

Tumores neonatales y malformaciones congénitas

O. Berbel Tornero^{a,b}, J.A. Ortega García^c, J. Ferrís i Tortajada^{a,d}, J. García Castell^e, J. Donat i Colomer^f, O.P. Soldin^g y J.L. Fuster Soler^h

^aUnidad de Salud Medioambiental Pediátrica. ^dSección de Oncología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil Universitario La Fe. Valencia. ^bCentro de Salud de Chella. Valencia. ^cUnidad de Salud Medioambiental Pediátrica. ^hSección de Oncología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. ^eServicio de Anatomía Patológica. Hospital de Sagunto. Valencia. ^fOncología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario. Valencia. España. ^gCancer Genetics and Epidemiology. Departments of Oncology and Medicine. Lombardi Comprehensive Cancer Center. Georgetown University Medical Center. Washington D.C. Estados Unidos.

Introducción

La asociación entre tumores y malformaciones congénitas está bien establecida, pero no existen datos exclusivos en el período neonatal y se desconocen los mecanismos subyacentes que generan dicha relación.

Objetivos

Este trabajo tiene dos objetivos: primero, analizar la frecuencia de los tumores neonatales asociados a malformaciones congénitas, y segundo, comentar las posibles hipótesis etiopatogénicas de la relación entre ambas entidades.

Materiales y método

Estudio retrospectivo de las historias clínicas de los tumores neonatales, en el Hospital Universitario Materno-Infantil La Fe de Valencia, desde enero de 1990 hasta diciembre de 1999. Selección y descripción de las variedades histológicas asociadas a malformaciones congénitas. Éstas se han agrupado siguiendo los criterios de la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-9, códigos 740.0-759.9. Revisión sistemática bibliográfica de los últimos 25 años, obtenida del Medline, Cancerlit, Index Citation Science y Embase. El perfil de búsqueda utilizado fue la combinación de "neonatal/congenital-tumors/cancer/neoplasms" y "congenital malformations/birth defects".

Resultados

Se identificaron 72 tumores neonatales (2,8% del total de tumores pediátricos diagnosticados en dichos años) y 15 de ellos (20,8%) asociados a malformaciones congénitas, enfermedades o síndromes congénitos. Las asociaciones entre tumores neonatales y malformaciones congénitas fueron las siguientes: *a*) angioma en 3 pacientes: con dos cardiopatías congénitas y una atresia de coanas-laringomalacia; *b*) neuroblastoma en 2 pacientes: uno con riñón en herradura y anomalías vertebrales, y otro con car-

diopatía congénita; *c*) teratoma en 2 pacientes: uno con fisura palatina y anomalías vertebrales, y otro con metatarso varo; *d*) tumor del sistema nervioso central en un paciente con hernia de Bochdaleck; *e*) tumor cardíaco en 4 pacientes con esclerosis tuberosa; *f*) leucemia aguda en un paciente con síndrome de Down y cardiopatía congénita; *g*) tumor renal en un caso con hidrocefalia triventricular, y *h*) tumor adrenal en un caso con hemihipertrofia.

En la bibliografía específica, las publicaciones engloban tumores de diferentes épocas pediátricas y sin unanimidad de criterios para clasificar las malformaciones congénitas. Apenas existen datos en el período neonatal y la asociación entre ambas entidades se obtiene de registros de instituciones médicas. La prevalencia oscila entre el 15 y el 31,6%. Las hipótesis etiopatogénicas que explican la asociación entre tumores neonatales y malformaciones congénitas están basadas en las exposiciones prenatales (preconcepcionales y transplacentarias) a factores de riesgo potencialmente mutagénicos y carcinogénicos.

Conclusiones

Probablemente, los tumores neonatales se asocian con mayor frecuencia a malformaciones congénitas que los tumores diagnosticados en épocas posteriores de la vida. Para conocer la prevalencia real de la asociación entre tumores neonatales y malformaciones congénitas, es necesario unificar los criterios de inclusión y definición de ambas entidades. La obtención de una minuciosa historia medioambiental en todos los tumores neonatales asociados a malformaciones congénitas, donde se detallen y registren todos los factores de riesgo constitucionales y ambientales, es fundamental para mejorar nuestros escasos conocimientos de los mecanismos prenatales subyacentes y avanzar en su prevención.

Correspondencia: Dr. O. Berbel Tornero.
Centro de Salud de Chella.
Pintor Pallás, 25. 46821 Chella. Valencia. España.
Correo electrónico: oberbel@ono.com; berbel_oct@gva.es

Recibido en marzo de 2007.
Aceptado para su publicación en marzo de 2008.

Palabras clave:

Tumores neonatales. Malformaciones congénitas. Factores de riesgo. Cáncer pediátrico.

