



## Telomersygdomme

Byrjalsen, Anna; Bygum, Anette; Lautrup, Charlotte Kvist; Frederiksen, Anja Lisbeth; Fialla, Annette Dam; Raaschou-Jensen, Klas; Bendstrup, Elisabeth; Madsen, Tania Nicole; Klarskov, Mette; Jelsing, Anne Marie

*Published in:*  
Ugeskrift for Læger

*Creative Commons License*  
CC BY-NC-ND 4.0

*Publication date:*  
2022

*Document Version*  
Også kaldet Forlagets PDF

[Link to publication from Aalborg University](#)

### *Citation for published version (APA):*

Byrjalsen, A., Bygum, A., Lautrup, C. K., Frederiksen, A. L., Fialla, A. D., Raaschou-Jensen, K., Bendstrup, E., Madsen, T. N., Klarskov, M., & Jelsing, A. M. (2022). Telomersygdomme. *Ugeskrift for Læger*, 184, Artikel V03220220. <https://ugeskriftet.dk/videnskab/telomersygdomme>

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal -

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us at [vbn@aub.aau.dk](mailto:vbn@aub.aau.dk) providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V03220220

# Telomersygdomme

Anna Byrjalsen<sup>1</sup>, Anette Bygum<sup>2</sup>, Charlotte Kvist Lautrup<sup>3</sup>, Anja Lisbeth Frederiksen<sup>4</sup>, Annette Dam Fialla<sup>5</sup>, Klas Raaschou-Jensen<sup>6</sup>, Elisabeth Bendstrup<sup>7, 8</sup>, Tania Nicole Masmus<sup>9</sup>, Mette Klarskov<sup>1</sup> & Anne Marie Jelsing<sup>1</sup>

1) Afdeling for Genetik, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 3) Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, 4) Klinisk Genetisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, 5) Afdeling for Medicinske Mavetarmsygdomme, Odense Universitetshospital, 6) Hæmatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 7) Center for Sjældne Lungesygdomme, Afdeling for Lungesygdomme, Aarhus Universitetshospital, 8) Institut for Klinisk Medicin, Health, Aarhus Universitet, 9) Afdeling for Børn og Unge, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2022;184:V03220220

### HOVEDBUDSKABER

- Telomersygdomme diagnosticeres stadig hyppigere, idet flere patienter tilbydes omfattende genetiske undersøgelser som led i deres udredning.
- Symptomerne omfatter bl.a. knoglemarvsinsufficiens, lungefibrose og dermatologiske manifestationer.
- Fænotypen er bred, og nogle vil udvikle få eller ingen symptomer.

