



**Fotobiomodulação para tratamento de mucosite oral em paciente infantojuvenil com síndrome de down e leucemia linfoblástica aguda**

Photobiomodulation for the treatment of oral mucositis in a child and adolescent patient with down syndrome and acute lymphoblastic leukemia

Fotobiomodulación para el tratamiento de mucositis oral en pacientes infantiles con síndrome de down y leucemia linfoblástica aguda

Fernanda Suely Barros Dantas<sup>1</sup>, Tácio Fragoso Pereira<sup>1</sup>, Luis Henrique Guedes de Andrade Lima<sup>1</sup>, Katarina Haluli Janô da Veiga Pessôa<sup>1</sup>, Jefferson Jorge Morais de Souza<sup>1</sup>, Mariana de Moraes Corrêa Perez<sup>1</sup>, Elaine da Silva Torres<sup>1</sup>, Alessandra de Albuquerque Tavares Carvalho<sup>1</sup>, William Alves de Melo Junior<sup>2</sup>.

**RESUMO**

**Objetivo:** Relatar o caso clínico com uso da Fotobiomodulação (FBM) no tratamento de mucosite oral (MO) em uma paciente de 15 anos, com síndrome de Down (SD) e leucemia linfóide aguda (LLA), diagnosticada com LLA, o tratamento realizado e conclusão do caso. **Detalhamento do Caso:** Paciente branca, sexo feminino, 15 anos, diagnosticada com LLA e em tratamento quimioterápico com metotrexato em altas doses, desenvolveu MO, manifestando lesões orais dolorosas que dificultavam a alimentação. Como tratamento iniciou-se a terapia com FBM, ajustando a abordagem conforme a colaboração variável da paciente. Após algumas sessões, observou-se uma melhora significativa na cicatrização das lesões e na redução da dor, permitindo a retomada da alimentação oral sem desconforto significativo. **Considerações Finais:** A experiência clínica observada neste estudo sublinha a relevância e importância de se utilizar a FBM como uma intervenção valiosa para o manejo da MO em pacientes vulneráveis, incluindo também pacientes com SD e em tratamento quimioterápico.

**Palavras-chave:** Estomatite, Terapia com Luz de Baixa Intensidade, Síndrome de Down, Leucemia Linfóide.

**ABSTRACT**

**Objective:** To report a clinical case using Photobiomodulation (FBM) in the treatment of oral mucositis (OM) in a 15-year-old patient with Down syndrome (DS) and acute lymphoblastic leukemia (ALL), detailing the treatment performed and the conclusion of the case. **Case Details:** A 15-year-old white female patient was admitted to the Alcides Carneiro University Hospital, diagnosed with ALL and undergoing high-dose methotrexate chemotherapy. She developed OM, manifesting painful oral lesions that hindered her ability to eat. As treatment, FBM therapy was initiated, adjusting the approach according to the patient's varying levels of cooperation. After a few sessions, significant improvement in the healing of the lesions and reduction in pain was observed, allowing her to resume oral feeding without significant discomfort. **Final Considerations:** The clinical experience observed in this study underscores the relevance and importance of using FBM as a valuable intervention for managing OM in vulnerable patients, including those with DS undergoing chemotherapy.

**Keywords:** Estomatite, Low-Level Light Therapy, Down Syndrome, Lymphoid Leukemia.

**RESUMEN**

**Objetivo:** Informar sobre un caso clínico utilizando Fotobiomodulación (FBM) en el tratamiento de la mucositis oral (MO) en una paciente de 15 años con síndrome de Down (SD) y leucemia linfoblástica aguda (LLA),

<sup>1</sup> Universidade Federal de Pernambuco, Recife – PE

<sup>2</sup> Universidade Federal de Campina Grande, Campina Grande – PB.

detalhando el tratamiento realizado y la conclusión del caso. **Detalles del caso:** Una paciente blanca de 15 años fue ingresada en el Hospital Universitario Alcides Carneiro, diagnosticada con LLA y en tratamiento de quimioterapia con metotrexato a altas dosis. Desarrolló MO, manifestando lesiones orales dolorosas que dificultaban su capacidad para alimentarse. Como tratamiento, se inició la terapia con FBM, ajustando el enfoque según los niveles de colaboración variables de la paciente. Después de algunas sesiones, se observó una mejora significativa en la cicatrización de las lesiones y en la reducción del dolor, lo que le permitió retomar la alimentación oral sin molestias significativas. **Consideraciones finales:** La experiencia clínica observada en este estudio subraya la relevancia e importancia de utilizar FBM como una intervención valiosa para el manejo de la MO en pacientes vulnerables, incluyendo a aquellos con SD en tratamiento de quimioterapia.