NEONATAL TUMOURS AND CONGENITAL MALFORMATIONS

Introduction

The association between pediatric cancer and congenital abnormalities is well known but, there is no exclusive data on the neonatal period and the underlying etiopathogenic mechanisms are unknown.

Objectives

First, to analyze the frequency of neonatal tumours associated with congenital abnormalities; and second, to comment on the likely etiopathogenic hypotheses of a relationship between neonatal tumours and congenital abnormalities.

Materials and method

Historical series of neonatal tumours from La Fe University Children's Hospital in Valencia (Spain), from January 1990 to December 1999. Histological varieties of neonatal tumours and associated congenital abnormalities were described. A systematic review of the last 25 years was carried out using Medline, Cancerlit, Index Citation Science and Embase. The search profile used was the combination of "neonatal/congenital-tumors/cancer/neoplasms" and "congenital malformations/birth defects".

Results

72 neonatal tumours were identified (2.8% of all pediatric cancers diagnosed in our hospital) and in 15 cases (20.8%) there was some associated malformation, disease or syndrome. The association between congenital abnormalities and neonatal tumours were: *a*) angiomas in three patients: two patients with congenital heart disease with a choanal stenosis, laryngomalacia; *b*) neuroblastomas in two patients: horseshoe kidney with vertebral anomalies and other with congenital heart disease; *c*) teratomas in two patients: one with cleft palate with vertebral anomalies and other with metatarsal varus; *d*) one tumour of the central nervous system with Bochdaleck hernia; *e*) heart tumours in four patients with tuberous sclerosis; *f*) acute leukaemia in one patient with Down syndrome and congenital heart disease; *g*) kidney tumour in one case with triventricular hydrocephaly, and *h*) adrenocortical tumour: hemihypertrophy.

The publications included the tumours diagnosed in different pediatric periods and without unified criteria to classify the congenital abnormalities. Little data exist on the neonatal period and the majority are from medical institutions registers. The prevalence varies from 15 to 31.6%. To explain this association, the hypotheses are based on prenatal exposures (preconceptional and transplacental exposure), to mutagenic and carcinogenic risk factors.

Conclusions

Neonatal tumours are more often associated to congenital abnormalities than other pediatric cancers. The inclu-

sion and classification criteria needs to be unified to better understand the association between the neonatal tumours and congenital abnormalities. The environmental history in all neonatal tumours associated to congenital abnormalities, including the constitutional and environmental risk factors, will help to improve our knowledge of the underlying prenatal mechanisms and to an advance in its prevention.

Key words:

Neonatal tumours. Congenital abnormalities. Risk factors. Pediatric cancer.

INTRODUCCIÓN

La asociación entre las malformaciones congénitas y los tumores pediátricos es bien conocida. Diversos estudios poblacionales encuentran un mayor riesgo tumoral en niños con malformaciones congénitas (9,6-10,8%) respecto a los que no las presentan (2,5-4,9%)^{1,2}. Hallazgos similares se encuentran en estudios poblacionales para los menores de 12 meses^{3,4}. En el período neonatal apenas existen datos y la asociación entre ambas patologías se obtiene de registros de diferentes instituciones médicas, situándose entre el 15 y el 31,6%⁵⁻⁷. Otro problema adicional consiste en que los autores no siguen los mismos criterios para incluir los diversos tipos de malformaciones congénitas. La presente revisión tiene dos objetivos: primero, analizar la frecuencia de los tumores neonatales asociados a malformaciones congénitas, y segundo, comentar las probables hipótesis etiopatogénicas de la relación entre los tumores neonatales y las malformaciones congénitas.

MATERIALES Y MÉTODO

Estudio retrospectivo de las historias clínicas de los tumores neonatales (primeros 28 días de vida), atendidos en el Hospital Infantil Universitario La Fe de Valencia, desde enero de 1990 hasta diciembre de 1999. Descripción de las variedades histológicas y malformaciones congénitas asociadas. Las malformaciones congénitas se han agrupado siguiendo los criterios de la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-9, códigos 740.0-759.9 (<http://icd9cm.chrisendres.com/2007/>). Se excluyeron las siguientes entidades: hamartomas, hemangiomas cutáneos planos y cavernosos, *nevus*, lipomas, fibromas subcutáneos, linfangiomas y quistes epidérmicos. Las historias clínicas se obtuvieron a través del Servicio de Documentación y Archivo del Hospital Infantil Universitario La Fe, realizando una búsqueda según el diagnóstico del tumor y/o de sus diferentes tipos específicos.