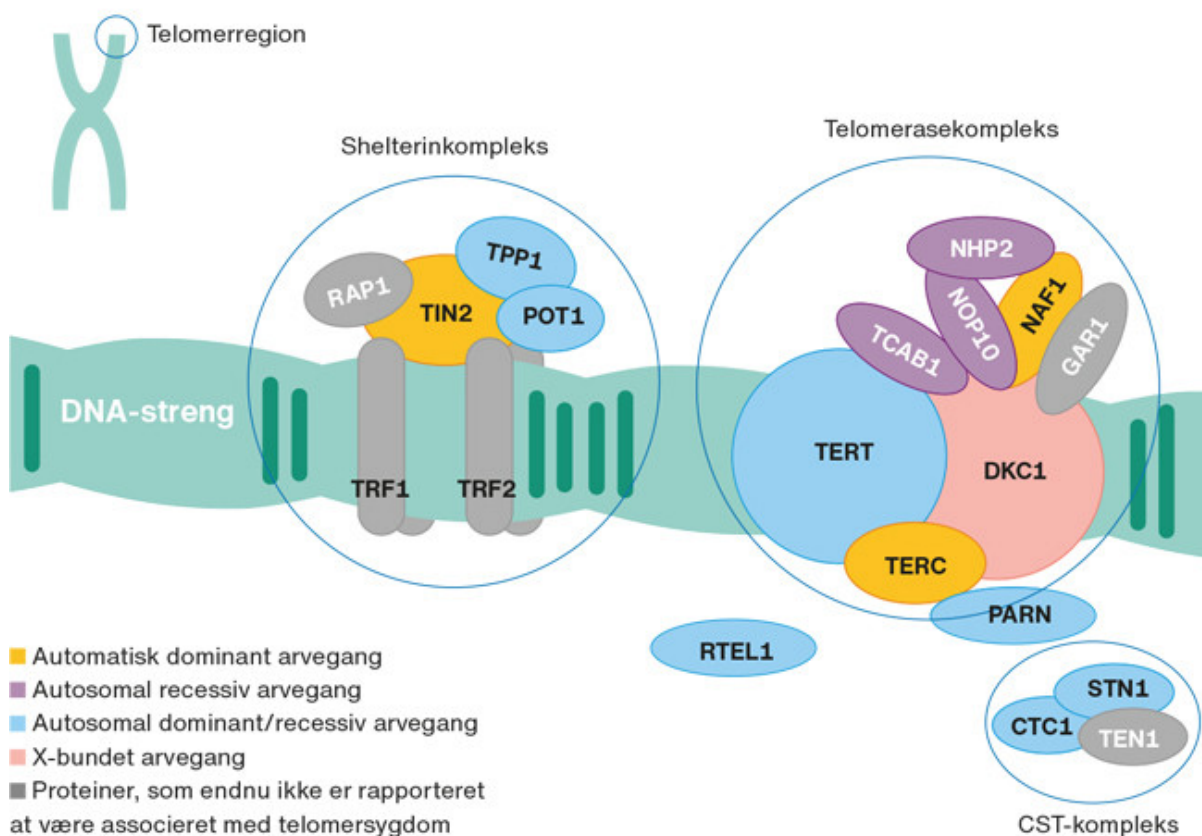
Telomersygdomme omfatter en gruppe arvelige sygdomme, der alle er karakteriseret ved en påvirkning af telomerernes længde og funktion. Tilstandene kan i nogle, men ikke alle, tilfælde medføre en række alvorlige kliniske manifestationer i flere organsystemer hos både børn og voksne [1]. Traditionelt har man forbundet diagnosen med en svær fænotype hos børn og unge kaldet dyskeratosis congenita (en klinisk triade med retikulær dyspigmentering, oral leukoplaki og negledystrofi) (DC). I dag ved vi dog, at det kliniske spektrum er betydeligt bredere, og at telomersygdomme i nogle familier »kun« viser sig med isolerede tilfælde af f.eks. lungefibrose i voksenalderen. Samtidig har vi fået kendskab til en række gener, der har betydning for telomerlængden. Således kan man i dag tilbyde genetisk udredning af patienterne og deres slægtninge samt kontrolprogram til asymptomatiske slægtninge med samme genvariant. Omfanget af patientgruppen kendes ikke, men det skønnes, at der findes 50-100 familier i Danmark med en telomersygdom. Det forventes, at der i fremtiden vil blive påvist telomersygdom hos flere patienter i takt med øget opmærksomhed på den varierende kliniske fænotype samt den lettere adgang til genetiske analyser.

### TELOMERERNES FUNKTION

Telomererne udgør kromosomernes ender og består af en dobbeltstrengt, ikkekodende, repetitiv sekvens (TTAGGG)<sub>n</sub>, der afsluttes af et enkeltstrengt »T-loop« yderst på kromosomet. Et proteinkompleks (shelterinkomplekset) sikrer telomerernes stabilitet og beskytter DNA-strengen mod de normale reparationsmekanismer, der ellers opfatter kromosomets ende som et »brud«. Telomererne løser det såkaldte »3'-ende replikationsproblem« ved hjælp af shelterinkomplekset og en DNA-polymerase (telomerase), der ved hver celledeling hhv. beskytter telomerenden mod forkortelse og bygger nye baser på telomerregionen (Figur 1). Trods denne funktion forkortes telomererne alligevel i takt med antallet af celledelinger og således livet

igennem. Længden afhænger i tillæg til alder også af etnicitet, arv og celletype [2].

