

SÍNDROME DE DOWN Y TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA: UN ANÁLISIS DESDE LA ÉTICA

DOWN SYNDROME AND BONE MARROW TRANSPLANTATION: AN ANALYSIS FROM ETHICS.

Rosario Luengo M.

Enfermera, Licenciada en Enfermería Universidad de Chile, Estudiante de Postítulo en Enfermería Oncológica Pediátrica, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Ivonne Vargas C.

Licenciada en Filosofía Pontificia Universidad Católica de Valparaíso, Magíster en Ética Université Catholique de Louvain, Profesora, Escuela de Enfermería, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Artículo recibido el 15 de julio, 2012. Aceptado en versión corregida el 8 de octubre, 2012

RESUMEN

En Chile, el cáncer infantil ocupa el 2° lugar en mortalidad en niños mayores de 5 años. Dentro del cáncer infantil, el más incidente es la Leucemia Linfoblástica Aguda. En relación al tratamiento de la Leucemia, el Trasplante de Médula Ósea puede ser indicación en determinados casos de Leucemia como última opción terapéutica. Al trabajar en el área de la salud, podemos atender a niños con cáncer con condiciones especiales. Dentro de ellos, tenemos a los niños con Síndrome de Down (SD), que por ser portadores de la Trisomía 21, tienen mayor riesgo de desarrollar Leucemia. En el siguiente artículo analizaremos el caso de una adolescente con Síndrome de Down, que al tener una Leucemia de alto riesgo deberá ser trasplantada de médula ósea, este procedimiento es de alto riesgo, única opción curativa para la paciente. Por ser el trasplante un tratamiento que puede conllevar graves complicaciones y ser los niños con Síndrome de Down particularmente frágiles al tratamiento previo al trasplante, analizaremos el caso desde una perspectiva bioética en base a un modelo de toma de decisiones en salud del Hastings Center de Filadelfia, a partir del siguiente problema ético: Dadas las consecuencias nocivas que podría conllevar el trasplante de médula para la paciente, considerando su condición de Síndrome de Down, ¿la paciente tendrá una mejor calidad de vida postrasplante? ¿es éticamente correcto no trasplantar a la paciente? **Palabras clave:** Trasplante Médula ósea, Síndrome Down, Bioética, Leucemia.

ABSTRACT

In Chile, cancer is the second cause of mortality in children with more than 5 year old. Inside this group of patients, Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is the most incidence type of cancer. For his treatment, the bone-marrow transplant is considered suitable as last option of therapy. Some special systemic conditions or certain previous diseases in children can increase the risk of develop ALL and, in the same time, represent a important risk-factor must be considered in the prognosis of ALL therapy. Down Syndrome (DS) is an example of this situation, because patients with DS are more susceptible of develop ALL, and the risks of treatment previous to transplant are higher in this group of patients than patients without DS. In this study we analyze the case of an adolescent with DS and ALL, with indication of bone-marrow transplant as the only option of treatment. For the high risk of this procedure, specially in patients with DS, we analyze the bioethics in relationship with this case using the Hasting Center of Philadelphia model designed for the make of decisions in health, with the next bioethics problem to analyze: in view of the potentially harmful consequences of bone-marrow transplant considering his DS condition, ¿his quality of life will be better after the treatment? ¿May be an ethic decision the choice of no realizes the transplant? **Key words:** Bone marrow transplant-Down Syndrome-Bioethics-Leukemia.

* Correspondencia e-mail: rosariobeatriz@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer en pediatría es una patología que genera gran impacto en la población. Para Chile, se estiman 500 casos nuevos por año¹. Esta importancia relativa del cáncer es especialmente relevante en los niños mayores de cinco años, entre quienes representa el 18% de las causas de fallecimiento, siendo la segunda causa de muerte y la primera por patología, ya que solo está precedida por accidentes². En general, la incidencia de las diferentes neoplasias es similar a la de los países desarrollados, con una mayor ocurrencia de leucemias en nuestro país³. En relación a nuestro caso, los pacientes con Síndrome de Down (SD) son un grupo especial de niños que además de presentar alteraciones cardíacas, digestivas y/o endocrinas, tienen mayor riesgo que la población general de desarrollar leucemia, siendo 10 a 20 veces más frecuente en ellos en comparación con niños sin SD⁴.

