



DSMG
Dansk Selskab for Medicinsk Genetik

Guideline

Telomersygdomme: Udredning og opfølgning

Dansk Selskab for Medicinsk Genetik (DSMG)

Godkendt 12.01.24

Version 1.0

Dansk Selskab for Medicinsk Genetik

med deltagelse af:

Dansk Pædiatrisk Selskab

Dansk Hæmatologisk Selskab

Dansk Dermatologisk Selskab

Dansk Lungemedicinsk Selskab

Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi

Dansk Selskab for Otorhinolaryngologi

Dansk Endokrinologisk Selskab

Arbejdsgruppens medlemmer

Udpeget af DSMG

Charlotte Lautrup, overlæge, Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Mette Klarskov Andersen, overlæge, Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet

Anja Lisbeth Frederiksen, overlæge, Klinisk Genetisk Afdeling, Aalborg

Anne Marie Jelsing, afdelingslæge, Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet (tovholder)

Udpeget af

Dansk Pædiatrisk Selskab: Overlæge Tania Masmus, RH

Dansk Hæmatologisk Selskab: Overlæge Klas Raaschou-Jensen, OUH

Dansk Dermatologisk Selskab: Overlæge Anette Bygum, OUH

Dansk Lungemedicinsk Selskab: Overlæge Elisabeth Bendstrup, AUH

Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi: Overlæge Annette Dam Fiella, OUH

Dansk Selskab for Otorhinolaryngologi: Overlæge Thomas Hjuler, RH

Dansk Endokrinologisk Selskab: Overlæge Morten Frost, OUH

Indhold

Dansk Selskab for Medicinsk Genetik.....	1
Arbejdsgruppens medlemmer.....	1
Introduktion.....	3
Fremgangsmåde og evidensgrader	3
Baggrund	3
Telomerernes funktion.....	3
Klinik.....	3
Patientgruppens omfang og morbiditet	4
Genetisk baggrund inkl. genotype-fænotype-korrelation	5
Genetisk udredning og måling af telomerlængde	6
Genetisk udredning af børn	6
Måling af telomerlængde	6
Kliniske manifestationer.....	7
Hæmatologiske manifestationer	7
Pulmonale manifestationer	8
Dermatologiske manifestationer	8
Hepatologiske manifestationer	9
Gastrointestinale manifestationer.....	9
Immunologiske manifestationer.....	9
Urogenitale manifestationer	10
Risiko for ikke-hæmatologisk malignitet	10
Endokrinologiske manifestationer.....	10
Diagnose og henvisningskriterier	11
Kontrol	11
Kontrol af børn og unge under 18 år.....	12
Hæmatologisk kontrol	12
Kontrol af andre organsystemer	13
Kontrol af voksne	14
Hæmatologisk kontrol	14
Perspektivering	14
Referencer	16

Introduktion

Telomersygdomme (eng. Telomere biology disorders) omfatter en række arvelige sygdomme, der alle er karakteriseret ved en påvirkning af telomerernes længde og funktion. Tilstandene diagnosticeres nu hyppigere, da viden om sygdommenes kliniske spektrum er øget, og molekylærgenetiske analyser i højere grad integreres i diagnostikken.

Aktuelle retningslinje indeholder indikationer for genetisk udredning, undersøgelse og klinisk opfølgning for både afficerede og for asymptomatiske familiemedlemmer. Arbejdsgruppen er nedsat med det formål at udarbejde:

1. Henvisningskriterier ved mistanke om telomersygdom
2. Retningslinjer for genetisk udredning og tolkning af telomerlængdemålinger
3. Retningslinjer for klinisk opfølgning af børn og voksne med telomersygdomme.

I denne guideline er der kun behandlet tilstande, der giver anledning til korte telomerer, da tilstande med lange telomerer har en anden klinisk præsentation.

Fremgangsmåde og evidensgrader

Der er gennemført relevant litteratursøgning og der er opnået konsensus blandt medlemmer i arbejdsgruppen. Telomersygdomme er sjældne, og viden om sygdommenes fulde fænotypiske spektrum er begrænset. Den nuværende videnskabelige litteratur skal tages med forbehold, da små patientgrupper umuliggør langtidsfollow-up-studier med tilstrækkelig statistisk styrke. Der er således ikke noteret evidensniveauer på de kliniske anbefalinger. Retningslinjen er godkendt af de respektive videnskabelige selskaber, der har udpeget medlemmer til arbejdsgruppen.

Baggrund

Telomerernes funktion

Telomererne udgør kromosomernes ender og består af en dobbeltstrenget, ikke-kodende, repetitiv sekvens (TTAGGG)_n. De sikrer DNA-strukturens stabilitet og beskytter DNA-strengen mod de normale reparationsmekanismer, der ellers opfatter slutningen af kromosomet som et "brud." Telomererne løser således det såkaldte "3'-ende replikationsproblem" hvor DNA-strengen uden telomerer vil blive forkortet ved replikation. Telomererne vil dog fortsat forkortes i takt med antal celledelinger og dermed med alderen. Der findes en biologisk variation af telomerlængde, der udover alder også afhænger af etnicitet, arv og celletype. Er man født med patologisk for korte telomerer på baggrund af en genetisk disposition, kan dette give anledning til sygdom - telomersygdom (1).

Klinik

Telomersygdomme kan give symptomer fra mange forskellige organsystemer og kan debutere fra barne- til voksenalder. Man ser hyppigst knoglemarvssygdom, interstitiel lungesygdom, leverfibrose samt dermatologiske manifestationer. Sygdomsgruppen har traditionelt været benævnt *dyskeratosis congenita* (DC), men man ved nu, at det kliniske spektrum samt tidspunkt for debut af diverse organmanifestationer er meget variabel, og at langt fra alle patienter vil udvikle DC i klassisk forstand. Nogle patienter vil være svært ramt og have flere symptomer i tidlig alder, mens andre stort set ikke vil opleve symptomer eller kun have symptomer fra et enkelt organsystem. De hyppigst involverede organer og symptomer kan ses i tabel 1 og endvidere kan der henvises til oversigtartikel i ugeskrift for læger af *Byrjalsen et al. (2022)* (2).

