

Criterios revisados, acordados por el Consejo Interterritorial, que deben cumplir los CSUR para ser designados como de referencia del Sistema Nacional de Salud, actualizados según los criterios homologados por el Consejo Interterritorial

69. SÍNDROMES DE FALLO MEDULAR CONGÉNITO

Las **patologías objeto de atención de este tipo de CSUR** son: Anemia de Fanconi, Disqueratosis congénita, Síndrome de Shwachman Diamond, Neutropenia congénita grave, Anemia de Blackfan Diamond, Trombocitopenia amegacariocítica Diseritropoyesis congénita.

Los **síndromes de fallo medular congénito** (SFMC) constituyen un grupo de enfermedades genética y fenotípicamente muy heterogéneas que asocian una producción inadecuada de células sanguíneas, malformaciones constitucionales y predisposición al cáncer (leucemia aguda mieloblástica, síndromes mielodisplásicos y carcinomas escamosos principalmente de cabeza y cuello y ginecológicos). A nivel de la médula ósea pueden afectar a todas las líneas hematopoyéticas (anemia de Fanconi, disqueratosis congénita) o selectivamente a alguna de éstas (neutropenia congénita grave, anemia de Blackfan Diamond, síndrome de Shwachman Diamond, trombocitopenia amegacariocítica). Tienen alteraciones en vías biológicas importantes para el crecimiento y la división celular. Lo común a todas ellas es la activación de p53 que conduce a paro del ciclo celular, envejecimiento y muerte celular. Se han identificado mutaciones en más de 80 genes. El **diagnóstico** precoz es fundamental para asegurar el tratamiento y manejo adecuado del paciente, minimizando la toxicidad, permite el consejo genético e iniciar precozmente estrategias de prevención y vigilancia del cáncer. Estos síndromes se diagnostican generalmente en la edad pediátrica y son tratados por los pediatras, pero los niños crecen y requieren ser seguidos y tratados por especialistas de adultos.

El **tratamiento** de estos pacientes constituye un reto. Se inicia en la edad pediátrica, en adultos es importante tener experiencia en las complicaciones a largo plazo de la enfermedad. Por una parte el tratamiento del fallo medular, por otra el tratamiento de las malformaciones constitucionales y manifestaciones extrahematológicas y finalmente el tratamiento del cáncer. Para el manejo adecuado de los pacientes se precisa de un grupo multidisciplinar de especialistas con gran experiencia en estas patologías.

- **Tratamiento del fallo medular:** algunos pacientes se pueden beneficiar del tratamiento con andrógenos, otros con factores de crecimiento hematopoyético, otros del tratamiento con corticoides y todos del soporte transfusional. Algunos pacientes pueden ser candidatos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, hasta ahora el único tratamiento curativo de estas enfermedades. En el futuro algunos de estos pacientes se podrán beneficiar de la terapia génica.

- **Tratamiento de las malformaciones constitucionales:** se requieren múltiples especialistas. El soporte a los pacientes incluye cirugía de sus malformaciones esqueléticas, malformaciones cardíacas congénitas y algunas malformaciones cerebrales y génito-urinarias. También el tratamiento adecuado de las alteraciones endocrinológicas, cutáneas y digestivas.

- **Tratamiento del cáncer:** el tratamiento de la leucemia y el síndrome mielodisplásico secundario constituye también un reto. Asimismo los pacientes con Anemia de Fanconi y disqueratosis congénita tienen riesgo de desarrollar carcinomas escamosos de cabeza, cuello y

ginecológicos. Los pacientes no toleran la quimioterapia ni la radioterapia por lo que el tratamiento de estos carcinomas es extremadamente difícil. La cirugía es para estos pacientes el tratamiento de elección, pero para que puedan ser tratados únicamente con cirugía es necesario detectar el tumor muy precozmente. Por lo tanto es fundamental instaurar estrategias de prevención y detección precoz del cáncer.