Según el tipo de leucemia, la del tipo linfoblástica tiene 20 veces más riesgo de presentarse en los pacientes con SD que los sin SD y 500 veces más riesgo de presentarse el tipo megacarioblástica en estos pacientes⁵.

En relación al tratamiento, el trasplante de médula ósea puede ser indicación en algunos tipos de leucemia de alto riesgo, siendo en la actualidad el tratamiento de elección de diversas enfermedades hematológicas, oncológicas, congénitas e inmunodeficiencias, reservado para aquellos pacientes que no tienen otra posibilidad de tratamiento⁶.

En el contexto del tratamiento, se ha visto que los niños con SD y leucemia aguda presentan constitucionalmente peor tolerancia a los tratamientos quimioterápicos, padeciendo con más frecuencia y gravedad los efectos tóxicos⁷. Se describen hospitalizaciones más prolongadas y mielosupresión más intensa⁸.

Dentro de otras características, los pacientes con SD se caracterizan por presentar retraso en el desarrollo del habla y

del lenguaje, que puede ser exacerbado por trastornos de la audición; generalmente su lenguaje receptivo suele ser más avanzado que su lenguaje expresivo, debiéndose en gran parte a la discapacidad intelectual que presentan⁹. Este último punto es muy relevante, pues la información que será dada al paciente debe ser adecuada a su capacidad de comprensión, que en el caso de los niños con SD no coincide con su edad biológica¹⁰.

A continuación analizaremos a partir de un modelo ético-clínico el caso de una adolescente con SD que dada su leucemia de alto riesgo, es candidata a trasplante de médula ósea en un centro de salud privado de Santiago de Chile. Se considera importante el análisis de este caso ya que estos pacientes, por las características expuestas anteriormente, son más vulnerables que otro tipo de pacientes sin esta condición, mereciendo al igual que cualquier otro paciente un trato digno, justo y no maleficente independiente de las múltiples comorbilidades que se pueden desarrollar en el proceso de recuperación del cáncer. En Chile, las tasas de SD son mayores al promedio del ECLAMC (Estudio colaborativo latinoamericano de malformaciones congénitas) 2.47 por mil, existiendo una tendencia al aumento de ellas, lo mismo que en Latinoamérica, donde el promedio para el período 2001 - 2005 fue de 2.89 por mil. En Europa y Asia las tasas han disminuido a cifras extremas, Irán 0.32 por mil y España 0.60 por mil¹¹. En Chile, a futuro, casos como el que se expondrá no serán poco frecuentes.

CASO CLÍNICO

La situación que describiremos tiene como protagonista a una adolescente de 18 años quien tiene SD y en marzo de este año se le diagnosticó cáncer.

Con antecedentes mórbidos de nefropatía y colecistectomía durante su infancia. En marzo de 2012 es diagnosticada de Leucemia Linfoblástica aguda por el equipo médico Hemato-Oncológico de un

centro de salud privado de Santiago, por lo que se debe hospitalizar para realizar su tratamiento según protocolo del centro en base a fármacos citotóxicos.

Como consecuencia a los fármacos citotóxicos, la paciente podría presentar reacciones inmediatas como náuseas, vómitos, irritación y necrosis tisular además de reacciones anafilácticas y reacciones tardías siendo la más limitante del tratamiento la mielosupresión¹².

Durante su hospitalización presentó, como reacción adversa a los citotóxicos, hiperglicemias, manejándose con insulina endovenosa. Al finalizar la primera parte de su tratamiento, se evalúa si este cumplió con el objetivo de remitir la leucemia, observándose que esta no ha remitido por completo. Por esta razón, el tipo de leucemia que la aqueja es calificada como enfermedad de alto riesgo por lo que la adolescente deberá ser sometida a un trasplante de médula ósea.

El equipo médico decide estudiar la médula de los hermanos de la paciente para evaluar su compatibilidad, llegando a la conclusión que no existe compatibilidad en ninguno de los casos. Entonces, el equipo médico tomó la decisión de iniciar el proceso de búsqueda de médula ósea en otros países dado que en Chile no se cuenta con este recurso. Es importante considerar que importar médula ósea de otro país implica un gasto enorme para su familia ya que esto no lo cubre el sistema de salud privado en nuestro país.