Telomersygdomme omfatter også de klinisk svære sygdomsenheder *Hoyeraal-Hreidarsson syndrom* (cerebellar hypoplasi, psykomotorisk retardering, pancytopeni og mikrocephali), *Revesz syndrom* (bilateral exudativ retinopati) og *Coats plus* (bilateral exudativ retinopati, retinal telangiectasi, IUGR, intrakranielle calcifikationer og osteopeni), hvor der nu i mange tilfælde kan påvises patogene varianter i et eller flere af de gener, som er vist i tabel 2. Man skal være opmærksom på, at patogene variant i flere af de gener, der er relateret til telomersygdomme også kan give forlængede telomerer fx *POT1* og *TINF2*. Forlængede telomerer medfører en anden fænotype uden tegn på fx DC, men i stedet har disse patienter en øget risiko for cancer, især malign melanom. Tilstande med forlængede telomerer behandles ikke i denne guideline.

Tabel 1: Mulige kliniske symptomer ved telomersygdomme

Organsystem	Kliniske manifestationer
Dermatologisk	Triade: Negledystrofi, hyper-/hypopigmentering af hud og oral leukoplaki Tidlig aldring: Tidligt gråt hår, hårtab, palmoplantar hyperkeratose
Endokrinologisk	Osteoporose, osteopeni
Hæmatologisk	Cytopeni, knoglemarvsvigt, aplastisk anæmi, MDS, AML
Immunologisk	Immundefekt
CNS	Mikrocefali, cerebellar hypoplasi/atrofi, intrakranielle calcifikationer, cyster
Neurologisk	Indlæringsvanskeligheder, forsinket psykomotorisk udvikling, ataxi
Oftalmologisk	Nethindeløsning, retinopati, katarakt, entropion
Otologisk	Medfødt nedsat hørelse og høretab
Cavum oris	Karies, parodontitis
Kardiologisk	ASD, VSD, kardiomyopati
Pulmonalt	Fibrotisk interstitiel lungesygdom, hepatopulmonalt syndrom (leversygdom, intrapulmonal vasodilatation og arteriel hypoxæmi), emfysem
GI og lever	Leverfibrose, levercirrose, dysfagi
Vaskulært	GI-telangiectasier, GI-blødning, pulmonale arteriovenøse malfomationer
Urogenitalt	Ureterstenose, hypospadi, misdannelser
Cancer	AML, MDS, planocellulært karcinom (hoved-hals), non-Hodgkin lymfom, BCC

Patientgruppens omfang og morbiditet

Telomersygdomme er sjældne men formentlig underdiagnosticerede. Forekomsten i Danmark er ukendt. Det antages, at der aktuelt er 50-100 patienter, som er diagnosticeret med en genetisk verificeret telomersygdom, men dette tal er stigende grundet det stigende antal genetiske analyser, der foretages. Derfor kender vi nu til patienter, der er disponerede, men som har få eller slet ingen symptomer. Det anslås, at medianalderen ved død er ca. 51 år (3), men tallene er formentlig påvirket af ascertainment bias, da det fænotypiske spektrum langt fra er kendt til fulde. Morbiditeten er domineret af knoglemarvspåvirkning, lunge- og leversygdom.

Genetisk baggrund inkl. genotype-fænotype-korrelation

På nuværende tidspunkt er der påvist en række gener i hvilke patogene varianter medfører forkortede telomerer – se tabel 2. Hos de fleste af de patienter der har fået påvist en disponerende genvariant, findes denne i *TERC*, *TERT* eller *DKCI*, og fænotypen hos disse er bedst beskrevet. Afhængigt af gen kan der være tale om både X-bunden recessiv (XLR), autosomal recessiv (AR) eller autosomal dominant (AD) nedarvning. Da der både ses variabel ekspressivitet, nedsat penetrans og at varianten kan være opstået *de novo*, vil der ikke altid være en familieanamnese med telomersygdom.

I ældre litteratur har man desuden beskrevet anticipation, dvs. at sygdommens udtryk og sværhedsgrad forværres fra generation til generation, hvilket ikke er belyst til fulde (4, 5).

Hos patienter med klinisk mistanke om telomersygdom, hvor der ikke kan påvises en genetisk årsag, kan den kliniske diagnose understøttes ved måling af telomerlængde. Telormåling er dog behæftet med en vis usikkerhed (se under "Måling af telomerlængde").

Tabel 2: Gener forbundet med telomersygdomme samt arvegang

Man skal være opmærksom på, at patogene variant i flere af generne, herunder især *POT1* og *TINF2* kan give anledning til forlængede telomerer. Forlængede telomerer medfører en anden fænotype (se tekst).

Gen	Arvegang	Kliniske manifestationer
<i>ACD</i>	AD, AR	AA, LF (AD), HH (AR)
<i>CTC1</i>	AR	DC, CP
<i>DKC1</i>	XR ¹⁾	DC, HH, LF
<i>NAF1</i>	AD	LF, LD, MDS
<i>NHP2</i>	AR	DC
<i>NOP10</i>	AR	DC
<i>PARN</i>	AD, AR	LF (AD), DC, HH (AR)
<i>POT1</i>	AR	CP
<i>RPA1</i>	AD	DC
<i>RTEL1</i>	AD, AR	LF, AA, LD, DC (AD) DC, HH (AR)
<i>STN1</i>	AR	CP
<i>TERC</i>	AD	DC, HH, LF, AA, LD, MDS, AML
<i>TERT</i>	AD, AR	DC, HH, LF, AA, LD, MDS, AML
<i>TINF2</i>	AD	DC, HH, RS, LF
<i>WRAP53</i>	AR	DC, HH
<i>ZCCHC8</i>	AD	LF, AA, LD

¹⁾Kvinder kan have mildere fænotype

Forkortelser: DC: dyskeratosis congenita, LF: lungefibrose HH: Hoyeraal-Hreidarsson syndrom: IUGR, knoglemarvssuppression, cerebellar hypoplasi, ataxi, mikrocefali, malabsorption og tarminflammation, AA: aplastisk anæmi, LD: leversygdom, CP: Coats plus, RS: Reversz syndrome, AD = autosomal dominant, AR= autosomal recessiv, XR= X-bunden recessiv

Genetisk udredning og måling af telomerlængde

Ved mistanke om telomersygdom bør der foretages genetisk udredning. Der igangsættes genetiske analyser (genpanel) på en blodprøve fra patienten eller andre relevante familiemedlemmer. Hvis der er klonal knoglemarvssygdom, kan der foretages genetisk undersøgelse på andet væv, fx fibroblaster fra hud. Hvis der påvises en patogen variant, der er associeret til telomersygdom, tilbydes test og genetisk undersøgelse af relevante familiemedlemmer forudgået af genetisk rådgivning. Patienter i den fertile alder bør informeres om muligheden for prænatal diagnostik, herunder muligheden for præimplantations genetisk testning (PGT-M). Der igangsættes relevant kontrolprogram (se tabel 5 og 6).