A. Justificación de la propuesta

<p>► Datos epidemiológicos de los síndromes de fallo medular congénito (incidencia y prevalencia).</p>	<p>Las prevalencias son:</p> <ul style="list-style-type: none">- Anemia de Fanconi: 1-9 casos/1.000.000 de habitantes.- Disqueratosis congénita: 1-9 casos/1.000.000 de habitantes.- Síndrome de Shwachman Diamond: 1-9 casos/1.000.000 de habitantes.- Neutropenia congénita grave: 1-1,7 casos/330.000 habitantes.- No hay datos sobre las prevalencias de la Anemia de Blackfan Diamond y de la Trombocitopenia amegacariocítica. <p>Las incidencias estimadas de las diferentes entidades son:</p> <ul style="list-style-type: none">- Anemia de Fanconi: 1 caso/160.000-200.000 recién nacidos año.- Neutropenia congénita grave 1/250.000 recién nacidos año.- Síndrome de Shwachman Diamond 1/250.000 recién nacidos año.- Anemia de Blackfan Diamond: 1 caso/160.000-200.000 recién nacidos año.- No hay datos sobre incidencia de Disqueratosis congénita y Trombocitopenia amegacariocítica.
--	--

B. Criterios que deben cumplir los Centros, Servicios o Unidades para ser designados como de referencia para la atención de los síndromes de fallo medular congénito:

<p>► Experiencia del CSUR:</p> <p>- Actividad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Número de pacientes que deben atenderse o procedimientos que deben realizarse al año para garantizar una atención de los síndromes de fallo medular congénito: <p><i>En los criterios de actividad se contabilizaran los pacientes con las siguientes patologías menos prevalentes: Fanconi, Disqueratosis congénita, Swachman Diamond y Blackfan Diamond. Se excluye la neutropenia congénita.</i></p> <p>- Otros datos: investigación en esta materia, actividad docente postgrado, formación continuada, publicaciones, sesiones multidisciplinarias, etc.:</p>	<p>El CSUR debe atender niños y adultos.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 15 pacientes en seguimiento activo tratados en la Unidad en el año, de media en los 3 últimos años. - 2 pacientes nuevos atendidos en la Unidad en el año, de media en los últimos 5 años. - 5 trasplantes de progenitores hematopoyéticos en pacientes con esta patología en los 3 últimos años. <p>- Docencia postgrado acreditada: participación de la Unidad en el programa MIR del Centro.</p> <p>El centro cuenta con unidades docentes o dispositivos docentes acreditados para pediatría, hematología, traumatología y ortopedia, anatomía patológica, otorrinolaringología, oncología médica, nefrología, cirugía maxilofacial y ginecología.</p> <ul style="list-style-type: none"> - La Unidad participa en proyectos de investigación en este campo. <ul style="list-style-type: none"> ▪ El centro dispone de un Instituto de Investigación acreditado por el Instituto Carlos III con el que colabora la Unidad. - La Unidad participa en publicaciones en este campo. - La Unidad realiza sesiones clínicas multidisciplinarias, al menos mensuales, en las que participan todas las Unidades implicadas en la atención de los síndromes
--	---

	<p>con fallo medular congénito, para la toma conjunta de decisiones y coordinación y planificación de tratamientos.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cuando la Unidad atiende niños y adultos al menos realizará dos sesiones anuales conjuntas con los profesionales que atienden ambos tipos de pacientes. ▪ El CSUR debe garantizar la presentación de todos los pacientes de la unidad en sesión clínica multidisciplinar. ▪ La Unidad recoge en las Historias Clínicas de los pacientes la fecha, conclusiones y actuaciones derivadas del estudio de cada caso clínico en la sesión clínica multidisciplinar. <p>- La Unidad tiene un programa de formación continuada en síndromes con fallo medular complejo para los profesionales de la Unidad estandarizado y autorizado por la dirección del centro.</p> <p>- La Unidad tiene un programa de formación en síndromes con fallo medular complejo, autorizado por la dirección del centro, dirigido a profesionales sanitarios del propio hospital, de otros hospitales y de atención primaria.</p> <p>- La Unidad tiene un programa de formación en síndromes con fallo medular complejo dirigido a pacientes y familias, para la orientación en las diferentes fases de la enfermedad, autorizado por la dirección del centro, impartido por personal médico y de enfermería (charlas, talleres, jornadas de diálogo,...).</p>
<p>► Recursos específicos del CSUR:</p>	<p>- El CSUR debe tener un área pediátrica y un área de adultos.</p> <p>- El CSUR debe garantizar la continuidad de la atención cuando el paciente infantil pasa a ser adulto mediante un acuerdo de colaboración firmado por el Gerente/s de/los centro/s y los coordinadores de las unidades pediátricas y de adultos.</p> <p><i>(Aquellos CSUR que atiendan a población en edad pediátrica, para la derivación de pacientes de la unidad, deberán estar coordinados con recursos similares de atención de adultos. Aquellos CSUR que atiendan a población adulta deben garantizar la accesibilidad a la unidad desde cualquier otra unidad pediátrica)</i></p>