El tratamiento que se le aplicará previo al trasplante, por una parte, podría implicar el desarrollo de complicaciones graves –siendo la muerte la más grave de ellas– Por otra parte, es importante tener presente que el tratamiento usado para la Leucemia puede ser más tóxico en niños con SD⁷.

Considerando el diagnóstico de la paciente, el equipo médico determinó que el trasplante de médula ósea es el tratamiento indicado para curarla del cáncer.

Antecedentes psicosociales y espirituales de la paciente:

Vive en Rengo con su papá, mamá y dos hermanos. El padre trabaja en un banco y la madre es profesora básica, los hermanos (un hombre y una mujer de aproximadamente 12 y 14 años respectivamente) asisten al colegio. Dada las prolongadas hospitalizaciones a la que debe ser sometida la paciente, su madre optó por dedicarse a ella en un 100%, permaneciendo junto a ella en todo momento y dejando durante este lapso sus labores de profesora.

El padre trabaja y se hace cargo de sus otros hijos. Durante el fin de semana, ellos la visitan en el hospital.

La enfermedad ha implicado cambios de roles en la familia enfocándose todas las energías en la adolescente. La madre se encuentra muy angustiada y ansiosa ante todo lo que está ocurriendo en su familia, pese a ello, se muestra optimista y dispuesta junto a su familia a afrontar todo lo que implica la patología de la adolescente independiente de los costos económicos que ello conlleve.

En lo que respecta a factores económicos, los padres son de nivel socioeconómico medio, usuarios del sistema de salud privado (ISAPRE). Ahora bien, gran parte del tratamiento está cubierto por el GES, con excepción de la médula ósea que se requerirá, teniendo un costo para la familia de aproximadamente 20 millones de pesos.

La familia es muy creyente y profesan la religión católica. La adolescente siempre ha sido criada sin diferencia con sus hermanos. Fue educada en un colegio con un programa de integración, egresando el año pasado de cuarto medio, nunca fue excluida de su grupo curso, siendo integrada sin problemas durante toda su educación básica y media.

La adolescente al salir de cuarto medio, deseaba trabajar en la fotocopiadora de su colegio, lugar que la madre considera óptimo para que ella se desenvuelva pues

la conocen desde su infancia y está muy bien integrada.

La paciente sabe que tiene una enfermedad que la mantiene actualmente hospitalizada, pese a ello, se da fuerzas para sobrellevarla y salir adelante junto al apoyo que le brinda su familia. Actualmente, ella se encuentra hospitalizada recibiendo los medicamentos para combatir la leucemia.

DISCUSIÓN

Problemas éticos a analizar

Dadas las consecuencias nocivas que podría conllevar el trasplante de médula considerando su condición de SD ¿tendrá una mejor calidad de vida postrasplante?, ¿es éticamente correcto no trasplantar a la paciente?

Modelo para el análisis del problema ético

En este caso, se ha escogido el Modelo del Hastings Center de Filadelfia¹³ por ser un modelo sincrético, que contempla el análisis de los valores éticos involucrados en el caso, la evaluación del paciente (diagnóstico, pronóstico), se analiza quién tiene que tomar la decisión y la capacidad que tiene el involucrado para tomarla y por último se reflexiona sobre las objeciones y retos que pudiesen haber en el caso.

Modelo del Hastings Center de Filadelfia

1. Valores éticos subyacentes

Se estima que la adolescente, al tener SD muestra riesgo de presentar múltiples comorbilidades que se pueden distinguir en todos los sistemas (capacidad intelectual disminuida, trastornos digestivos, ortopédicos y cardíacos)¹⁴. Por todo lo anterior, la adolescente de este caso ético-clínico es más vulnerable que otros adolescentes sin SD.

Beneficio al Paciente: al tener una Leucemia de Alto Riesgo, necesitará un trasplante de médula ósea para poder tener opciones de vivir⁶.

La mayor limitante que tienen los niños con SD en relación al tratamiento

de la Leucemia es la poca tolerancia a la quimioterapia, son más sensibles a estos fármacos lo que aumenta el riesgo a sufrir infecciones graves⁷.

Sin embargo, hasta el momento, la adolescente no ha desarrollado complicaciones graves en relación al tratamiento sino que solo complicaciones esperadas (hiperglicemia secundaria a quimioterapia).