Realizamos una revisión bibliográfica sistemática de los últimos 25 años obtenida de Medline, Cancerlit, Index Citation Science y Embase. El perfil de búsqueda utilizado fue la combinación de "neonatal/congenital-tumors/cancer/neoplasms" y "congenital malformations/

birth defects". Seleccionamos los trabajos más interesantes y, de sus referencias, recuperamos las más relevantes publicadas antes del período de la búsqueda.

RESULTADOS

Se identificaron 72 tumores neonatales, que corresponden al 2,8% de los tumores pediátricos diagnosticados en nuestro hospital durante dicha década. Las variedades histológicas más frecuentes son hemangioma, neuroblastoma, teratoma y tumor de partes blandas (tabla 1).

En 15 casos (20,8%) existía alguna malformación congénita, enfermedad o síndrome asociado (tablas 2 y 3). Las asociaciones entre tumores neonatales y malformaciones congénitas fueron las siguientes: *a)* angioma en 3 pacientes: con dos cardiopatías congénitas y una atresia de coanas (laringomalacia); *b)* neuroblastoma en 2 pacientes: uno con riñón en herradura y anomalías vertebrales, y otro con cardiopatía congénita; *c)* teratoma en 2 pacientes: uno con fisura palatina y anomalías vertebrales, y otro con metatarso varo; *d)* tumor del sistema nervioso central en 1 paciente con hernia de Bochdaleck; *e)* tumor cardíaco en 4 pacientes con esclerosis tuberosa; *f)* leucemia aguda en 1 paciente con síndrome de Down y cardiopatía congénita; *g)* tumor renal en un caso con hidrocefalia triventricular, y *h)* tumor adrenal en un caso con hemihipertrofia. Entre ellas, como puede observarse, las cardiopatías congénitas y la esclerosis tuberosa fueron las más frecuentes.

DISCUSIÓN

La primera descripción de una asociación entre malformación congénita y tumor pediátrico se realizó en un paciente con síndrome de Down y leucemia aguda⁸. Posteriormente, diversos trabajos han descrito la asociación entre diferentes malformaciones congénitas y tumores pediátricos benignos y malignos⁹⁻¹¹, como causas o factores de riesgo relacionados con mayor o menor evidencia científica en su desarrollo (tabla 4).

Entre los diversos estudios poblacionales que encuentran un mayor riesgo tumoral en pacientes con malformaciones congénitas, queremos destacar dos de ellos. El primero, realizado en el Reino Unido en 1993, objetivó que el 10,8% de los niños con tumores presentaban malformaciones congénitas frente al 4,9% del grupo control, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$)². El segundo, realizado en Australia en 1998¹, evidenció que 55 (9,6%) de 570 niños con tumores tenían una malformación congénita asociada, comparada con el 2,5% del grupo control, con una *odds ratio* (OR) de 4,5 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 3,1-6,7). El incremento de riesgo era directamente proporcional al número de malformaciones asociadas y los niños con defectos cromosómicos tenían el riesgo más alto para desarrollar tumores (OR: 16,7; IC 95%: 6,1-45,3), y era el síndrome de Down el que presentaba un riesgo 27 veces

TABLA 1. Variedades histológicas de los tumores neonatales

Angiomas	15
– Lingual	
– Faringeo	
– Subglótico (3)	
– Parotídeo	
– Intraorbitario	
– Hepático (5)	
– Múltiple (3)	
Neuroblastomas	12
Teratomas	9
Tumores de partes blandas	7
– Fibrosarcoma (4)	
– Rabdomiosarcoma	
– Miofibromatosis (2)	
Tumores del sistema nervioso central	6
– Tumor neuroectodérmico primitivo (3)	
– Teratoma	
– Ganglioglioma	
– Astrocitoma	
Tumores cardíacos	6
Leucemias agudas	4
– Mieloide (3)	
– Linfoide	
Tumores renales (nefomas mesoblásticos)	4
Histiocitosis	4
Tumores adrenocorticales	3
Retinoblastoma	1
Hepatoblastoma	1

mayor. Hallazgos similares se encuentran en estudios poblacionales para menores de 12 meses de edad^{3,4}, y un trabajo reciente basado en el seguimiento de 90.400 niños encuentra que el riesgo de desarrollar un tumor durante el primer año de vida es seis veces mayor entre la población con malformación congénita, respecto al normal¹². También evidenció que las anomalías más frecuentes eran las cromosómicas, seguidas de las del sistema nervioso central y genitourinarias. Las asociaciones más prevalentes fueron la leucemia aguda y anomalías cromosómicas (síndrome de Down, principalmente), tumores hepáticos y anomalías digestivas y malformaciones musculoesqueléticas con linfomas, tumores óseos y de células germinales.