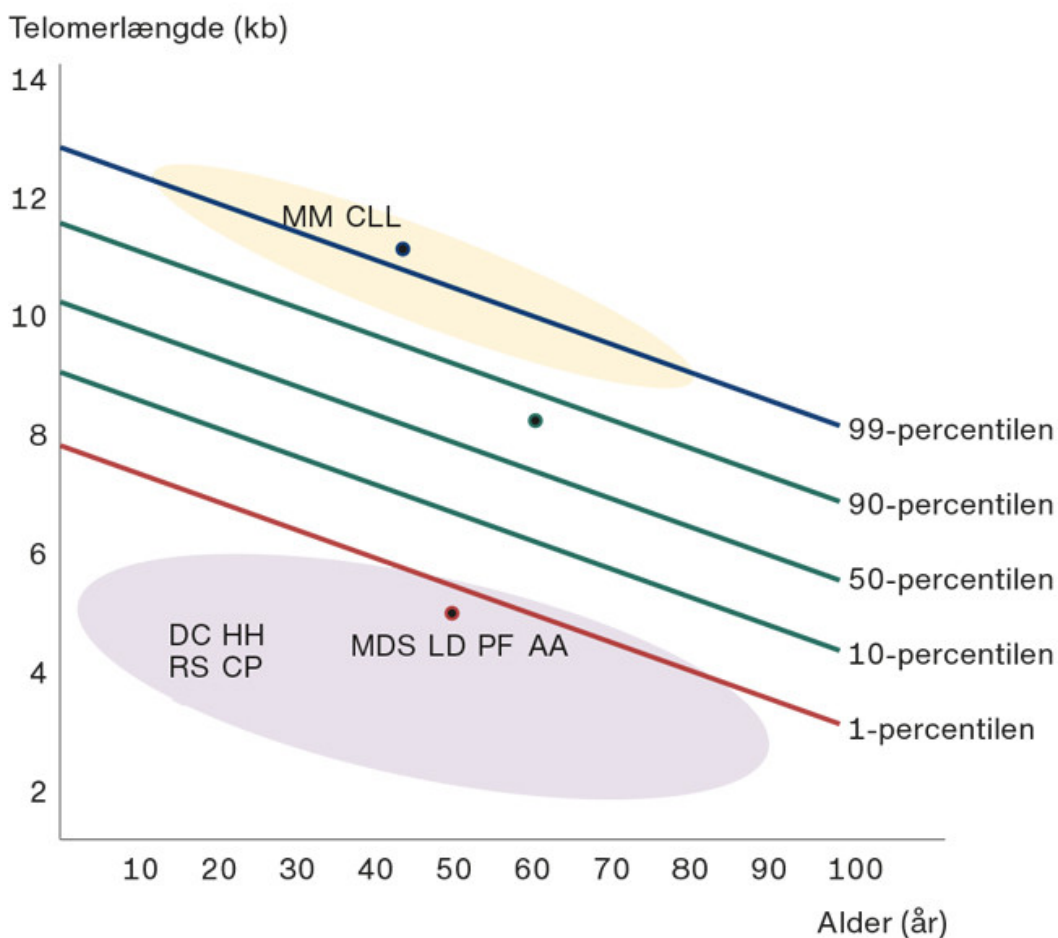
**FIGUR 1** Telomerernes opbygning. Den yderste del af telomererne beskyttes af et shelterin-kompleks, der består af seks proteiner – TRF1, TRF2, TIN2, POT1, TPP1 og RAP1. Telomererne bliver vedligeholdt ved hver celledeling af en telomerase, der består af telomerase-revers transkriptase (TERT), og en RNA-del, der fungerer som skabelon, når nukleotider skal indsættes ved replikation af telomererne (TERC og DKC1). Derudover medvirker en række andre proteiner til at opretholde telomerernes funktion. Det gælder bl.a. CST-komplekset (CTC1, STN1 og TEN1) samt RTEL1, TCAB1 og PARN.



## TELOMERFORKORTEELSE

Telomersygdomme forårsages af en ændring af telomerasen, shelterinkomplekset eller de øvrige proteinkomplekser, som medvirker til opretholdelsen af telomerernes funktion. Hvis disse ikke fungerer optimalt, vil telomererne afkortes hurtigere, hvilket påvirker cellernes funktion og evne til replikation. Det kan teknisk være vanskeligt at bestemme den præcise telomerlængde, men i løbet af de seneste 10&15 år er der udviklet standardiserede metoder, hvor man har fastlagt en øvre og nedre grænse for telomerlængden i forskellige celletyper og relateret til alder [3] (Figur 2). Det betyder, at man nu kan undersøge patienter, som man har mistanke om har en telomersygdom, og dermed kan telomerlængdemåling integreres i både forskning og klinik. Undersøgelse af telomerlængde til klinisk brug foretages aktuelt ikke i Danmark, men kan udføres på udenlandske laboratorier. Hos størstedelen af patienter med en klinisk telomersygdom er det også muligt at påvise en patogen variant i et gen, der koder for de enzymer/proteiner (Tabel 1), der indgår i opretholdelse af telomerernes funktion, hvorfor genetiske analyser med fordel kan integreres i den diagnostiske udredning.

**FIGUR 2** Skematisk oversigt visende resultatet af en telomerlængdeundersøgelse. Oversigten viser længden af telomerer hos en patient med lange telomerer (blå), telomerer hos en person, der har normal længde (grøn), og telomerer hos en patient med korte telomerer (rød).



AA = aplastisk anæmi; CLL = kronisk lymfatisk leukæmi; CP = Coats plus-syndrom; DC = dyskeratosis congenita; HH = Hoyeraal-Hreidarssons syndrom; LD = lungesygdom; MDS = myelodysplastisk syndrom; MM = malignt melanom; PF = lungefibrose; RS = Reversz' syndrom.