	<ul style="list-style-type: none">▪ El acuerdo de colaboración incluye un protocolo, autorizado por el Gerente/s de/los centro/s y los coordinadores de las unidades pediátricas y de adultos que garantiza la continuidad de la atención cuando el paciente infantil pasa a ser adulto, ocurra esto en el mismo o en diferente hospital y opte la Unidad a ser CSUR para la atención de niños o de adultos o de ambos. <p>- El hospital cuenta con un Comité de Trasplante de progenitores hematopoyéticos con procedimientos normalizados de trabajo, basados en la evidencia científica, que se reúne periódicamente y que acredita sus decisiones mediante las actas pertinentes.</p> <ul style="list-style-type: none">▪ El CSUR debe garantizar la presentación de los pacientes de la unidad en el Comité de Trasplante de progenitores hematopoyéticos.▪ La Unidad recoge en las Historias Clínicas de los pacientes la fecha, conclusiones y actuaciones derivadas del estudio de cada caso clínico en el citado Comité. <p>- El hospital cuenta con un Comité de Tumores con procedimientos normalizados de trabajo (PNT), basados en la evidencia científica, que se reúne periódicamente y que acredita sus decisiones mediante las actas pertinentes.</p> <ul style="list-style-type: none">▪ El CSUR debe garantizar la presentación de todos los pacientes de la unidad en el Comité de tumores.▪ La Unidad recoge en las Historias Clínicas de los pacientes la fecha, conclusiones y actuaciones derivadas del estudio de cada caso clínico en el citado Comité. <p>- El CSUR tendrá carácter multidisciplinar y estará formado por una Unidad básica y diversas Unidades que colaboraran en la atención, diagnóstico y tratamiento de los pacientes y actuarán de forma coordinada.</p>
--	---

<p>- Recursos humanos necesarios para la adecuada atención de los síndromes de fallo medular congénito:</p>	<p>La Unidad básica estará formada, como mínimo, por el siguiente personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un coordinador asistencial, que garantizará la coordinación de la atención de los pacientes y familias por parte del equipo clínico de la Unidad básica y el resto de Unidades que colaboran en la atención de estos pacientes. El coordinador será uno de los miembros de la Unidad. - Si la Unidad atiende pacientes >14 años tendrá los siguientes facultativos con dedicación parcial: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 hematólogo con dedicación a la hematología no oncológica. ▪ 1 hematólogo con dedicación al trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. ▪ 1 oncólogo. ▪ 1 otorrinolaringólogo. ▪ 1 traumatólogo. ▪ 1 cirujano máxilofacial. ▪ 1 ginecólogo y obstetra. ▪ 1 nefrólogo. ▪ 1 endocrinólogo. - Si la Unidad atiende pacientes ≤14 años tendrá los siguientes facultativos: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 hematólogo o pediatra formado en oncohematología con dedicación total a la hematología pediátrica. ▪ 1 hematólogo o pediatra formado en oncohematología con dedicación parcial al trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. ▪ Los siguientes facultativos con dedicación parcial y experiencia en la atención pediátrica en : <ul style="list-style-type: none"> - 1 en otorrinolaringología. - 1 en traumatología. - 1 en nefrología pediátrica. - 1 en endocrinología pediátrica. - 1 asesor genético con dedicación parcial.
--	---