**Palabras clave:** Estomatitis, Fototerapia de Baja Intensidad, Síndrome de Down, Leucemia Linfocítica.

## INTRODUÇÃO

A síndrome de Down (SD), também conhecida como trissomia 21, é uma doença cromossômica que afeta aproximadamente 1 em 732 recém-nascidos (LIAO W e LIU Y, 2020). A SD é a síndrome genética reconhecível mais comum associada a defeitos imunológicos, que são detectáveis já no desenvolvimento fetal. Parâmetros anormais do sistema imunológico foram identificados após evidências de infecções respiratórias frequentes responsáveis por hospitalizações recorrentes. Essas predisposições imunológicas tornam os indivíduos com SD mais suscetíveis a diversas condições clínicas, incluindo neoplasias (SATGÉ HE, 2018).

Durante os primeiros 5 anos de vida, o risco relativo de crianças com SD desenvolverem Leucemia linfocítica aguda (LLA) é 50 vezes maior do que crianças que não têm SD. Estudos demonstraram que a fisiopatologia associada à LLA em crianças com SD está relacionada à mutação no gene do fator de transcrição hematopoiético *GATA 1*, gene que codifica um fator de transcrição hematopoiético essencial para o desenvolvimento das células sanguíneas (HARIGAE G, 2006; MURPHY BR, et al., 2019). Para o manejo da LLA pediátrica, diferentes protocolos de tratamento foram estabelecidos há anos, incorporando quimioterapia intensiva e, em alguns casos, transplante de medula óssea, visando melhorar as taxas de remissão e sobrevivência. No entanto, todas as crianças com SD coexistente demonstraram ter maior toxicidade relacionada à terapia em comparação com aquelas sem SD. Essa maior toxicidade é frequentemente atribuída às peculiaridades do metabolismo e à resposta imunológica alterada, o que exige um monitoramento cuidadoso e uma adaptação dos regimes terapêuticos, a fim de otimizar a segurança e a eficácia do tratamento (LIAO W e LIU Y, 2020).

A mucosite oral (MO) é um efeito colateral significativo e angustiante da terapia antineoplásica podendo causar dores intensa, problemas nutricionais, sofrimento psicológico. Além disso, a MO pode afetar a capacidade do paciente de continuar o regime de quimioterapia atual, comprometendo ainda mais o prognóstico e a qualidade de vida do paciente. A MO é caracterizada por inflamação e ulceração da mucosa oral, levando a uma condição debilitante que interfere na alimentação e na comunicação, aspectos cruciais para o bem-estar do paciente. O manejo adequado da MO é, portanto, um componente essencial na assistência a pacientes oncológicos, especialmente aqueles com condições como a SD, que podem ter um quadro clínico mais complexo (REDMAN MG, et al., 2022).

Desse modo, é imprescindível uma abordagem terapêutica que possibilite a prevenção e/ou tratamento da MO de forma eficaz e não invasiva, melhorando a qualidade de vida do paciente. A fotobiomodulação (FBM) tem sido o tratamento utilizado para aliviar os sintomas, diminuir a gravidade e prevenir o aparecimento de novas lesões. A FBM utiliza luz em diferentes comprimentos de onda para promover processos bioquímicos que aceleram a cicatrização e reduzem a dor, sendo uma técnica atraente devido à sua natureza não invasiva e à ausência de efeitos colaterais significativos. Além disso, a FBM se destaca por sua capacidade de melhorar a perfusão sanguínea e estimular a regeneração celular, fatores fundamentais para a recuperação de tecidos danificados na mucosa oral (AMARO JS, et al., 2022).