**TABEL 1** Telomersygdomme fordelt på genetisk ætiologi, syndrom og kliniske manifestationer.

Gen	Arvegang	Kliniske manifestationer
<i>Klinisk telomersygdom</i>		
<i>DKC1</i>	X-bundet <sup>a</sup>	Dyskeratosis congenita <sup>b</sup> , Hoyeraal-Hreidarssons syndrom <sup>c</sup> , lungefibrose
<i>TERC</i>	AD	Dyskeratosis congenita, Hoyeraal-Hreidarssons syndrom, lungefibrose, aplastisk anæmi, leversygdom
<i>TERT</i>	AD, AR	Myelodysplastisk syndrom, akut myeloidleukæmi AD: lungefibrose, aplastisk anæmi, leversygdom, myelodysplastisk syndrom, akut myeloidleukæmi, malignt melanom (ved lange telomerer) AR: Hoyeraal-Hreidarssons syndrom AD/AR: Dyskeratosis congenita
<i>NOP10</i>	AR	Dyskeratosis congenita
<i>NHP2</i>	AR	Dyskeratosis congenita
<i>NAF1</i>	AD	Lungefibrose, leversygdom, myelodysplastisk syndrom
<i>PARN</i>	AD, AR	AD: lungefibrose AR: dyskeratosis congenita, Hoyeraal-Hreidarssons syndrom
<i>WRAP53</i>	AR	Dyskeratosis congenita, Hoyeraal-Hreidarssons syndrom
<i>ACD</i>	AD, AR	AD: aplastisk anæmi AR: Hoyeraal-Hreidarssons syndrom
<i>STN1</i>	AR	Coats plus-syndrom <sup>d</sup>
<i>CTC1</i>	AR	Dyskeratosis congenita, Coats plus-syndrom
<i>RTEL1</i>	AD, AR	AD: lungefibrose, aplastisk anæmi, leversygdom, dyskeratosis congenita AR: Hoyeraal-Hreidarssons syndrom
<i>TINF2</i>	AD	Dyskeratosis congenita, Hoyeraal-Hreidarssons syndrom, Reversz' syndrom <sup>e</sup> , lungefibrose
<i>POT1</i>	AR	Coats plus-syndrom, malignt melanom, kronisk lymfatisk leukæmi
<i>TPP1/ACD</i>	AD	Malignt melanom, kronisk lymfatisk leukæmi
<i>RAP1/TERF2IP</i>	AD	Malignt melanom, kronisk lymfatisk leukæmi
<i>Gener, som i litteraturen er linket til underliggende telomersygdom</i>		
<i>ZZCHC8</i>	AD	Lungefibrose
<i>USB1</i>	AR	Dyskeratosis congenita
<i>SON</i>	AD	Påvirket telomerasefunktion
<i>DCLRE1B</i>	-	GWAS har linket gen til påvirket telomerasefunktion

AD = autosomal dominant; AR = autosomal recessiv; GWAS = genome-wide association studies.

a) Kvinder kan have mildere fænotype.

b) Oral leukoplaki, kutane pigmentforandringer, negledystrofi, lungefibrose, leverfibrose, knoglemarvssuppression og hæmatologiske cancers samt pladecellekræft i hoved- og/eller halsregionen.

c) Intrauterin væksthæmning, knoglemarvssuppression, cerebellar hypoplasi, ataksi, mikrocefali, malabsorption og tarminflammation. Prognosen er dårlig, og patienten dør ofte i barndommen, inden de klassiske symptomer på dyskeratosis congenita manifesterer sig.

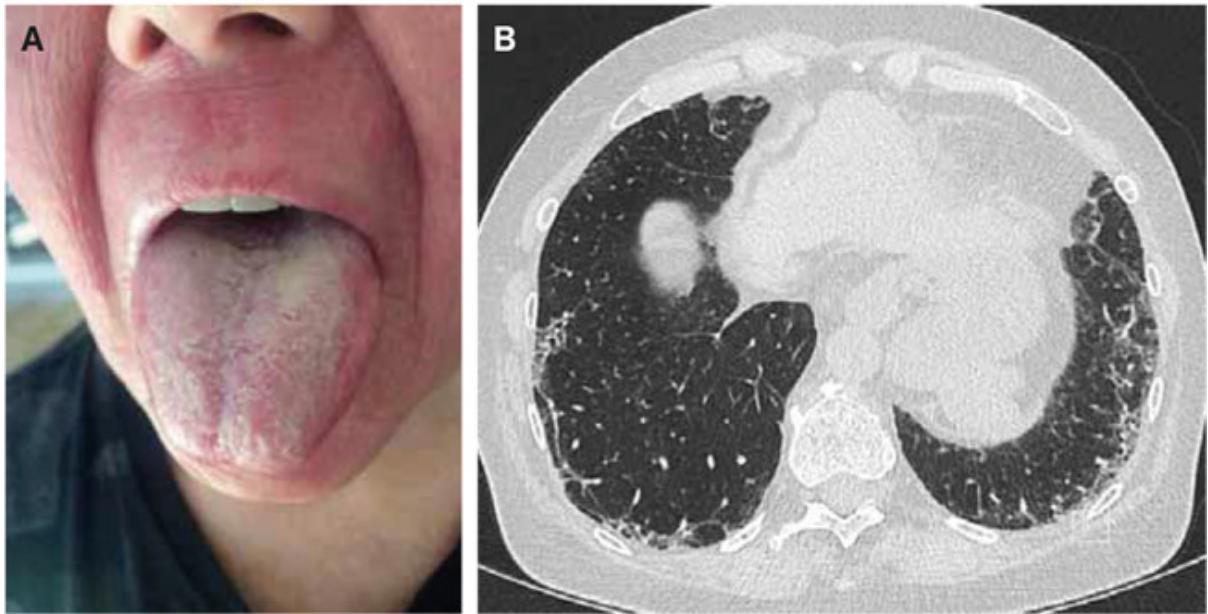
d) Øjensygdom i retina, som kan medføre nethindeløsning og synstab i kombination med leukodystrofi, ataksi, kramper og påvirkning af intellektuel funktion. Der ses desuden osteopeni, anæmi og blødninger fra mave-tarm-kanalen.