<p>Formación básica de los miembros del equipo^a:</p> <p>- Equipamiento específico necesario para la adecuada atención de los síndromes de fallo medular congénito:</p> <p>► Recursos de otras unidades o servicios además de los del propio CSUR necesarios para la adecuada atención de los síndromes de fallo medular congénito^a:</p>	<p>-El coordinador de la Unidad debe tener una experiencia mínima de 5 años en el manejo de pacientes adultos y niños con síndromes de fallo medular congénito.</p> <p>- Todos los miembros de la Unidad multidisciplinar básica deberán tener como mínimo una experiencia de 3 años en la atención de pacientes adultos y niños con síndrome de fallo medular congénito.</p> <p>- Consulta específica de Hematología adultos.</p> <p>- Consulta específica de Hematología pediátrica.</p> <p>- Hospitalización de adultos.</p> <p>- Hospitalización pediátrica.</p> <p>- Hospital de Día de adultos.</p> <p>- Hospital de Día pediátrico.</p> <p>- Unidad de adultos de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos acreditada JACIE.</p> <p>- Unidad infantil de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos designada CSUR.</p> <p>- Accesibilidad directa de los pacientes y de los centros que habitualmente atienden a los pacientes a los recursos de la Unidad mediante vía telefónica, email o similar:</p> <p>El centro donde está ubicada la Unidad dispone de los siguientes Servicios/Unidades con experiencia en la atención de pacientes adultos e infantiles:</p> <p>- Servicio/Unidad de hematología.</p> <p>- Servicio/Unidad de transfusión.</p> <p>- Servicio/Unidad de obtención, manipulación y criopreservación de progenitores hematopoyéticos.</p> <p>- Servicio de ginecología y obstetricia.</p> <p>- Servicio/Unidad de oncología.</p> <p>- Servicio/Unidad de endocrinología.</p>
--	--

- Servicio/Unidad de neumología.
- Servicio/Unidad de hepatología.
- Servicio/Unidad de cirugía maxilofacial o estomatología.
- Servicio/Unidad de dermatología.
- Servicio/Unidad de neurocirugía.
- Servicio/Unidad de otorrinolaringología.
- Servicio/Unidad de psiquiatría/psicología clínica con experiencia en dar soporte a los pacientes y familias con enfermedades hematológicas congénitas complejas.
- Servicio/Unidad de farmacia.
- Servicio/Unidad de anatomía patológica con experiencia en biopsia de médula ósea.
- Disponibilidad de laboratorio de diagnóstico molecular con experiencia en el diagnóstico de los síndromes de fallo medular congénito.

El laboratorio debe realizar en pacientes con fallo medular congénito 20 estudios al año, de media en los 3 últimos años.

- El laboratorio tiene que tener un protocolo para el envío de muestras que refleje cómo se han de recepcionar, preparar, almacenar y custodiar las muestras que se envíen y se haga un seguimiento de las mismas. El protocolo debe estar actualizado y ser conocido y utilizado por el personal del laboratorio.
- El laboratorio debe disponer de la acreditación frente a la norma UNE-EN ISO 15189 otorgada por un organismo nacional de acreditación que se haya sometido con éxito al sistema de evaluación por pares previsto en el Reglamento (CE) nº 765/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 9 de julio de 2008.

- Servicio/Unidad de trabajadores sociales.

Si la Unidad **atiende niños**, además el centro dispondrá de:

- Servicio/Unidad de pediatría, cuenta con hematología pediátrica con al menos 3 pediatras que lleven trabajando 5 años con total dedicación a la atención de