O presente trabalho teve como objetivo relatar o caso de uma paciente oncológica, portadora de SD que apresentou MO em consequência do tratamento antineoplásico e ressaltar o uso da FBM no tratamento

dessas lesões, enfatizando a importância de intervenções integradas que melhorem a experiência do paciente e os resultados clínicos. A análise deste caso poderá contribuir para a literatura existente, oferecendo novas perspectivas sobre a gestão da MO em pacientes com condições complexas, como a síndrome de Down, ampliando as opções terapêuticas disponíveis e promovendo um cuidado mais humanizado. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Campina Grande, sob o parecer de número 5.406.642 e CAAE: 55561322.0.0000.5182, respeitando os preceitos éticos e morais indicados pelo Conselho Nacional de Saúde (CNS) presentes na Portaria 466/12.

## DETALHAMENTO DO CASO

Paciente de 15 anos, do sexo feminino, portadora de SD, cardiopata, esteve internada para tratamento de LLA, durante o período 12 meses. Por questões de vulnerabilidade social, desde que a paciente se internou, ela não voltou para casa. Essa situação gerou uma série de desafios, tanto do ponto de vista clínico quanto emocional, que impactaram diretamente na adesão ao tratamento e na recuperação da paciente.

Durante o período de internação, a paciente fez vários ciclos de quimioterapia, todos contendo o metotrexato (MTX) em altas doses, um medicamento amplamente utilizado no tratamento de neoplasias malignas. Assim, sempre um dia após a paciente ter feito a infusão era aplicado o laser (Laser DMC Therapy EC) com 660nm de forma terapêutica, abrangendo: cinco pontos nos lábios, cinco pontos em mucosa jugal lado esquerdo e direito, quatro pontos em cada lado da lateral da língua, quatro pontos no dorso da língua, um ponto no ápice da língua e quatro pontos em palato. A colaboração da paciente com o tratamento variava durante esse período de acompanhamento, refletindo a complexidade de seu estado de saúde e os efeitos emocionais associados ao tratamento prolongado e desafiador, o que pode impactar diretamente na adesão e eficácia das intervenções terapêuticas propostas

Nesse período, a paciente precisou fazer algumas transfusões de sangue, pois ela se apresentou com sinais de aplasia, necessitando de hemácias e plaquetas para melhorar sua condição clínica. O suporte transfusional é frequentemente crucial em pacientes submetidos a quimioterapia, especialmente quando há comprometimento da medula óssea.

Como efeito colateral da terapia antineoplásica, a paciente desenvolveu MO, uma condição que pode resultar em dor intensa e dificuldade para se alimentar. Segundo relato do responsável, a paciente não estava conseguindo se alimentar, devido as lesões orais. Em certo momento foi observado sangramento espontâneo em região de lábio inferior (Figura 1), o que impossibilitou o exame físico, pois a paciente apresentava dificuldade de abertura bucal, foi realizado a terapia de FBM com laser de baixa intensidade, 660nm, 1J em apenas dois pontos do lábio, devido a falta de colaboração da paciente.

**Figura 1** - Lábio inferior apresentando sangramento espontâneo.



**Fonte:** Dantas FSB, et al., 2024.

No dia seguinte foi observado melhora na cicatrização do lábio (Figura 2 e 3) e assim foi possível realizar o exame intraoral. A paciente apresentava lesões de MO de grau 2 em região de lábio inferior, mucosa jugal, região retromolar e de palato duro.

**Figura 2** - Mucosite oral em mucosa jugal e região retromolar.



Fonte: Dantas FSB, et al., 2024.

**Figura 3** - Mucosite oral em mucosa jugal.



Fonte: Dantas FSB, et al., 2024.

Para o protocolo terapêutico, foi implementada a aplicação com dosimetria de 1J de energia por ponto em contato com o tecido, nas respectivas áreas comprometidas pela MO, modo contínuo, com a ponta em 90 graus com a superfície seguindo os seguintes pontos: 4 em mucosa jugal (bilateral), 1 em comissura

labial (bilateral), 1 em cada quadrante da mucosa interna dos lábios, 3 em palato mole (arcos palato faríngeos bilaterais), 2 em cada quadrante na papila interdental em região de molares e pré-molares, 1 em ponta de língua, 3 em lateral de língua (lado esquerdo), 1 em região de trígono retromolar (lado esquerdo) e 1 em assoalho de boca (lado esquerdo). Totalizando 31 pontos, com distanciamento de 1cm<sup>2</sup> entre eles com comprimento de onda no espectro vermelho e infravermelho associados durante 10 segundos.