e) Undertype af dyskearosis congenita, kan debutere tidligt med manifestationer som ved Hoyeraal-Hreidarssons syndrom, i tillæg hertil ses øjenmanifestationer i form af bilateral retinopati og Coats plus-syndrom.

## KLINISK SPEKTRUM

Forkortede telomerer er forbundet med en »degenerativ« fænotype med risiko for dysfunktion af en lang række organer og sommetider med risiko for debut allerede i barnealderen. Typisk har for korte telomerer været associeret med den mukokutane triade bestående af oral leukoplaki, abnorm hudpigmentering og negledystrofi, som det ses ved DC (**Figur 3**) samt tidlig udvikling af gråt hår. Vi ved dog i dag, at triaden kun ses hos en mindre andel af patienter med telomersygdomme, at det kliniske spektrum er langt bredere end tidligere antaget, og at sygdommene er underdiagnosticerede. Telomersygdomme kan påvirke en lang række organer, hvis dysfunktion kan være første (og nogle gange eneste) symptom på tilstanden (Tabel 1 og Tabel 2). Isoleret lungefibrose, der typisk udvikler sig i voksenalderen, ses hos en stor del af patienter med telomersygdom, ligesom knoglemarvssvigt kan være eneste manifestation.

**FIGUR 3 A.** Oral leukoplaki hos patient med telomersygdom, der debuterede med isoleret lungefibrose. **B.** Højopløsnings-CT af patient med kendt telomersygdom. Der ses basal og perifer beliggende retikulering og let matglasstegning, hvilket er foreneligt med fibrotisk lungesygdom.



Telomersygdomme omfatter ligeledes de tidligere beskrevne svære kliniske sygdomsenheder som Hoyeraal-Hreidarssons syndrom, Revesz' syndrom og Coats plus-syndrom, hvor der i mange tilfælde kan påvises patogene varianter i et eller flere af de gener, som er vist i Tabel 1 [4]. Der er her tale om alvorlige tilstande, der debuterer i de første levemåneder og -år.

**TABEL 2** Kliniske manifestationer, som er rapporteret ved telomersygdomme.

Organsystem	Kliniske manifestationer
Mukokutant	Triade: negledystrofi, hyper-/hypopigmentering af hud og oral leukoplaki Tidlig aldring: tidligt gråt hår, hårtab, palmoplantar hyperkeratose
Hæmatologisk	Cytopeni, knoglemarvsdysplasi, aplastisk anæmi
Immunologisk	Immundeficiens (peni svarende til alle cellelinjer)
CNS	Mikrocefali, cerebellar hypoplas/atrofi, intrakranielle kalcifikationer og cyster
Neurologisk	Indlæringsbesvær, forsinket psykomotorisk udvikling, ataksi
Oftalmologisk	Nethindeløsning, retinopati, katarakt, entropion
Otologisk	Nedsat hørelse og høretab
Cavum oris	Karies, parodontitis
Kardiologisk	ASD, VSD, kardiomyopati
Pulmonalt	Lungefibrose, hepatopulmonalt syndrom (leversygdom, intrapulmonal vasodilatation og arteriel hypoxæmi), emfysem
GI og lever	Leverfibrose, levercirrose, dysfagi
Vaskulært	GI-teleangiektasier, GI-blødning, pulmonale arteriovenøse malformationer
Urologisk	Ureterstenose, hypospadi
Skeletalt	Osteoporose, osteopeni
Cancer	AML, MDS, pladecellekræft (hoved-/hals-), non-Hodgkin-lymfom, BCC, MM (lange telomerer), thyroideacancer (lange telomerer)

AML = akut myeloid leukæmi; ASD = atrieseptumdefekt; BCC = basalcellekarcinom; CNS = centralnervesystemet; GI = mave-tarm; MDS = myelodysplastisk syndrom MM = malignt melanom; VSD = ventrikelseptumdefekt.