	<p>pacientes con patología hematológica.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Servicio/Unidad de gastroenterología pediátrica. - Servicio/Unidad de cirugía pediátrica. - Servicio/Unidad de traumatología y cirugía ortopédica con experiencia en el tratamiento de malformaciones congénitas.
<p>► Seguridad del paciente</p> <p><i>La seguridad del paciente es uno de los componentes fundamentales de la gestión de la calidad. Más allá de la obligación de todo profesional de no hacer daño con sus actuaciones, la Unidad debe poner en marcha iniciativas y estrategias para identificar y minimizar los riesgos para los pacientes que son inherentes a la atención que realiza:</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - La Unidad tiene establecido un procedimiento de identificación inequívoca de las personas atendidas en la misma, que se realiza por los profesionales de la unidad de forma previa al uso de medicamentos de alto riesgo, realización de procedimientos invasivos y pruebas diagnósticas. - La Unidad cuenta con dispositivos con preparados de base alcohólica en el punto de atención y personal formado y entrenado en su correcta utilización, con objeto de prevenir y controlar las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. El Centro realiza observación de la higiene de manos con preparados de base alcohólica, siguiendo la metodología de la OMS, con objeto de prevenir y controlar las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. - La Unidad conoce, tiene acceso y participa en el sistema de notificación de incidentes relacionados con la seguridad del paciente de su hospital. El hospital realiza análisis de los incidentes, especialmente aquellos con alto riesgo de producir daño. - La Unidad tiene implantado un programa de prevención de bacteriemia por catéter venoso central (BCV) (aplicable en caso de disponer de unidad de cuidados intensivos o críticos). - La Unidad tiene implantado un programa de prevención de neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) (aplicable en caso de disponer de unidad de cuidados intensivos o críticos). - La Unidad tiene implantado el programa de prevención de infección urinaria por catéter (ITU-SU). - La Unidad tiene implantada una lista de verificación de prácticas quirúrgicas

	<p>seguras (aplicable en caso de unidades con actividad quirúrgica).</p> <ul style="list-style-type: none"> - La Unidad tiene implantado un procedimiento para garantizar el uso seguro de medicamentos de alto riesgo. - La Unidad tiene implantado un protocolo de prevención de úlceras de decúbito (aplicable en caso de que la unidad atienda pacientes de riesgo).
<p>► Existencia de un sistema de información adecuado: <i>(Tipo de datos que debe contener el sistema de información para permitir el conocimiento de la actividad y la evaluación de la calidad de los servicios prestados)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - El hospital, incluida la Unidad de referencia, deberá codificar con la CIE.10.ES e iniciar la recogida de datos del registro de altas de acuerdo a lo establecido en el Real Decreto 69/2015, de 6 de febrero, por el que se regula el registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada (RAE-CMBD). <ul style="list-style-type: none"> - Cumplimentación del RAE-CMBD de alta hospitalaria en su totalidad. - La Unidad dispone de un <i>registro de pacientes con síndromes de fallo medular congénito</i>, que al menos debe contar con: <ul style="list-style-type: none"> - Código de Identificación Personal. - Nº historia clínica. - Fecha nacimiento. - Sexo. - País de nacimiento. - Código postal y municipio del domicilio habitual del paciente. - Régimen de financiación. - Fecha y hora de inicio de la atención. - Fecha y hora de la orden de ingreso. - Tipo de contacto (Hospitalización, Hospitalización a domicilio, Hospital de día médico, Cirugía ambulatoria, Procedimiento ambulatorio de especial complejidad, Urgencias). - Tipo de visita (Contacto inicial, Contacto sucesivo). - Procedencia (atención primaria; servicios del propio hospital: urgencias, cirugía ambulatoria, hospital de día médico, hospitalización, hospitalización a domicilio, procedimientos ambulatorios de especial complejidad, consultas; otros servicios; servicios de otro hospital/centro sanitario; iniciativa del