En genetisk analyse bør omfatte de gener, som er vist i tabel 2, men listen vil med tiden udvides i takt med at der opnås ny viden om det genetiske grundlag for telomersygdomme. Hvis patienten er henvist på baggrund af interstitiel lungesygdom, kan der vælges et større genpanel indeholdende gener associeret med isoleret interstitiel lungesygdom – især hvis der i familien og hos patienten ikke er andre tegn på telomersygdom. Ved genpanelanalyser er data typisk genereret ved exom- eller genomsekventering, hvorfor data kan re-analyseres på et senere tidspunkt uden fornyet blodprøve.

Genetisk udredning af børn

Den faktiske risiko for at børn, der er disponeret for telomersygdom, udvikler sygdom i barnealderen er ukendt. Hvis den genetiske årsag er kendt i familien, kan børn dog genetisk testes efter en vurdering. I en sådan vurdering bør det pågældende gen, alder for sygdomsdebut i familien samt familiens ønske tages med i overvejelserne. Patogene varianter i *DKC1* (X-bunden recessiv nedarvning) og biallelle patogene varianter (autosomal recessiv nedarvning) i *RTEL1*, *CTC1*, *PARN*, *WRAP53*, *TERT* samt *ACD* (autosomal recessiv nedarvning) er forbundet med risiko for alvorlig knoglemarvssvigt i barndommen (6), hvilket kan tale for genetisk test (se under hæmatologiske manifestationer). Ofte kan test af asymptomatiske børn dog vente til teenageårene/voksenalderen. Gentest af et konkret barn kan med fordel drøftes i MDT-regi.

Måling af telomerlængde

Hos patienter med klinisk mistanke om telomersygdom, hvor der ikke kan påvises en genetisk årsag, kan den kliniske diagnose forsøges understøttet ved måling af telomerlængde. Metoden kan ligeledes være relevant, hvis der ved genetisk udredning er påvist en variant af ukendt betydning. Telomerlængden kan måles i leukocytter i blod ved brug af forskellige metoder, blandt andet multicolor flowcytometri med FISH, og quantitative polymerase chain reaction (qPCR) (7). Det anbefales at bruge et certificeret laboratorium, der udfører multicolor flowcytometri med FISH på frisk perifert blod, hvor telomerlængden undersøges i flere forskellige leukocyttyper (granulocytter, naive T-celler, memory-T-celler, B-celler og NK/NKT-celler) (8, 9). Resultatet af en telomerlængdemåling skal tolkes med varsomhed og i den kliniske sammenhæng. Generelt varierer telomerlængde fra individ til individ som led i den almindelige biologiske variation og teknisk kan analyserne være vanskelige.

Tabel 3

Anbefalinger vedr. genetisk udredning og måling af telomerlængde	
1	Patienter/familier bør ved mistanke om/påvist telomersygdom henvises til genetisk udredning og rådgivning
2	Patienter med kendt telomersygdom bør henvises til genetisk rådgivning i forbindelse med familieplanlægning
3	Raske børn kan gentestes afhængig af genetisk variant, familieanamnese for sygdomsdebut samt familiens ønske. Ofte kan test af asymptomatiske børn afvente til teenager/voksenalder.
4	Ved mistanke om telomersygdom bør den genetiske analyse som minimum omfatte de gener, der er nævnt i tabel 2
5	Måling af telomerlængde kan bruges til at støtte den kliniske mistanke eller til afklaring af varianter af ukendt betydning, der er påvist i gener associeret til telomersygdom.
6	Ved måling af telomerlængde anbefales multicolor flowcytometri med FISH på frisk perifert blod i flere forskellige leukocytter (granulocytter, naive T-celler, memory-T-celler, B-celler og NK/NKT-celler).

Kliniske manifestationer

Hæmatologiske manifestationer

Knoglemarvssvigt er en hyppig manifestation af telomersygdom, der med tiden kan progrediere til malign hæmatologisk sygdom. Myelodysplastisk syndrom (MDS), oftest af hypoplastisk type, og akut myeloid leukæmi (AML) er langt de hyppigste cancertyper ved telomersygdom og udgør ca. 75% af alle cancere hos voksne. Knoglemarvssvigt, inklusiv aplastisk anæmi, kan være eneste tegn på telomersygdom. Hos børn viser hæmatologisk sygdom sig ofte som knoglemarvssvigt eller aplastisk anæmi, mens den hos voksne oftere præsenterer sig som hypoplastisk MDS eller AML med erhvervet monosomi 7. *Schratz et al.* viste, at 14/180 voksne patienter med patogene germlinevarianter relateret til telomersygdom udviklede MDS, hvilket var 145 gange hyppigere end forventet. Det tilsvarende tal for AML var 20 gange højere end forventet (10). Medianalderen for MDS/AML var 53 år.

Der er i litteraturen beskrevet en vis korrelation mellem det involverede gen og debutalder samt sværhedsgraden af den hæmatologiske sygdom. Patienter som er hemizygote for patogene varianter i *DKC1* (XLR), som har biallele patogene varianter i", *RTEL1*, *CTC1*, *PARN* *WRAP53*, *TERT* eller *ACD* (AR) eller som er heterozygote for en patogen variant i *TINF2* udvikler oftere alvorligt knoglemarvssvigt i barnealderen sammenlignet med patienter som er heterozygote for en patogen variant i *TERT*, *TERC*, *RTEL1*, *PARN* eller *ACD* (AD) (6). Patienter der er heterozygote for en patogen variant i *TERC* har højere risiko for knoglemarvssvigt end patienter der er heterozygote for en patogen variant i *RTEL1* eller *TERT*. Medianalderen for MDS hos patienter med en AR- eller XLR-genotype eller som er heterozygote for en patogen variant i *TINF2* er signifikant lavere (17 år) sammenlignet med patienter en AD-genotype (53 år) (6).