## GENETIK

Vi kender i dag 16 gener, som er kendte årsager til udvikling af telomersygdom. Arvegang kan være enten autosomal dominant, autosomal recessiv eller X-bundet recessiv. Sygdomsdisponerende varianter kan være nedarvede eller opstå sporadisk (de novo) hos patienten. Dette sammenholdt med den store variation i kliniske manifestationer gør, at familiehistorien ofte er negativ, til trods for at der påvises en nedarvet patogen variant. I nogle familier er der observeret et anticipationslignende mønster, hvor debutalder observeres tidligere og tidligere, og sværhedsgraden af sygdommen ser ud til at forværres fra en generation til den næste [5].

## HÆMATOLOGISKE MANIFESTATIONER

Knoglemarvssvigt er en hyppig manifestation blandt patienter med telomersygdomme, men udvikles ikke hos alle. Undersøgelser af patienter med klassisk DC viser, at ca. 80% af patienterne har udviklet cytopeni af mindst én cellelinje ved 30-årsalderen [6, 7]. Der er typisk tale om en proces startende med peni af en enkelt cellelinje, som over tid progredierer til pancytopeni. Mistanken om telomersygdom bør således opstå, hvis en ung cytopeni patient har hypoplastisk knoglemarv (inklusive svær aplastisk anæmi eller myelodysplastisk syndrom (MDS)). Cytopenien kan progrediere til akut myeloid leukæmi (AML). *Alter et al* [8] fandt i deres prospektive kohorte af patienter med DC, at ved 50-årsalderen havde omkring 50% af patienterne udviklet knoglemarvssvigt og 20%

MDS. Allogen knoglemarvstransplantation er den eneste kurative behandling af de hæmatologiske manifestationer. Transplantation hos patienter med telomersygdomme er dog ikke ukompliceret, idet disse patienter er mere følsomme over for kemoterapi (hvorfor deres prækonditionering gives i lavere dosis), deres risiko for cancer i andet organsystem er øget efter transplantationen, og de udvikler oftere graft versus host-sygdom end andre patienter, som transplanteres. Transplantation kan ligeledes forværre lungefibrose hos patienter, som har både hæmatologisk sygdom og lungefibrose.

## PULMONALE MANIFESTATIONER

Traditionelt har man anslået, at omkring 20% af patienter med klassisk DC udvikler lungefibrose i løbet af livet. Nyere studier tyder dog på, at dette estimat er en underestimering af den reelle forekomst [6, 8, 9]. Således er der i de senere år påvist sygdomsdisponerende varianter i generne relateret til telomersygdom hos en række patienter med isoleret lungefibrose [10-12]. På CT ses forandringer i lungeparenkymet, hvilket svarer til dem, der ses ved idiopatisk pulmonalfibrose, men andre billeddiagnostiske mønstre er observeret [13]. Der er ofte tale om en hurtigt progredierende sygdom, som uden behandling har en gennemsnitlig overlevelse på 2-5 år efter symptomdebut [14, 15]. Patienterne tilbydes antifibrotisk behandling med pirfenidon (vækstfaktorhæmmer) eller nintedanib (tyrosinkinasehæmmer), og rygere får tilbud om hjælp til rygestop, og behovet herfor indskræpes. Eneste kurative behandling er lungetransplantation. Anden organinvolvering pga. telomerrelateret sygdom som f.eks. levercirrose eller knoglemarvsinsufficiens kan kontraindicere lungetransplantation. Der ses også en øget forekomst af hæmatologiske komplikationer efter lungetransplantation, hvilket komplicerer tilrettelæggelsen af behandlingen [16].

## MUKOKUTANE MANIFESTATIONER

Som nævnt kan der ved telomersygdomme ses en triade af oral leukoplaki, poikiloderma (atrofisk hud med retikulær hypo- og hyperpigmentering og teleangiektasier) samt negledystrofi (Figur 3). Oral leukoplaki eller kroniske mundhuleulcerationer er prædisponerende for planocellulært karcinom. Patienterne kan udvikle andre tegn på kronisk solskade i huden i form af aktiniske keratoser, som kan progrediere til planocellulært karcinom [4, 17-19].

