преаналитични мероприятия, обработка на проби, анализ и издаване на резултати. Обсъждат се и възможностите, ограниченията и минималните изисквания за издаване на резултат за всеки един от наличните лабораторни методи. Спазването на добри практики за провеждане на генетичен анализ и/или повторно установяване на контакт при пациенти с вероятна генетична диагноза е важно с цел осигуряване на максимално качествена медицинска услуга. Всяка лаборатория следва да прилага утвърдени протоколи, следвайки актуалните стандарти, възприети от водещи в сферата организации.

Ключови думи: стандартно кариотипиране, цитогеномика, ръководство, повторен контакт

Standard karyotyping is a method for genetic testing for chromosomal aberrations, based on specific clinical indications. Despite the progress in the field of molecular genetic testing, it still remains the first choice for genetic testing in developing countries due to financial and economic factors. In 2019, the latest European guidelines for constitutional cytogenomic analysis were released. They include general and specific guidelines for pre-analytical recommendation, sample preparation, analysis and reporting. Possibilities, limitations and minimum requirements for specific genetic testings are listed. Following the established European guidelines for genetic analysis and/or re-contacting patients with a possible genetic diagnosis will provide up-to-date medical service. Each laboratory should apply validated protocols for testing, based on the newly introduced recommendations by leading in the field organizations.

Keywords: standard karyotyping, cytogenomics, guidelines, re-contact

5

М Стоянова, М Левкова, М Хачмериян, Т Червенков, М Георгиева, В Йотова, Л Ангелова. MLPA - приложение в диагностичната дейност на медицинския генетик. Варненски Медицински Форум, т. 9, 2020, брой 2, стр.43-46 4.28

Статията е основно насочена към медици (болнични клиницисти, семейни лекари) без специфичен опит в медицинската генетика, чиито пациенти се презентират с клинична картина на подлежащо вероятно генетично състояние. Представяме същността, възможностите и ограниченията на мултиплексната лигазно зависима амплификация (MLPA) като метод за търсене на генетична диагноза. В статията са описани случаи от опита на Лабораторията по медицинска генетика – Варна в приложението на метода като таргетно

и/или скринингово изследване при деца с дисморфични белези/ или умствено изоставане. Акцентира се на ролята на медицинския генетик при подбора на пациенти, избора на анализ и коментар на резултата.

Ключови думи: MLPA, медикогенетична консултация, генетичен анализ, генетичен синдром

The article is mainly focused on physicians (hospital clinicians, family doctors) without specific experience in medical genetics, whose patients present with a probable genetic condition. We present the essence, possibilities and limitations of multiplex ligase-dependent amplification (MLPA) as a method for establishing a genetic diagnosis. The article describes cases from the experience of the Laboratory of Medical Genetics, Varna in the application of the method as a target and/or screening test in children with dysmorphic features and/or mental retardation. We emphasize on the role of the medical geneticist in patient selection, the choice of analysis, and comment on the results.

Keywords: MLPA, genetic counselling, genetic analysis, genetic syndrome

6. Я. Деянова, Т. Русков, Ю. Баздарска, И. Димова, А. Савов, А. Тодорова, М. Хачмерян, А.Кънева, П. Стратиева, В. Йотова. Първоначални насоки относно организацията на грижите за пациенти с РАСопатии в България, приети в рамките на международна научна среща „РАСопатиите – неизвестни проблеми и бъдещи перспективи“ Scripta Scientifica Medica, 2025; online first

На 1–2 ноември 2024 г. учени и клиницисти с различен опит, както и защитници на правата на пациентите, се събраха във Варна за международната научна среща „РАСопатиите – неизвестни проблеми и бъдещи перспективи“. Събитието беше посветено на редките генетични състояния от групата на РАСопатиите. В рамките на научната програма бяха обсъдени различни аспекти на диагностиката, клиничната картина и възможностите за лечение. Допълнително, експерти от различни области участваха в две дискусии на кръгла маса, проведени по време на срещата. Последните имаха за цел да подчертаят предизвикателствата, пред които са изправени доставчиците на здравни грижи, пациентите и техните семейства при комплексната грижа за болни с редки заболявания, както и да предложат насоки за подобрене в нашата страна. Сред основните обсъждани въпроси бяха достъпността и организацията на генетичните изследвания, насочването на пациентите, финансирането на експертните центрове за мултидисциплинарна грижа, участието в европейски референтни мрежи и регистри, както и преходът към грижа за възрастни. Настоящата статия е обобщение на дискусиите, проведени по време на срещата, и представя личните виждания на участниците по обсъжданите въпроси. Авторите и участниците се обединиха около някои предложения и препоръки относно грижата за пациенти с РАСопатии в България, които вярваме, че са уместни за обсъждане сред медицинската общност.

Ключови думи: RASопатии, препоръки, експертни центрове, европейски мрежи.

On 1–2 November 2024, scientists and clinicians with different backgrounds, as well as patient advocates, gathered in Varna for The RASopathies – Unknown Problems and Future Perspectives international scientific meeting. The event was dedicated to the rare genetic conditions of the RASopathy group. Various aspects of the diagnostics, clinical presentation, and treatment options were discussed during the scientific programme. Additionally, experts from different fields took part in two round table discussions that were held during the meeting. The latter aimed at highlighting the challenges that care providers, patients, and their families face in the complex care for patients with rare diseases, as well as proposing directions for improvement in our country. Among the main issues that were discussed were the availability and organization of genetic testing, patient referral, funding for expert centres for multidisciplinary care, participation in European reference networks and registries, and transition to adult care. The current article is a summary of the discussions that took place during the meeting and presents the participants' personal views on the discussed issues. The authors and participants agreed upon some proposals and recommendations regarding the care for patients with RASopathies in Bulgaria that we believe are relevant for discussion among the medical community.

Keywords: RASopathies, recommendations, expert centres, European networks