Allogen stamcelletransplantation er den eneste kurative behandling af alvorligt knoglemarvssvigt, MDS og AML, men kompliceres ofte i voksenalderen af lunge- og leveraffektion. Det er naturligvis afgørende, at en eventuel søskendedonor ikke bærer familiens patogene variant.

Pulmonale manifestationer

Telomerdysfunktion i relation til udvikling af fibrotisk interstitiel lungesygdom (ILS) er beskrevet ved flere typer af ILS. Kort telomerlængde findes både hos patienter med familiær og sporadisk ILS og er relateret til kortere overlevelse (11). Hos ca. 10-15% af alle patienter med idiopatisk pulmonal fibrose (IPF) er årsagen monogen og er hos hovedparten relateret til telomerdysfunktion (11-13). Tilsvarende er der også beskrevet øget forekomst af varianter i gener associeret til telomerfunktion ved andre former for fibrotisk interstitiel lungesygdom, som f.eks. fibrotisk allergisk alveolitis (14) og fibrotisk lungesygdom ved rheumatoid arthritis, men det er uklart, om disse varianter er patogene og dermed (medvirkende) årsag (15).

Symptomerne på ILS er typisk tiltagende åndenød og hoste og ses især hos ældre, mænd og rygere. Ved objektiv undersøgelse findes ofte krepitationer og trommestiks fingre med urglasnegle. Ved telomerdysfunktion optræder symptomer og kliniske fund typisk i tidligere alder.

Udredningen af arvelig ILS adskiller sig ikke fra andre former for ILS og omfatter bl.a. lungefunktionsundersøgelse med påvisning af restriktiv lungefunktionsnedsættelse og diffusionsforstyrrelse samt fibrotiske forandringer på højopløselighed CT (HRCT) af lungerne ofte med retikulering, traktionsbronkiektasier, volumentab og bikagetegning. Kirurgisk eller bronkoskopisk biopsi bidrager ikke yderligere mht. prognose eller behandlingsbeslutninger hos patienter med kendt telomerdysfunktion og undlades derfor oftest. Prognosen er generelt dårlig med median overlevelse på 2-5 år efter sygdomsdebut (16). Immunosuppressiv behandling af IPF er associeret med højere mortalitet, og i et nyligt studie er det vist, at kort telomerlængde er en risikofaktor for dårlig prognose ved immunosuppressiv behandling (17). Antifibrotisk behandling med enten nintedanib eller pirfenidon er standardbehandling af IPF og har også effekt ved andre former for fibrotisk progressiv ILS, og effekten synes ligeværdig hos patienter med telomerdysfunktion (18). Lungetransplantation tilbydes en mindre gruppe af patienter med fibrotisk ILS, og her er samtidig telomerdysfunktion forbundet med flere lever- og knoglemarvskomplikationer (19).

Dermatologiske manifestationer

Patienter med arvelige telomersygdomme kan præsentere sig med hud- og slimhindesyntomer, evt. som sygdommens første manifestationer. Klassisk præsenterer patienterne sig med dyskeratosis congenita og triaden poikiloderma (atrofisk hud med retikulær hyper- og hypopigmentering med telangiektasier), negledystrofi og leukoplaki i mundhulen (20). Denne triade blev beskrevet af Zinsser og medarbejdere tilbage i 1906 (21). Hudsymptomerne debuterer ofte i 5-12-årsalderen. Det er vigtigt at være opmærksom på den fænotypiske variabilitet og det fænomen, at ikke alle patienter har hud- eller slimhindesyntomer, hvilket kan give diagnostiske udfordringer. Patienterne kan udvikle tegn på kronisk solskade i huden med bl.a. aktiniske keratoser, som kan udvikles til planocellulært carcinom. De histopatologiske fund er uspecifikke og inkluderer hyperkeratose, epidermal atrofi, telangiektasier, pigmentinkontinens og eventuelt interfasedermatitis. Der er beskrevet tidlig tendens til gråt hår (inden 30-års alderen) og hypotrichose. Ydermere kan ses oftalmologiske symptomer med blepharitis og epiphora.

Der kan ses tandmanifestationer med hypodonti, caries, periodontitis, taurodontisme og brunlig pigmentering af slimhinden. Oral leukoplaki eller kroniske mundhuleulcerationer er prædisponerende for planocellulært carcinom.

Hepatologiske manifestationer

Levermanifestationer er rapporteret hos op mod 10% af patienter med telomersygdomme og præsenterer sig oftest i voksenalderen (22, 23). Der er risiko for udvikling af fibrose og sidenhen cirrose med komplikationer i form af portal hypertension, hvor der kan ses varicer, ascites, hepatisk encephalopati og nyrepåvirkning. Portal hypertension er desuden karakteriseret ved splenomegali. Der er også beskrevet udvikling af det såkaldte hepatopulmonale syndrom (HPS), som er karakteriseret ved åndenød og desaturation ved aktivitet. HPS er forårsaget af "shunting" på alveoleniveau (22, 24). Ved slutstadiet af leversygdom og særligt ved udvikling af HPS kan levertransplantation overvejes, om end der nok i mange tilfælde vil være kontraindikationer herfor (25). Andre typer leversygdom er også beskrevet, herunder nodulær regenerativ hyperpasi og idiopatisk noncirrotisk portal hypertension, hvor leveren ikke er cirrotisk, men der udvikles portal hypertension, der kan følges af de beskrevne komplikationer.

Gastrointestinale manifestationer

Gastrointestinale (GI-)manifestationer optræder oftest hos børn og unge voksne. I en kohorte havde 16/38 patienter med telomersygdom GI-manifestationer (26). Manifestationerne omfatter esofagusstrikturer, enteropati og enterocolitis. Ved esofagusstriktur vil symptomet typisk være synkebesvær, regurgitation og hos børn dårlig trivsel. Som udredning anbefales i første omgang en gastroskopi. Strikturer kan kræve behandling i form af dilatation, som bør udføres i højt specialiserede centre. Enteropati kan præsentere sig med villusatrofi og derved give anledning til malabsorption og diarre. Diagnosen sikres ved at undersøge tyndtarmsbiopsier. Enterocolitis præsenterer sig også ved diarre, hvor diagnosen kan stilles ved biopsier fra kolon. Der anbefales ikke rutinemæssig undersøgelse af mavetarmkanalen, men gastroskopi og/eller koloskopi med biopsier fra tynd- og tyktarm anbefales ved symptomer(26).