Der er rapporteret tidlig udvikling af gråt hår (før 30-årsalderen) og udtynding af hovedhår, ligesom der ses oftalmologiske symptomer i form af blefaritis, trichiasis og epiphora [17]. Hudsymptomerne debuterer ofte i 5-12-årsalderen, men debutalderen kan variere. Der kan ses tandmanifestationer med hypodonti, øget mængde caries, periodontitis, taurodontisme og brunlig pigmentering af slimhinden.

## CANCER

Der er som nævnt øget risiko for især hæmatologisk cancer hos patienter med telomersygdomme. Der er også betydelig øget risiko for cancer i hoved-og/eller halsområdet (primært planocellulært karcinom), ofte lokaliseret til tungen [8]. Hoved- og/eller halscancerne optræder hyppigst hos patienter med *DKCI*-relateret telomersygdom.

Der er desuden beskrevet patienter med analcancer, non-Hodgkin-lymfom og basalcellekarcinomer i huden [6, 8].

## ANDET

Der er hos patienter med telomersygdom beskrevet leverfibrose/cirrose, portal hypertension og hepatopulmonalt syndrom, og opgørelser viser, at leversygdom ses hos 5-10% af patienter med telomersygdom [6, 20]. Leversygdom kan debutere med symptomer fra lungerne i form af dyspnø, hvor der er udviklet pulmonale arterievenøse malformationer i lungerne, som giver anledning til shuntning [20, 21], hvorfor det i klinikken er vigtigt at være opmærksom på denne sammenhæng. Leversygdom som led i telomersygdom er ofte progressiv, og tiden fra symptomdebut (ofte med dyspnø) til levertransplantation eller død anslås gennemsnitligt at være seks år [20].

Leverfibrose kan påvises og monitoreres med UL af abdomen og monitorering af leverenzymet i blodet. Endvidere er der i enkelte tilfælde beskrevet endokrinologiske manifestationer, herunder nedsat knogledensitet og øget frakturrisiko.

## MISTANKE OM TELOMERSYGDOM OG UDREDNING

Man kan have mistanke om telomersygdom i flere forskellige kliniske situationer, men man bør især være opmærksom ved børn og yngre voksne med uafklaret cytopeni, lungefibrose (især under 60 år) og levercirrose uden kendt årsag samt mukokutane manifestationer (f.eks. oral leukoplaki) og/eller udvikling af tidligt gråt hår. En positiv familieanamnese for en eller flere af disse symptomer vil støtte mistanken. Udredning bør omfatte genetisk analyse med genpanel, der omfatter de i Tabel 2 nævnte gener. Påvises der en patogen variant, bør patienten henvises til genetisk rådgivning, så raske slægtninge kan tilbydes udredning, og der kan informeres om muligheden for prænatal diagnostik. Man kan supplere med telomerlængdemåling med henblik på at konfirmere diagnosen. Dette udføres som regel i udlandet, da det kan være teknisk vanskeligt, og da flow-FISH er den eneste validerede metode til disse målinger [22].

## KONTROLPROGRAM

Der er hverken national eller international konsensus om kontrolprogram til symptomatiske eller asymptomatiske patienter, der er disponeret for telomersygdom [4, 23]. Enkelte forslag til retningslinjer har været publiceret, men det er vanskeligt at tage højde for den store fænotypiske variation med forskellige manifestationer og varierende debutalder [4]. Man bør dog som minimum overveje hæmatologisk, hepatologisk og lungemedicinsk kontrol, selvom der ikke findes langtidsstudier for effekt. I tillæg kan overvejes kontrol af mundhule, måske særligt hos patienter med leukoplakier med henblik på tidlig identifikation af hoved- og/eller halscancer [4, 24]. Kontrolprogrammet bør optimalt foregå på afdelinger, der har erfaring med telomersygdomme.

## PERSPEKTIVER

Implementering af heleksom- og helgenomsekventering i klinikken vil medføre identifikation af flere varianter i gener med betydning for telomerernes funktion, og det forventes, at flere patienter i de kommende år vil blive diagnosticeret med telomersygdom. Opmærksomhed på mulig underliggende telomersygdom er vigtig, idet tidlig diagnosticering giver mulighed for at påvise malign sygdom i så tidligt et stadium som muligt (og således bedre mulighederne for behandling og overlevelse) samt igangsættelse af tidlig medicinsk behandling (f.eks. af lungefibrose).

I nye studier har man i tillæg til sygdom relateret til forkortede telomerer også påvist en sygdomsfænotype hos patienter med for lange telomerer [25]. Vores viden om lange telomerer begrænser sig til kasuistiske beretninger, som dog tegner et billede af, at for lange telomerer medfører en øget risiko for cancer, især malignt

melanom, men måske også thyroideacancer og andre cancerformer [25].