	<p>paciente; emergencias médicas ajenas a los servicios; centro sociosanitario; orden judicial).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Circunstancias de la atención (No programado, Programado). - Servicio responsable de la atención. - Fecha y hora de finalización de la atención. - Tipo de alta (Domicilio, Traslado a otro hospital, Alta voluntaria, Exitus, Traslado a centro sociosanitario). - Dispositivo de continuidad asistencial (No precisa, Ingreso en hospitalización en el propio hospital, Hospitalización a domicilio, Hospital de día médico, Urgencias, Consultas). - Fecha y hora de intervención. - Ingreso en UCI. - Días de estancia en UCI. - Diagnóstico principal (CIE 10 ES). - Marcador POA1 del diagnóstico principal. - Diagnósticos secundarios (CIE 10 ES). - Marcador POA2 de los diagnósticos secundarios. - Procedimientos diagnósticos realizados al paciente (CIE 10 ES). - Procedimientos terapéuticos realizados al paciente (CIE 10 ES): - Complicaciones (CIE 10 ES). - Seguimiento del paciente. <p><i>La unidad debe disponer de los datos precisos que deberá remitir a la Secretaría del Comité de Designación de CSUR del Sistema Nacional de Salud para el seguimiento anual de la unidad de referencia.</i></p>
<p>► Indicadores de procedimiento y resultados clínicos del CSUR^b:</p>	<p>Los indicadores se concretarán con las Unidades designadas.</p> <p>La Unidad mide los siguientes indicadores:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mortalidad relacionada con el trasplante.

	<ul style="list-style-type: none"> - % revisiones multidisciplinares. - % de registro de los pacientes con Anemia de Fanconi en el Registro Nacional de pacientes con anemia de Fanconi (fruto de la unión de Red Anemia de Fanconi, SEHOP y CIBERER).
--	--

^a Experiencia avalada mediante certificado del gerente del hospital.

^b Los estándares de resultados clínicos, consensuados por el grupo de expertos, se valorarán, en principio por el Comité de Designación, en tanto son validados según se vaya obteniendo más información de los CSUR. Una vez validados por el Comité de Designación se acreditará su cumplimiento, como el resto de criterios, por la S.G. de Calidad y Cohesión.

Bibliografía:

- Wilson DB, Link DC, Mason PJ, Bessler M. Inherited bone marrow failure syndromes in adolescents and young adults. *Ann Med.* 2014; 46:353-363.
- Chirnomas SD, Kupfer GM. The inherited bone marrow failure syndromes. *Pediatr Clin North Am.* 2013; 60: 1291-1310.
- Shimamura A, Alter BP. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Rev.* 2010 May; 24(3): 101-122.
- Garaycochea JI, Patel KJ. Why does the bone marrow fail in Fanconi anemia? *Blood.* 2014 Jan 2; 123(1): 26-34.
- Alter BP¹ Fanconi anemia and the development of leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2014; 27: 214-221.
- Smith AR, Wagner JE. Current clinical management of Fanconi anemia. *Expert Rev Hematol.* 2012; 5: 513-522.
- Ruggero D, Shimamura A . Marrow failure: a window into ribosome biology. *Blood.* 2014; 124: 2784-2792.
- Townsley DM, Dumitriu B, Young NS . Bone marrow failure and the telomeropathies. *Blood.* 2014; 124: 2775-2783.
- Fernández García MS, Teruya-Feldstein J. The diagnosis and treatment of dyskeratosis congenita: a review. *J Blood Med.* 2014; 5: 157-167.
- Myers KC, Davies SM, Shimamura A. Clinical and molecular pathophysiology of Shwachman-Diamond syndrome: an update. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013; 27: 117-218.
- Vlachos A, Blanc L, Lipton JM. Diamond Blackfan anemia: a model for the translational approach to understanding human disease. *Expert Rev Hematol.* 2014; 7: 359-372.
- Peffault de Latour R et al. Recommendations on hematopoietic stem cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes. *Bone Marrow Transplantation* 2015; 50: 1168-1172.

- Fioredda F et al. Stem cell transplantation in severe congenital neutropenia. An analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2015; 126: 1885-1889.
- Macmillan ML et al. Alternative donor hematopoietic cell transplantation for Fanconi anemia. *Blood* 2015; 125: 3798-3804.
- Peffault de Latour R. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia: the European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Blood* 2013; 122: 4279-4286.
- [Tolar J](#), [Becker PS](#), [Clapp DW](#) et al. Gene therapy for Fanconi anemia: one step closer to the clinic. *Hum Gene Ther.* 2012; 23: 141-144.
- [Tolar J](#), [Adair JE](#), [Antoniou M](#) et al. Stem cell gene therapy for fanconi anemia: report from the 1st international Fanconi anemia gene therapy working group meeting. *Mol Ther.* 2011; 19: 1193-1198.