Autonomía: es importante considerar que su condición de SD implica un compromiso cognoscitivo¹⁰ que la limita en la toma de decisiones relacionadas con el curso de su tratamiento. Por este motivo son sus padres quienes tomarán las decisiones en relación a los tratamientos, terapias, etc., asesorados e informados por los médicos. De todas maneras, se entrega la información a la adolescente sobre su enfermedad mediante un cuento ilustrado sobre la leucemia.

Justicia: Justicia en salud significa dar a cada quien lo necesario, en el momento preciso, con independencia de su estatus social y sin reparar en los costos¹⁵. La adolescente es merecedora del mismo tratamiento que tendría cualquier otro niño sin SD al no tener contraindicaciones para el trasplante por su condición.

En cuanto a la veracidad de la información, el equipo médico no oculta los efectos nocivos del trasplante ni las características del proceso, lo que permite a los padres contar con toda la información para tomar la decisión. Siendo un aspecto relevante en relación con el consentimiento informado.

Un consentimiento informado adecuado en la atención clínica debe cumplir con diversos elementos como son la divulgación, la comprensión, la capacidad de decisión y la voluntariedad¹⁶.

2. Evaluación y decisión. Evaluación del Paciente

En relación al diagnóstico, la adolescente se ha descrito que los pacientes con SD presentan un riesgo 20-30 veces superior al normal de desarrollar Leucemia en la primera década de la vida e incluso 600

veces superior en la variedad megacarioblástica de LMA¹⁷.

La adolescente es diagnosticada de Leucemia de "alto riesgo" por lo que se ha indicado como tratamiento curativo para su caso, el trasplante de médula ósea⁶.

En relación al pronóstico de casos similares de pacientes con SD y Leucemia, cabe destacar que en la literatura se encontró que la mayoría de los estudios terapéuticos han encontrado a niños con SD como pacientes más frágiles, con mayor riesgo de toxicidades, particularmente susceptibles a infecciones y mucositis¹⁸.

En un estudio de un caso se concluye que debe considerarse éticamente justificado el trasplante de médula ósea para pacientes con SD y Leucemia de mal pronóstico¹⁹.

En el caso de la adolescente, aparte de sus antecedentes de colecistectomía y nefropatía por ahora no posee otra comorbilidad característica del SD que pudiese limitar el tratamiento.

En un estudio de 11 casos de niños con SD/Leucemia trasplantados de médula ósea se menciona que los niños con alto riesgo o leucemia recurrente, el trasplante de médula es una terapia eficaz. A menudo, es considerada la única potencial opción de tratamiento curativo. Los niños con SD pueden sobrevivir con una incidencia relativamente baja de mortalidad relacionada con el trasplante²⁰.

Es relevante destacar que, si bien no se encontraron estudios relacionados con la calidad de vida posterior al trasplante, la evidencia parece sugerir que no hay razón suficiente para considerar el SD como una contraindicación para el trasplante de médula ósea^{19, 20}.

En relación al proceso de toma de decisión, la responsabilidad la asumen los padres junto al equipo de médicos Hemato-Oncólogos de la clínica privada.

Finalmente, se consultó al médico tratante acerca de la supervivencia que tienen los niños con SD postrasplante y la calidad de vida que llevarán, ante lo cual responde

no tener mucha experiencia en relación a trasplantar a niños con SD, mencionando (en concordancia con lo ya expuesto) que la mayor limitante lo da la toxicidad del tratamiento. En este caso, como la adolescente ha tolerado bien el tratamiento, el trasplante es la única opción curativa, salvo que ocurriese alguna complicación que ponga en riesgo su vida, en cuyo caso habría que replantear la opción.

Decisión

Se reúnen los padres con el equipo de salud y se informa sobre la opción de trasplante de médula ósea como único tratamiento curativo, no mencionándose los cuidados paliativos en el caso de que los padres no acepten el trasplante. Se buscará en bancos de médula y de cordón internacionales para elegir la mejor opción de compatibilidad con la adolescente.

3. Identificación de la persona responsable o quien tiene que tomar la decisión. Analizar la capacidad del responsable

La madre de la adolescente es profesora y su padre trabaja en un banco. Se aprecia que tienen un nivel educacional adecuado para poder entender y procesar la información para tomar la mejor decisión en relación al bienestar de su hija. Esto requiere que la información sea entregada de manera adecuada y completa; cuidando que el espacio en el que se tome la decisión sea el óptimo, así como el tiempo para poder escuchar y asimilar los argumentos presentados que respalden todas las alternativas posibles en este caso.