**Korrespondance** *Anna Byrjalsen*. E-mail: anna.byrjalsen@regionh.dk

**Antaget** 31. maj 2022

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 11. juli 2022

**Interessekonflikter** ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

**Referencer** findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2022;184:V03220220

## SUMMARY

### Telomere biology disorders

Anna Byrjalsen, Anette Bygum, Charlotte Kvist Lautrup, Anja Lisbeth Frederiksen, Annette Dam Fialla, Klas Raaschou-Jensen, Elisabeth Bendstrup, Tania Nicole Masmias, Mette Klarskov & Anne Marie Jelsing

Ugeskr Læger 2022;184:V03220220

The end of the chromosomes consists of DNA referred to as telomeres. The telomeres protect chromosomal DNA against shortening when cells divide. Patients with telomere biology disorders carry pathogenic germline variants in a gene involved in telomere function. New technologic advances have enabled us to identify more patients with telomere biology disorders, which in turn have increased our understanding of the phenotypic spectrum. The latter have proved wider than previously thought, and now we know that e.g. patients with isolated lung fibrosis can have an underlying telomere biology disorder.

## REFERENCER

1. Savage SA. Beginning at the ends: telomeres and human disease. *F1000Res*. 2018;7:F000 Faculty Rev-524.
2. Diez Roux AV, Ranjit N, Jenny NS et al. Race/ethnicity and telomere length in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Aging Cell*. 2009;8(3):251-7.
3. Alder JK, Hanumanthu VS, Strong MA et al. Diagnostic utility of telomere length testing in a hospital-based setting. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(10):E2358-65.
4. 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.
5. Stanley SE, Armanios M. The short and long telomere syndromes: paired paradigms for molecular medicine. *Curr Opin Genet Dev*. 2015;33:1-9.
6. Dokal I. Dyskeratosis congenita in all its forms. *Br J Haematol*. 2000; 110(4):768-79.
7. Dokal I. Dyskeratosis congenita. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2011;2011:480-6.
8. 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.
9. Shimamura A, Alter BP. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Rev*. 2010;24(3):101-22.
10. Tsakiri KD, Cronkhite JT, Kuan PJ et al. Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(18):7552-7.
11. Petrovski S, Todd JL, Durham MT et al. An exome sequencing study to assess the role of rare genetic variation in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(1):82-93.
12. Amin Guldmann S, Byrjalsen A, Shaker S, Elberling J. A new pathogenic variant of the RTEL1 gene and dyskeratosis congenita: a dermatological view. *Acta Derm Venereol*. 2022;102:adv00710.

13. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1811-23.
14. Newton CA, Batra K, Torrealba J et al. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. *Eur Respir J*. 2016;48(6):1710-20.
15. Karimi-Shah BA, Chowdhury B. Forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis — FDA review of pirfenidone and nintedanib. *N Engl J Med*. 2015; 372(13):1189-91.
16. Silhan LL, Shah PD, Chambers DC et al. Lung transplantation in telomerase mutation carriers with pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2014;44(1):178-87.
17. Ward SC, Savage SA, Giri N et al. Progressive reticulate skin pigmentation and anonychia in a patient with bone marrow failure. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(6):1194-98.
18. Powell JB, Dokal I, Carr R et al. X-linked dyskeratosis congenita presenting in adulthood with photodamaged skin and epiphora. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39(3):310-14.
19. Gupta K, Tripathi S, Agarwal N, Bareth A. Dyskeratosis congenita presenting with dysphagia. *Indian Dermatol Online J*. 2016;7(4):275-7.
20. Gorgy AI, Jonassaint NL, Stanley SE et al. Hepatopulmonary syndrome is a frequent cause of dyspnea in the short telomere disorders. *Chest*. 2015;148(4):1019-26.
21. Khincha PP, Bertuch AA, Agarwal S et al. Pulmonary arteriovenous malformations: an uncharacterised phenotype of dyskeratosis congenita and related telomere biology disorders. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1601640.
22. Behrens YL, Thomay K, Hagedorn M et al. Comparison of different methods for telomere length measurement in whole blood and blood cell subsets: recommendations for telomere length measurement in hematological diseases. *Genes Chromosom Cancer*. 2017;56(9):700-8.
23. Walsh MF, Chang VY, Kohlmann WK et al. Recommendations for childhood cancer screening and surveillance in DNA repair disorders. *Clin Cancer Res*. 2017;23(11):e23-31.
24. Bongiorno M, Rivard S, Hammer D, Kentosh J. Malignant transformation of oral leukoplakia in a patient with dyskeratosis congenita. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2017;124(4):e239-42.
25. McNally EJ, Luncsford PJ, Armanios M. Long telomeres and cancer risk: the price of cellular immortality. *J Clin Invest*. 2019;129(9):3474-81.