Vaskulære anomalier kan optræde i GI-kanalen, hvor det kan være årsag til GI-blødning. Manifestationer kan både være direkte relaterede til karanomalier i form af telangiektasier eller andre vaskulære abnormiteter. Sekundære årsager kan ses i form af komplikationer til portal hypertension ved samtidig leversygdom, hvor der kan ses gastropati eller varicer (27). Behandlingen er primært endoskopisk, men forandringer kan være så udtalte, at endoskopisk behandling ikke er tilstrækkelig. I sådanne tilfælde kan behandling med angiogenesehæmmer komme på tale i eksperimentelt øjemed. Det bør derfor varetages i et ekspertcenter.

Immunologiske manifestationer

Enkelte patienter med telomersygdomme vil have immundefekt eller immundysregulation, hvor sidstnævnte kan medføre autoimmune symptomer (28-30). Immundefekt er primært påvist ved de sværere former af telomersygdomme (inklusiv *Hoyeraal-Hreidarsson syndrom*). Der ses hyppigst lymfopeni med reduceret antal B- og/eller NK-celler. Sjældnere ses T-celledefekt. Nogle patienter har pga. B-celledefekt også hypogammaglobulinemi lave immunglobuliner. På den baggrund er der rapporteret recidiverende og opportunistiske infektioner hos både børn og voksne med telomersygdomme.

Urogenitale manifestationer

Urogenitale komplikationer er beskrevet hos patienter med telomersygdom. Et engelsk review fra 2000 med i alt 118 patienter med DC fandt at 5% af mandlige patienter havde uretrastriktur eller phimosis (31). Et review af litteraturen fra 2010 identificerede i alt 550 patienter med DC (i perioden 1910-2009). I dette review fandtes urogenitale komplikationer hos ca. 7% af patienterne i form af phimosis, meatusstenose, uretrastriktur, hypospadi eller penil leukoplaki. Hos mænd er der beskrevet små testis eller kryptorkisme hos ca. 3%. I samme review er der hos kvinder beskrevet vaginal atrofi, striktur eller vaginal leukoplaki hos 3%. En stor del af artiklerne, som indgår i reviewet, har ikke specifikt beskrevet urogenitale manifestationer (32).

Patienter med telomersygdom bør ved diagnosetidspunktet vurderes i forhold til urogenitale anomalier/symptomer. Læger, som følger patienter med telomersygdom, bør være opmærksomme på urogenitale symptomer og henvise patienten til vurdering hos urolog eller gynækolog ved symptomer (33).

Risiko for ikke-hæmatologisk malignitet

Telomererne spiller en væsentlig rolle i at sikre kromosomernes stabilitet, hvorfor telomerdysfunktion kan ses som en del af karcinogenesen (3). Det er i flere studier vist, at patienter med telomersygdom ud over disposition for malign hæmatologisk sygdom har øget risiko for solide tumorer (3, 34, 35). Den øgede kræftforekomst er især rapporteret hos patienter med den klassiske DC-fænotype og patogene varianter i *DKC1* (34). Oftest er der tale om hoved-hals-kræft, primært planocellulære carcinomer i tungen. Der ses også carcinomer analt, kutant og i øvre GI; igen oftest af planocellulær type (medianalder 28 år (1,5-68 år) (3, 10, 36). Den lave gennemsnitsalder ved sygdomsdebut er karakteristisk for alle cancertyper.

Endokrinologiske manifestationer

Hyppigheden af endokrine sygdomme hos patienter med telomersygdomme er ikke grundigt undersøgt, men forekommer ikke at være øget. Der er rapporteret normal thyroideafunktion (37). Diabetes synes heller ikke at være hyppigere. Som tidligere anført er der beskrevet testikulære abnormiteter, men små testikler er ikke et sjældent fund i den øvrige befolkning. Hypogonadisme kan forekomme på grund af behandling af grundsygdommen f.eks. ved binyrebarkhormon, jernoverload mv. Der er beskrevet varierende legemshøjde og knoglemasse ved DC (38). Generelt kan svær sygdom, nedsat mobilitet og/eller længerevarende systemisk (oral) behandling med binyrebarkhormon i barndommen, hypogonadisme mv. hæmme opbygningen af knoglerne hos børn og øge risikoen for osteoporose og knoglebrud hos børn og voksne. Uanset alder bør vurdering af knoglemassen overvejes ved længerevarende behandling med systemisk binyrebarkhormon eller lavenergibrud. Bisfosfonater har været anvendt ved DC (39).

Diagnose og henvisningskriterier

Telomersygdomme kan mistænkes i forskellige kliniske sammenhænge, men der bør som minimum overvejes genetisk udredning for telomersygdom jf. tabel 4:

Tabel 4

Henvisning til udredning for telomersygdom	
1	Børn og voksne med aplastisk anæmi/hypoplastisk knoglemarv.
2	Børn med dermatologiske manifestationer i form af poikiloderma eller oral leukoplaki evt. med samtidig negledystrofi.
3	Børn og yngre voksne (under 50 år) med hypoplastisk knoglemarv, aplastisk anæmi eller myelodysplastisk syndrom (MDS)
4	Voksne med vedvarende trombocytopeni, hvis der er symptomer/tegn på telomersygdom hos patienten eller i familien.
5	Patienter med idiopatisk fibrotisk interstitiel lungesygdom under 50 år. Hos patienter med fibrotisk interstitiel lungesygdom mellem 50 og 60 år kan henvisning overvejes.
6	Patienter med interstitiel lungesygdom uanset alder, hvis der er symptomer/tegn på telomersygdom hos patienten eller i familien.
7	Patienter med interstitiel lungesygdom under 60 år, der skal lungetransplanteres.