En relación a la madre, quien es la cuidadora principal, es notorio que se encuentra con un nivel de angustia y ansiedad muy grande ante la situación. Sus decisiones están muy influenciadas por las recomendaciones que dan los médicos y por el momento las decisiones que ha tomado el equipo de salud han sido acatadas por los padres sin mayores cuestionamientos. Existe una relación de confianza plena de los padres hacia el equipo de salud.

La madre consultó en relación a casos de niños con SD trasplantados en ese centro, a lo que la Doctora respondió que solo han tenido un caso que no tuvo buenos resultados. Pese a ello, la madre continúa muy esperanzada en que el trasplante es lo mejor para su hija y que hará todo lo que esté a su alcance para que se realice independiente de los costos económicos que ello implique.

4. Toma de decisión

La decisión tomada es realizar el trasplante de médula previa búsqueda del mejor donante (sangre de cordón umbilical o médula ósea).

Es una paciente que carece de capacidad de decisión por su discapacidad mental. Sin embargo, por su limitación, los padres junto al equipo de salud serán quienes decidan en lo que respecta su enfermedad, pensando siempre en su bienestar por sobre toda las cosas.

5. Documentación de la decisión

Hasta el momento, la información, en relación al trasplante, dada por el equipo de salud hacia los padres ha sido solo de forma verbal, no habiendo documentos escritos que respalden la información y que indique el consentimiento de los padres (esto se debe a lo reciente de todo el proceso).

6. Cumplir la decisión

Posterior a los ciclos de quimioterapia que le corresponde recibir a la paciente como tratamiento para su Leucemia, se iniciará el proceso de trasplante (aproximadamente en julio de este año). Por el momento, se comenzó el proceso de búsqueda de donante.

7. Cambiar la decisión, si fuere necesario

Esto se contempla en caso de que las complicaciones del tratamiento lo ameriten.

8. Objeciones y retos

En este aspecto cabe señalar que, considerando el estado emocional de la madre (propio de la situación), el rápido curso que ha tenido el desarrollo de la enfermedad y por ende las variantes del tra-

tamiento, así como la gran cantidad de información médica que han debido asimilar, es probable que la toma de decisiones por parte de la familia esté influenciada por los factores antes mencionados. Sin embargo, la enfermedad avanza y según los resultados médicos, surge la necesidad por parte del equipo tratante de entregar la información para que se realice la toma de decisiones.

Se considera un reto el otorgar la información a la paciente ya que independiente de su nivel cognoscitivo, debemos procurar que comprenda su proceso de salud-enfermedad de acuerdo a su capacidades.

CONCLUSIÓN

En la práctica clínica, nos vemos enfrentados a ciertos dilemas que hacen necesaria una reflexión desde la ética. Como profesionales de la salud, tenemos el deber de desarrollar las habilidades necesarias para efectuar una toma de decisión correcta, ante los conflictos morales surgidos en la práctica profesional que demandan un juicio moral. Es por ello que es muy importante reconocer que a la hora de tomar una decisión en el campo de la clínica, implica realizar un análisis ético en donde no solo basta con reconocer los valores que se admiten como universales, sino que es preciso tomar en cuenta, tanto los valores de la sociedad en que se vive, de la comunidad científica a la que se pertenece, como también aquellos valores personales de los involucrados en el proceso¹³.

Mediante el modelo de análisis ético-clínico del Hastings Center de Filadelfia se reflexionó en torno a una adolescente con SD quien presenta una leucemia de alto riesgo, siendo su única opción curativa el trasplante de médula ósea. Dado los riesgos que el procedimiento conlleva, agravada por su condición de SD, se discute sobre si sería éticamente correcto no trasplantar a la adolescente y si habría una mejora en su calidad de vida postrasplante. En relación a esto último, no se encuen-

tran estudios en la literatura que aborden el tema, sin embargo, en la descripción del caso, pudimos apreciar que la paciente cuenta con un entorno óptimo para que haya una mejora en su calidad de vida después de ser trasplantada. Se considera un desafío a futuro desarrollar estudios que evalúen la calidad de vida en niños con SD trasplantados de médula ósea.