**Figura 4** - Cavidade oral após o tratamento de FBM.



**Fonte:** Dantas FSB, et al., 2024.

A avaliação da dor foi realizada com o uso da escala visual analógica (EVA), que consiste na identificação visual da dor, onde o paciente classifica de zero a dez, sendo de 0 a 2, dor leve; de 3 a 7, dor moderada e de 8 a 10, dor intensa. Essa escala foi aplicada juntamente com a ChiMES (Child's International Mucositis Evaluation Scale), que é uma escala autorreferida que consiste em seis itens para avaliação da MO. Os itens de 1 a 4 são pontuados de 0 (melhor pontuação) a 5 (pior pontuação). Os demais itens são respondidos com sim ou não e recebem pontuações de 1 e 0, respectivamente.

**Tabela 1** – Controle da avaliação de dor, grau de severidade da mucosite oral de acordo com as sessões clínicas de fotobiomodulação, durante uma semana.

Dias	1	2	3	4	5	6	7
WHO	-	2	2	2	2	1	1
EVA	8	8	5	5	4	2	2

**Fonte:** Dantas FSB, et al., 2024.

**Tabela 2** - Score ChiMes respondido pela paciente no momento mais crítico da MO.

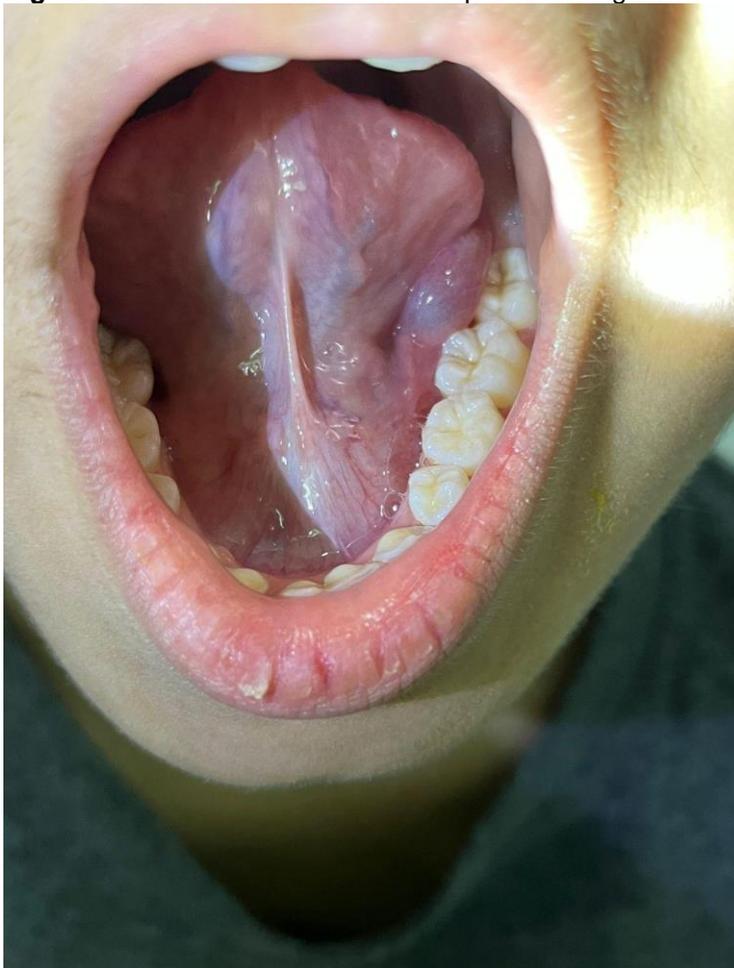
	SCORE
DOR - O quanto sente de dor na boca ou garganta?	Dói muito (4)
FUNÇÃO - Dificuldade para engolir saliva, por causa de dor na boca ou garganta	Mais difícil (3)
FUNÇÃO - Dificuldade para comer, por causa de dor na boca ou garganta	Muito difícil (4)
FUNÇÃO - Dificuldade para beber, por causa de dor na boca ou garganta	Mais difícil (3)
MEDICAÇÃO PARA DOR- Você tomou algum remédio para dor hoje? Se sim, você necessitou deste remédio por causa de dor na boca ou garganta?	Sim (1) Sim (1)

	SCORE
APARÊNCIA -Alguma ferida na boca hoje?	Sim (1)
Pontuação total	17

**Fonte:** Dantas FSB, et al., 2024.

Após o episódio de MO, a paciente desenvolveu uma rânula em borda lateral esquerda da língua (Figura 5), o que impossibilitou a aplicação da FBM em determinadas sessões. No entanto, a lesão apresentou regressão espontânea, o que sugere um potencial de recuperação sem intervenção adicional.