Kontrol

Der findes ikke konsensus i den internationale litteratur omkring omfanget af et kontrolprogram til hverken patienter med symptomer på telomersygdom eller raske, asymptomatiske personer, der er genetisk disponeret til telomersygdom. Det er på den baggrund umuligt at forudsige den enkelte persons risiko for at udvikle symptomer. Nedenstående anbefalinger afspejler dette.

Tabel 5

Generelle anbefalinger for kontrol af patienter, der er disponeret for telomersygdom	
1	Den kliniske opfølgning for den enkelte patient/familie bør besluttes i multidisciplinært regi med repræsentanter for relevante lægefaglige specialer, herunder hæmatolog, lungemediciner, hepatolog og klinisk genetiker
2	Den kliniske opfølgning bør besluttes ud fra familieanamnese, genetiske undersøgelser, og klinisk præsentation af sygdom hos patienten.
3	Voksne med telomersygdomme bør følges på højt specialiserede afdelinger og optimalt af et multidisciplinært team
4	Børn med telomersygdomme bør følges på en børneafdeling med højt specialiseret funktion i pædiatrisk hæmatologi og med erfaring i prædispositioner til cancer og optimalt af et multidisciplinært team
5	Der bør afholdes regelmæssige nationale multidisciplinære konferencer mhp. diskussion af kliniske cases m.v.
6	Patienter/familier med eller mistænkt for bør henvises til genetisk udredning og rådgivning, især i forbindelse med familieplanlægning
7	Voksne med telomersygdomme bør have en klinisk tovholder, der koordinerer kontrolprogrammet. Det kliniske speciale, der er tovholder, kan variere fra region til region og afhængigt af dominerende kliniske manifestationer

Kontrol af børn og unge under 18 år

Idet hæmatologiske manifestationer ved telomersygdomme er en af de hyppigste primære manifestationer hos børn og unge under 18 år, bør opfølgning og koordinering af kontrol for børn og unge - både med og uden symptomer - foregå på en børneafdeling med højt specialiseret funktion i pædiatrisk hæmatologi og erfaring i disposition til cancer.

Tidspunktet for start af kontrolprogram og hvilke undersøgelser der skal indgå i programmet, samt hvordan eventuelle sygdomsmanifestationer skal monitoreres, besluttes individuelt. Der tages hensyn til eventuelle tilstedeværende symptomer, kendskab til den patogene variant samt familiehistorie og patientens/familiens ønsker. Måling af telomerlængde ved diagnosetidspunktet kan være vejledende (se "Måling af telomerlængde").

Hæmatologisk kontrol

Hæmatologisk opfølgning inkluderer objektiv undersøgelse, perifere blodprøver med fuldt hæmatologisk blodbillede, knoglemarvsundersøgelse inklusiv histopatologisk undersøgelse, flowcytometri, kromosomanalyse og myeloidt panel for somatiske varianter. Der findes ikke tilstrækkelig evidens til at udforme anbefalinger vedr. hæmatologisk kontrol ved telomersygdomme hos børn, hvorfor guidelines for prædisposition til knoglemarvssvigt anbefales (40).

Ved let cytopeni anbefales perifere blodprøver hver 3.-6. måned og det kan overvejes at udføre knoglemarvsundersøgelse årligt. Samme surveillancealgoritme kan anvendes til børn fra ca. 5-års alderen ved genvarianter med høj penetrans eller ved familiehistorie med ophobning af knoglemarvssvigt/hæmatologiske cancer. Ved progression af hæmatologiske manifestationer anbefales hyppigere kontrol og eventuelle behandlingstiltag bør overvejes.

Kontrol af andre organsystemer

Kontrol for andre manifestationer end de hæmatologiske foregår i et multidisciplinært team i samarbejde med øvrige pædiatriske eksperter, hvortil der skal henvises på lav indikation. Start for kontrol afhænger af allerede tilstedeværende manifestationer, kendskab til genvarianten/erne samt familiehistorie og ønske, men systematisk information af familien og opmærksomhed på mulige organmanifestationer anbefales fra omkring 6-års alderen.

Lungemedicinske manifestationer: Der anbefales opmærksomhed på udvikling af lungefibrose, der i sjældne tilfælde udvikles i barnealderen/teenageårerne. Lungestatus med lungefunktionsundersøgelse og billeddiagnostik med røntgen af thorax eller HRCT kan overvejes på diagnositidspunktet, men der skal være opmærksomhed på strålefølsomhed ved disse undersøgelser og på at resultatet af røntgen af thorax kan være normalt trods begyndende udvikling af lungefibrose. Henvisning til lungepædiatrisk ekspert anbefales fra skolealderen eller før ved lungesyntomer eller hvis resultaterne af lungestatusundersøgelser ikke er normale.

Immunologiske manifestationer: Der anbefales immunologisk basisudredning med T-, B- og NK-celle tælling, immunglobuliner (IgG, IgM og IgA) og eventuelt vaccinationsrespons hos patienter med nydiagnosticeret telomersygdom. Ved sværere former for telomersygdom og hos patienter med infektionstendens eller opportunistiske infektioner anbefales udvidet immundefektundersøgelse inklusiv lymfocytmarkørundersøgelse og proliferations-assay.

Behandlingsmæssigt anbefales PCP-profylakse med Bactrim (trimethoprim, sulfamethoxazole) ved svær T-celle-peni samt immunglobulin substitution ved signifikant hypogammaglobulinæmi. Derudover kan der være behov for re-vaccinationer ved manglende vaccinationsrespons, ligesom årlig influenzavaccination anbefales.

Dermatologiske manifestationer: Der anbefales helkropsundersøgelse når diagnosen stilles og derefter årligt via dermatolog. Herudover anbefales selvundersøgelse eller forældreundersøgelse af børn efter vejledning.

Gastroenterologiske manifestationer: Risikoen for gastroenterologiske manifestationer er lav i barnealderen. Der anbefales koloskopi/gastroskopi ved symptomer efter henvisning til en gastroenterologisk pædiatrisk ekspert.

Hepatologiske manifestationer: Risikoen for leversygdom antages at være lav i barnealderen og der bør kun udføres blodprøver for levertal og UL-scanning af leveren ved symptomer og efter henvisning til en gastroenterologisk pædiatrisk ekspert.

Genetik: Familier, hvor der er påvist telomersygdom, bør henvises til genetisk rådgivning.