En relación a la pregunta sobre si es éticamente correcto no trasplantar a la paciente, a través del análisis realizado con el método del Hastings Center de Filadelfia se llegó a la conclusión que no sería ético desechar la opción del trasplante a la adolescente como terapia curativa, ya que independiente de su condición de SD no existen motivos médicos ni éticos que impidan que se lleva a cabo el tratamiento para la cura de su enfermedad de base.

Se considera muy importante para la profesión de enfermería, analizar mediante modelos expuestos en la literatura, los dilemas éticos que pudiesen surgir en la práctica ya que sistematiza los puntos a evaluar y permite abordar todas las dimensiones que pudiesen influir a la hora de la toma de decisiones. Además, la utilización de estos métodos son de gran utilidad para llevar registros completos y detallados en relación a temas de gran relevancia para nuestros pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Villarroel M. Diagnóstico precoz del cáncer infantil Rev Med Clin Condes 2006; 17(2): 60 – 5.
- ² Campbell M. Desarrollo de la oncología pediátrica en Chile Rev Ped Elec 2005; V 2 (2): 1-4.
- ³ Vargas L. Cáncer en pediatría. Aspectos generales Rev Chil Pediatr 2000; 71(4): 283-295.
- ⁴ Montenegro B, Campbell, N, Rodríguez, N. Leucemia Linfoblástica aguda en pacientes portadores de Síndrome de Down. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (1): 58-67.
- ⁵ Seewald L, Taub J, Maloney K et al. Acute leukemias in children with down syndrome. Mol Genet Metab 2012; 107(1-2):25-30.
- ⁶ Barriga F, Baeza R, Pereira J et al. Trasplante de médula ósea en pacientes pediátricos Rev Chil Pediatr 1999; 70 (3): 194-200.
- ⁷ Bermúdez M, Verdeguer A, Jovani C et al. Síndrome de down y leucemia. An Esp pediatr 1998; 48: 593-598.
- ⁸ Rabin K, Smith J, Kozinetz C. Myelosuppression and infectious complications in children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer 2012; 58(4):633- 635.
- ⁹ Kyle G. Caring for a child with Down's syndrome in the acute care setting. Nursing children and young people 2012; 24 (4): 18-22.
- ¹⁰ Rincón M. Habilidades cognitivas versus habilidades del lenguaje en adolescentes con síndrome de down. Revista Síndrome de Down 2006; 26: 146-155.
- ¹¹ Nazer J, Cifuentes, L. Estudio epidemiológico global del síndrome de down. Rev Chil Pediatr 2011; 82 (2): 105-112.
- ¹² Arraztoa J. Cáncer diagnóstico y tratamiento. Chile: Mediterráneo 1997, chapter 8, Farmacología clínica de los quimioterápicos, p 195-196.
- ¹³ Amaro M. Toma de decisiones éticas aplicadas desde la especialidad de enfermería. Rev Cubana Enfermer 2004; 20 (3).
- ¹⁴ De Rubens J, Del Pozo B, Pablos J et al. Malformaciones cardíacas en los niños con síndrome de down. Rev Esp Cardiol 2003; 56(9):894-899.
- ¹⁵ Amaro M, Marrero A, Valencia L, Casas B et al. Principios básicos de la bioética. Rev Cubana Enfermer 1996; 12(1): 11-12.
- ¹⁶ Carrasco P., Rubio M., Fuentes D., Consentimiento informado: un pilar de la investigación clínica. Aquichan 2012; 12 (1) : 32-41.
- ¹⁷ Sierrasesúmaga L, Antillón F. Tratado de oncología Pediátrica. España: Pearson educación, 2006. Capítulo 12, Leucemias en la infancia, p 247.

- ¹⁸ Maloney K. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: an updated review *British Journal of Hematology* 2011; 155: 420–425.
- ¹⁹ Takagi K , Yoshida A, Kinoshita K et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for acute mixed lineage (myeloid and B-lymphoid lineage) leukemia in an adult with Down syndrome. *Ann Hemato* 2003; 82: 236–240.
- ²⁰ Meissner B, Borkhardt A, Dilloo D et al. Relapse, not regimen-related toxicity, was the major cause of treatment failure in 11 children with Down syndrome undergoing haematopoietic stem cell transplantation for acute leukaemia. *Bone Marrow Transplantation* 2007; 40: 945–949.