**Figura 5 -** Rânula em borda lateral esquerda de língua.



**Fonte:** Dantas FSB, et al., 2024.

Com o decorrer das sessões de FBM, foi perceptível a diminuição gradual das lesões orais, assim como da sintomatologia dolorosa.

## DISCUSSÃO

Crianças com SD apresentam uma incidência aumentada de LLA durante os primeiros anos de vida (ZIPURSKY A, 2000). Este fato é condizente com o caso da paciente do nosso estudo, que aos 15 anos desenvolveu LLA, necessitando de tratamento intensivo com quimioterapia, especificamente metotrexato em altas doses. A causa não é totalmente elucidada, mas a literatura aponta que a trissomia constitutiva do cromossomo 21, característica da SD, é suficiente para perturbar a hematopoiese fetal, contribuindo para o desenvolvimento de leucemias. Além disso, essa desregulação hematológica pode predispor as células a mutações adicionais, aumentando a suscetibilidade a neoplasias malignas (CHIANG JC, et al., 2018).

Ganhos parciais ou completos do cromossomo 21 são frequentemente observados em casos de leucemia linfóide aguda B em crianças sem SD, mas raramente são observados em leucemia adulta (LAURENT AP, et al., 2020; ROBERTS KG, 2018). Essa observação sugere que a trissomia do cromossomo 21 pode preparar o sistema hematopoiético para o câncer, e que a leucemia associada à SD poderia ser usada como modelo para estudar a leucemia pediátrica em geral, proporcionando insights valiosos sobre a biologia da doença.

No caso descrito, a paciente desenvolveu MO como um efeito colateral significativo da quimioterapia, manifestando-se com lesões orais que dificultavam a alimentação e causavam dor intensa. Este achado está de acordo com a literatura, que descreve a MO como uma complicação comum e debilitante em pacientes submetidos à terapia antineoplásica, devido à formação de espécies reativas de oxigênio e subsequente dano tecidual. A presença de MO não apenas afeta a qualidade de vida dos pacientes, mas também pode levar a complicações nutricionais que exigem intervenções adicionais (AL-ANSARI S, et al., 2015; SONIS ST, et al., 2004).

A intervenção com FBM mostrou-se eficaz na redução das lesões e sintomas de MO na paciente, conforme observado na melhora significativa após a aplicação do laser terapêutico. A literatura sustenta a eficácia da FBM, destacando seu papel na conversão da luz laser em energia celular (ATP), promovendo a proliferação e diferenciação celular e reduzindo citocinas pró-inflamatórias (CHUNG H, et al., 2012; BASSO FG, et al., 2015).

No caso clínico, a aplicação do laser (660 nm) com 1J de energia por ponto foi crucial para a cicatrização das lesões orais e a redução da dor, demonstrando a aplicabilidade prática dos achados teóricos. Este resultado destaca a importância de intervenções que não apenas tratem os sintomas, mas também abordem as causas subjacentes da dor e da inflamação.

Além do ATP, outro subproduto das interações entre os fótons de luz e a citocromo c oxidase é o óxido nítrico (NO), que atua como vasodilatador, aumentando o fluxo sanguíneo na área danificada, permitindo que mais células imunológicas e moléculas de oxigênio se acumulem na mucosa comprometida. O NO também ajuda a reduzir o inchaço aumentando o fluxo linfático (CHUNG H, et al., 2012).

Os parâmetros comumente utilizados na terapia com laser de baixa intensidade incluem um comprimento de onda de 632,8 a 685 nm, potência entre 10 e 60 mW, fluência de 1,8 a 3,0 J/cm<sup>2</sup> e energia total de 0,8 a 3,0 J (PERALTA-MAMANI M, 2019).