Transition: Når kontrol for en patient skal overgå fra pædiatrisk til voksen-regi, bør der afholdes en fælles transitionskonsultation, der skal ske ved fælles-transitions-konsultation med involverede børne- og voksenafdelinger, hvor der skal foreligge resultater af relevante statusundersøgelser af den unge afhængig af kliniske manifestationer og vurderede risici.

Kontrol af voksne

Tabel 6 på næste side angiver generelle retningslinjer for kontrol af patienter, der er asymptomatiske, men som via familieudredning er testet positiv for en sygdomsdisponerende variant, samt for afficerede patienter, der ikke har kendt affektion af det pågældende organ. Det bør altid overvejes, om kontrolprogrammet skal justeres i forhold til familiehistorik og involveret gen.

Hæmatologisk kontrol

Hæmatologisk opfølgning inkluderer objektiv undersøgelse, perifere blodprøver med fuldt hæmatologisk blodbillede, knoglemarvsundersøgelse inklusiv histopatologisk undersøgelse, flowcytometri, kromosomanalyse og myeloidt NGS-panel for somatiske varianter. Perifere blodprøver og genpanel myeloid NGS-panel bør udføres årligt, mens knoglemarvsundersøgelse udføres ved ændringer i det perifere blodbillede. Andre årsager til ændringer i det perifere blodbillede skal dog udelukkes (mangeltilstande, medicin etc.). Ved progression af hæmatologiske manifestationer anbefales hyppigere kontrol og eventuelle behandlingstiltag bør overvejes.

Behandling af aplastisk anæmi, MDS og AML følger nationale/internationale guidelines.

Transplantation:

Hvis patienten skal transplanteres, henvises der til retningslinjer for transplantation.

Perspektivering

De ovenforstående retningslinjer tager udgangspunkt i den nuværende litteratur og ekspertkendskab til sygdomsgruppen. Vi har ikke langtidsstudier for follow-up og udviklingen inden for området går hurtigt. Derfor bør den nyeste viden på området i muligt omfang undersøges, når denne patient i denne gruppe udredes, kontrolleres og behandles

Patienterne bør så vidt muligt også indgå forskningsprojekter og der bør oprettes en national database med patienter med telomersygdomme.

Tabel 6

Organspecifik undersøgelse til voksne patienter (f.o.m. 18 år), der er disponeret for telomersygdom			
	Modalitet	Start	Interval
Hæmatologi			
Patienter med patogen(e) variant(er) i <i>DKC1</i> , <i>TERT</i> , <i>TERC</i> eller familieanamnese med hæmatologiske manifestationer, klinisk HH eller RS.	Objektiv us, undersøgelse af perifere blodprøver, evt. knoglemarvsundersøgelse (KM) inkl. kromosomanalyse og targeteret somatisk NGS + immunologiske undersøgelser (se længere nede)	18 år eller når diagnosen stilles	Som udgangspunkt årligt. Hvis blodprøver er uændret stabile, skal KM ikke gentages
Patienter med patogene varianter i andre gener end de ovenfor stående og ingen familieanamnese med hæmatologiske manifestationer	Drøftes på MDT-konference		
Lungemedicin	HRCT og lungefunktion (FVC og DLCO)	45 år eller 10 år før tidligste LF-diagnose i familien	HRCT ved start og progression LFU årligt
Klinisk Genetik	Henvises til genetisk rådgivning ved diagnose samt forud for familiestiftelse		
Dermatologi	Helkropsundersøgelse	Når diagnose stilles	Årligt ved forandringer
Immunologi	T-, B- og NK-celletælling, immunglobuliner (IgG, IgM og IgA) og evt. vaccinationsrespons (difteri, tetanus, pneumokok, evt. hemophilus influenza)	Når diagnose stilles	
Øre-næse-hals	Undersøgelse ved ØNH-læge	Ved symptomer eller ved forekomst af ØNH-cancer hos disponerede familiemedlemmer	
Hepatologi	Fibroscanning + leverenzymmer, INR, albumin	Når diagnosen stilles	Hvert 2-3 år ved fibrose
	CT abdomen	Ved mistanke om cirrose/ portal hypertension	
	Kontrast EKKO el lunge SPECT	Ved åndenød og desaturation	
Gastrointestinale	Gastroskopi/koloskopi	Ved symptomer	
Endokrinologi	DEXA skanning	Ved længerevarende behandling med systemisk binyrebarkhormon og ved lavenergifrakture	