Intervenções eficazes na população adulta geralmente têm efeitos semelhantes em crianças. No entanto, quando se trata de FBM, fatores como variações relacionadas à idade e falta de cooperação do paciente podem levar a taxas de sucesso mais baixas. Apenas algumas revisões sistemáticas abordaram essa questão, e faltam grandes estudos bem controlados na população pediátrica exclusivamente para determinar as recomendações exatas de dose e protocolo (MAZHARI F, et al., 2019; SUNG L, et al., 2017).

Apesar das limitações impostas pela colaboração variável da paciente, a FBM foi adaptada para atender às necessidades individuais, destacando a importância da personalização do tratamento em pacientes pediátricos com SD. A individualização do tratamento é essencial, pois a variabilidade nas respostas pode impactar diretamente os resultados clínicos.

Alguns estudos indicam que crianças podem estar em maior risco de desenvolver MO do que adultos, devido a uma maior porcentagem de células de divisão rápida e uma renovação celular mais rápida. Quando submetidas ao mesmo tratamento, a incidência de MO tende a ser maior na população pediátrica do que na adulta (REYAD FA, et al., 2023; GOBBO M, et al., 2018).

Em um estudo conduzido por De Castro JFL, et al. (2013), no qual foram avaliados 40 pacientes pediátricos com câncer em tratamento com metotrexato, observou-se que o uso profilático do laser resultou em melhores desfechos comparado à ausência de intervenção preventiva. Além disso, o laser vermelho (660 nm) demonstrou ser mais eficaz do que o infravermelho (830 nm) na prevenção e tratamento da MO. Os resultados sugerem que a implementação de estratégias preventivas, como a FBM, pode melhorar significativamente os desfechos clínicos em pacientes pediátricos.

Em um estudo clínico com 80 pacientes, Rezk-Allah SS, et al. (2019) utilizaram a fotobiomodulação (FBM) com comprimento de onda de 904 nm e dose de 1J/cm<sup>2</sup>, aplicada seis vezes por semana. Eles observaram uma melhora de 87,7% na severidade da MO de grau 3. No caso clínico em questão, as lesões de MO surgiram no décimo segundo dia de radioterapia (RT) e constatou-se que a FBM proporcionou analgesia imediata e conforto ao paciente, que pôde manter a alimentação sólida durante todo o ciclo de tratamento sem interrupções.

Kuhn A, et al. (2009) demonstraram o efeito benéfico da FBM em significativamente reduzir a duração das lesões de MO. Eles aplicaram FBM com comprimento de onda de 830 nm e dose de 4J/cm<sup>2</sup> por 5 dias consecutivos. Observaram que a remissão das lesões ocorria em cerca de 5 dias no grupo tratado com FBM, enquanto no grupo placebo, que não recebeu FBM, a remissão ocorria em cerca de 9 dias, reforçando a eficácia da FBM na modulação dos efeitos adversos da quimioterapia.

No entanto, outros estudos pediátricos não encontraram benefícios significativos com a aplicação da FBM. Amadori F, et al. (2016) concluíram que a FBM não estava associada a um menor percentual de eventos de MO induzida por quimioterapia ( $p = 0,07$ ). De forma semelhante, Cruz LB, et al. (2007) não observaram benefícios significativos da FBM na prevenção de MO em crianças submetidas à quimioterapia ou ao transplante de células-tronco hematopoéticas ( $p = 0,208$ ), enfatizando assim, a necessidade de mais pesquisas para determinar os fatores que podem influenciar a eficácia da FBM em diferentes contextos clínicos.

O tratamento demonstrou a eficácia da FBM no tratamento de MO em uma paciente com Síndrome de Down e leucemia linfoblástica aguda. A aplicação do laser terapêutico resultou em uma significativa redução das lesões orais e da dor, promovendo uma melhora na qualidade de vida da paciente. Esses achados corroboram a literatura existente, que destaca a capacidade da FBM em modular processos inflamatórios e acelerar a regeneração tecidual. A necessidade de personalização dos protocolos de tratamento foi evidenciada pela variabilidade na colaboração da paciente, ressaltando a importância de adaptações individualizadas para maximizar a eficácia terapêutica. A experiência clínica observada neste estudo sublinha a relevância da FBM como uma intervenção valiosa para o manejo da MO em pacientes vulneráveis, incluindo aqueles com SD e em tratamento quimioterápico. Além disso, reforça a necessidade de mais pesquisas nesta área para elucidar os mecanismos subjacentes e otimizar as estratégias de tratamento, com vistas a melhorar o prognóstico e a qualidade de vida de crianças afetadas por condições semelhantes.

---

## REFERÊNCIAS

1. AL-ANSARI S, et al. Oral mucositis induced by anticancer therapies. *Current oral health reports*, 2015; 2: 202-211.
2. AMADORI F, et al. Low-level laser therapy for treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in childhood: a randomized double-blind controlled study. *Lasers in medical science*, 2016; 31: 1231-1236.
3. AMARO JS, et al. Fotobiomodulação como tratamento auxiliar de mucosite oral em pacientes submetidos a tratamentos antineoplásicos: revisão integrativa. *Research, Society and Development*, 2022; 11(8): e15511830827.
4. BASSO FG, et al. Biomodulation of inflammatory cytokines related to oral mucositis by low-level laser therapy. *Photochemistry and photobiology*, 2015; 91(4): 952-956.
5. CHIANG JC, et al. Trisomy silencing by XIST normalizes Down syndrome cell pathogenesis demonstrated for hematopoietic defects in vitro. *Nature communications*, 2018; 9(1): 5180.
6. CHUNG H, et al. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. *Annals of biomedical engineering*, 2012; 40: 516-533.
7. CRUZ LB, et al. Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with cancer receiving chemotherapy. *Pediatric blood & cancer*, 2007; 48(4): 435-440.
8. DE CASTRO JFL, et al. Low-level laser in prevention and treatment of oral mucositis in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Photomedicine and Laser surgery*, 2013; 31(12): 613-618.
9. GOBBO M, et al. Multicenter randomized, double-blind controlled trial to evaluate the efficacy of laser therapy for the treatment of severe oral mucositis induced by chemotherapy in children: laMPO RCT. *Pediatric blood & cancer*, 2018; 65(8): e27098.

10. KUHN A, et al. Low-level infrared laser therapy in chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized placebo-controlled trial in children. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 2009; 31(1): 33-37.
11. LAURENT AP, KOTTECHA RS, MALINGE S. Gain of chromosome 21 in hematological malignancies: lessons from studying leukemia in children with Down syndrome. *Leukemia*, 2020; 34(8): 1984-1999.
12. LIAO W, LIU Y. Treatment outcomes in children with Acute lymphoblastic leukemia with versus without coexisting Down's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 2020; 99(29): e21015.
13. MAZHARI F, SHIRAZI AS, SHABZENDEHDAR M. Management of oral mucositis in pediatric patients receiving cancer therapy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Blood & Cancer*, 2019; 66(3): e27403.
14. MURPHY BR, et al. Development of acute lymphoblastic leukemia following treatment for acute myeloid leukemia in children with Down syndrome: A case report and retrospective review of Children's Oncology Group acute myeloid leukemia trials. *Pediatric blood & cancer*, 2019; 66(8): e27700.
15. PERALTA-MAMANI M, et al. Low-level laser therapy dosimetry most used for oral mucositis due to radiotherapy for head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2019; 138: 14-23.
16. REDMAN MG, HARRIS K, PHILLIPS BS. Low-level laser therapy for oral mucositis in children with cancer. *Archives of Disease in Childhood*, 2022; 107(2): 128-133.
17. REYAD FA, ELSAYED NM, EL CHAZLI Y. Photobiomodulation for chemotherapy-induced oral mucositis in leukemic children: A randomized controlled clinical trial. *Oral diseases*, 2023; 29(5): 2239-2247.
18. REZK-ALLAH SS, et al. Effect of low-level laser therapy in treatment of chemotherapy induced oral mucositis. *Journal of lasers in medical sciences*, 2019; 10(2): 125.
19. ROBERTS KG. Genetics and prognosis of ALL in children vs adults. *Hematology 2014, The American Society of Hematology Education Program Book*, 2018; 2018(1): 137-145.
20. SONIS ST, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 2004; 100(S9): 1995-2025.
21. SUNG L, et al. Guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in children receiving treatment for cancer or undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *BMJ supportive & palliative care*, 2017; 7(1): 7-16.
22. ZIPURSKY A. Susceptibility to leukemia and resistance to solid tumors in Down syndrome. *Pediatric research*, 2000; 47(6): 704.