Referencer

1. Diez Roux AV, Ranjit N, Jenny NS, Shea S, Cushman M, Fitzpatrick A, et al. Race/ethnicity and telomere length in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Aging Cell*. 2009;8(3):251-7.
2. Byrjalsen A, Bygum A, Lautrup CK, Frederiksen AL, Fialla AD, Raaschou-Jensen K, et al. [Telomere biology disorders]. *Ugeskr Laeger*. 2022;184(28).
3. Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndrome cohort after fifteen years of follow-up. *Haematologica*. 2018;103(1):30-9.
4. Vulliamy T, Marrone A, Szydlo R, Walne A, Mason PJ, Dokal I. Disease anticipation is associated with progressive telomere shortening in families with dyskeratosis congenita due to mutations in TERC. *Nat Genet*. 2004;36(5):447-9.
5. Parry EM, Alder JK, Qi X, Chen JJ, Armanios M. Syndrome complex of bone marrow failure and pulmonary fibrosis predicts germline defects in telomerase. *Blood*. 2011;117(21):5607-11.
6. Niewisch MR, Giri N, McReynolds LJ, Alsaggaf R, Bhala S, Alter BP, et al. Disease progression and clinical outcomes in telomere biology disorders. *Blood*. 2022;139(12):1807-19.
7. Aubert G, Hills M, Lansdorp PM. Telomere length measurement-caveats and a critical assessment of the available technologies and tools. *Mutat Res*. 2012;730(1-2):59-67.
8. Alter BP, Baerlocher GM, Savage SA, Chanock SJ, Weksler BB, Willner JP, et al. Very short telomere length by flow fluorescence in situ hybridization identifies patients with dyskeratosis congenita. *Blood*. 2007;110(5):1439-47.
9. Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Telomere length in inherited bone marrow failure syndromes. *Haematologica*. 2015;100(1):49-54.
10. Schratz KE, Haley L, Danoff SK, Blackford AL, DeZern AE, Gocke CD, et al. Cancer spectrum and outcomes in the Mendelian short telomere syndromes. *Blood*. 2020;135(22):1946-56.
11. Stuart BD, Choi J, Zaidi S, Xing C, Holohan B, Chen R, et al. Exome sequencing links mutations in PARN and RTEL1 with familial pulmonary fibrosis and telomere shortening. *Nature genetics*. 2015;47(5):512-7.
12. Armanios MY, Chen JJ, Cogan JD, Alder JK, Ingersoll RG, Markin C, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2007;356(13):1317-26.
13. Tsakiri KD, Cronkhite JT, Kuan PJ, Xing C, Raghu G, Weissler JC, et al. Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(18):7552-7.
14. Ley B, Torgerson DG, Oldham JM, Adegunsoye A, Liu S, Li J, et al. Rare Protein-Altering Telomere-related Gene Variants in Patients with Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(9):1154-63.
15. Juge PA, Borie R, Kannengiesser C, Gazal S, Revy P, Wemeau-Stervinou L, et al. Shared genetic predisposition in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease and familial pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2017;49(5).
16. Stuart BD, Lee JS, Kozlitina J, Noth I, Devine MS, Glazer CS, et al. Effect of telomere length on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: an observational cohort study with independent validation. *Lancet Respir Med*. 2014;2(7):557-65.
17. Newton CA, Zhang D, Oldham JM, Kozlitina J, Ma SF, Martinez FJ, et al. Telomere Length and Use of Immunosuppressive Medications in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(3):336-47.
18. Justet A, Klay D, Porcher R, Cottin V, Ahmad K, Molina Molina M, et al. Safety and efficacy of pirfenidone and nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and carrying a telomere-related gene mutation. *Eur Respir J*. 2021;57(2).
19. Kapnadak SG, Raghu G. Lung transplantation for interstitial lung disease. *Eur Respir Rev*. 2021;30(161).

20. Handley TP, Ogden GR. Dyskeratosis congenita: oral hyperkeratosis in association with lichenoid reaction. *J Oral Pathol Med.* 2006;35(8):508-12.
21. F Z. Atrophia cutis reticularis cum pigmentatione, dystrophia unguium et leukoplakia oris. *Ikonogr Dermatol (Hyoto).* 1906;5:219-23.
22. Calado RT, Regal JA, Kleiner DE, Schrupp DS, Peterson NR, Pons V, et al. A spectrum of severe familial liver disorders associate with telomerase mutations. *PLoS One.* 2009;4(11):e7926.
23. Schratz KE. Extrahematopoietic manifestations of the short telomere syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020;2020(1):115-22.
24. Gorgy AI, Jonassaint NL, Stanley SE, Koteish A, DeZern AE, Walter JE, et al. Hepatopulmonary syndrome is a frequent cause of dyspnea in the short telomere disorders. *Chest.* 2015;148(4):1019-26.
25. Lebeer M, Wuyts WA, Cassiman D, Laleman W, Nevens F, Pirenne J, et al. Multiple Solid Organ Transplantation in Telomeropathy: Case Series and Literature Review. *Transplantation.* 2018;102(10):1747-55.
26. Jonassaint NL, Guo N, Califano JA, Montgomery EA, Armanios M. The gastrointestinal manifestations of telomere-mediated disease. *Aging Cell.* 2013;12(2):319-23.
27. Higgs C, Crow YJ, Adams DM, Chang E, Hayes D, Jr., Herbig U, et al. Understanding the evolving phenotype of vascular complications in telomere biology disorders. *Angiogenesis.* 2019;22(1):95-102.
28. Jyonouchi S, Forbes L, Ruchelli E, Sullivan KE. Dyskeratosis congenita: a combined immunodeficiency with broad clinical spectrum--a single-center pediatric experience. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22(3):313-9.
29. Giri N, Alter BP, Penrose K, Falk RT, Pan Y, Savage SA, et al. Immune status of patients with inherited bone marrow failure syndromes. *Am J Hematol.* 2015;90(8):702-8.
30. Wagner CL, Hanumanthu VS, Talbot CC, Jr., Abraham RS, Hamm D, Gable DL, et al. Short telomere syndromes cause a primary T cell immunodeficiency. *J Clin Invest.* 2018;128(12):5222-34.
31. Dokal I. Dyskeratosis congenita in all its forms. *Br J Haematol.* 2000;110(4):768-79.
32. Shimamura A, Alter BP. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Rev.* 2010;24(3):101-22.
33. Niewisch MR, Savage SA. An update on the biology and management of dyskeratosis congenita and related telomere biology disorders. *Expert Rev Hematol.* 2019;12(12):1037-52.
34. Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in dyskeratosis congenita. *Blood.* 2009;113(26):6549-57.
35. Schratz KE, Armanios M. Cancer and myeloid clonal evolution in the short telomere syndromes. *Curr Opin Genet Dev.* 2020;60:112-8.
36. Sahoo N, Padhi S, Patra S, Mishra P, Kumar R, Panigrahi MK. Dyskeratosis congenita, bone marrow failure, and gastric adenocarcinoma: an insight into telomere biology. *Turk J Gastroenterol.* 2017;28(4):319-21.
37. Khincha PP, Wentzensen IM, Giri N, Alter BP, Savage SA. Response to androgen therapy in patients with dyskeratosis congenita. *Br J Haematol.* 2014;165(3):349-57.
38. Walne AJ, Vulliamy T, Beswick R, Kirwan M, Dokal I. TINF2 mutations result in very short telomeres: analysis of a large cohort of patients with dyskeratosis congenita and related bone marrow failure syndromes. *Blood.* 2008;112(9):3594-600.
39. Belaya Z, Golounina O, Nikitin A, Tarbaeva N, Pigarova E, Mamedova E, et al. Multiple bilateral hip fractures in a patient with dyskeratosis congenita caused by a novel mutation in the PARN gene. *Osteoporos Int.* 2021;32(6):1227-31.
40. Germline predisposition to myeloid neoplasms. Recommendations for genetic diagnosis, clinical management and follow-up. Nordic guidelines Version 2.0, 2021
<https://nmds.org/attachments/article/126/Summary%20final%202021%20Version%202.0.pdf>