En el período neonatal no existen datos concretos y la asociación entre ambas patologías se obtiene de registros de diferentes instituciones médicas, incluyendo tumoraciones de histología benigna y maligna, dado que su comportamiento biológico es diferente al del resto de la época pediátrica. Moore et al⁵, documentó en 2003 que el 15% de los tumores neonatales se asocian a malformaciones congénitas, mientras que Agha et al⁶ en 2006, encuentran que entre 38 tumores neonatales, 12 pacientes (31,6%) tenían malformaciones congénitas. En nuestro estudio, el 20,8% (15 pacientes) de los tumores neonatales

TABLA 2. Anomalías congénitas y variedad de tumor neonatal, según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9 códigos 740.0-759.9)

Anomalía	Código CIE-9	Nº de casos	Tipo de tumor
Anencefalia y anomalías similares	740.0-740.02	0	–
Espina bífida	741.0-741.9	0	–
Otras anomalías del sistema nervioso	742.0-742.9	1	Tumor renal (742.3: hidrocefalia congénita)
Anomalías oculares	743.0-743.9	0	–
Anomalías de oído, cara y cuello	744.0-744.9	0	–
Anomalías cardíacas	745.0-745.9	4	Hemangiomas (2), neuroblastoma, leucemia
Otras anomalías cardíacas	746.0-746.9	0	–
Otras anomalías del sistema circulatorio	747.0-747.9	0	–
Anomalías del aparato respiratorio	748.0-748.9	2	Hemangioma (748.3: laringomalacia; 748.0: estenosis de coana)
Hendidura del paladar o el labio	749.0-749.9	1	Teratoma
Otras anomalías del tracto digestivo superior	750.0-750.9	0	–
Otras anomalías del aparato digestivo	751.0-751.9	0	–
Anomalías de los órganos genitales	752.0-752.9	0	–
Anomalías del sistema urinario	753.0-753.9	1	Neuroblastoma (753.3: riñón en herradura)
Particulares deformidades musculoesqueléticas	754.0-754.9	1	Teratoma (754.53: metatarso varo)
Otras anomalías de miembros	755.0-755.9	0	–
Otras deformidades musculoesqueléticas	756.0-756.9	3	Neuroblastoma y teratoma (756.1: anomalías vertebrales), tumor del sistema nervioso central (756.6: hernia Bochdaleck)
Anomalías del tegumento	757.0-757.9	0	–
Anomalías cromosómicas	758.0-758.9	1	Leucemia (758.0: síndrome de Down)
Otras anomalías no específicas	759.0-759.9	5	Tumor cardíaco (4) (759.5: esclerosis tuberosa) y tumor adrenocortical (759.89: hemihipertrofia)
Total de anomalías			19 (4 casos con > 1 anomalía)
Total de casos			15

Disponible en: <http://icd9cm.chrisendres.com/2007/>

presentaban malformaciones congénitas, enfermedades o síndromes asociados, y las más frecuentes eran las cardiopatías congénitas y la esclerosis tuberosa. Nuestros resultados están basados en una exhaustiva selección de pacientes, basada en: *a)* el período neonatal estricto; *b)* la variedad histológica tumoral, y *c)* el tipo de malformación. Muchos trabajos, para aumentar casuísticas prolongan la inclusión de tumores hasta los 3, 6 o 12 meses de edad y algunos de ellos no registran las malformaciones congénitas menores (metatarso varo, atresia de coanas, etc.) registradas en nuestra revisión. Recomendamos a los futuros autores la importancia de seguir los criterios de las malformaciones congénitas según la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-9, códigos 740.0-759.9 (<http://icd9cm.chrisendres.com/2007/>). Por todo lo expuesto y aunque nuestra serie de tumores neonatales constituye una de las más amplias del mundo^{7,13-15}, no nos permite comparar con los tipos de malformaciones congénitas encontradas en estudios poblacionales no exclusivos del período neonatal. En referencia a la bibliografía (tabla 4), en nuestra serie existen tres asociaciones descritas con mayor frecuencia: *a)* asociación entre leucemia aguda y síndrome de Down; *b)* esclerosis tuberosa y tumores cardíacos,

y *c)* tumores adrenocorticales e hemihipertrofia corporal. Las restantes asociaciones encontradas en nuestros neonatos también han sido descritas en casos únicos o pequeños grupos tumorales.

La importancia de incluir sólo los tumores neonatales radica en la exclusión de los hipotéticos factores de riesgo posnatales en su etiopatogenia. Las hipótesis que pueden explicar la asociación entre los tumores neonatales y las malformaciones congénitas están centradas en los conceptos de la tumorogénesis preconcepcional¹⁶⁻¹⁸ y transplacentaria¹⁸⁻²², y son las siguientes:

1. Mutación espontánea o adquirida, por la acción de un carcinógeno sobre una *célula germinal*. Afecta a uno o varios genes cuya integridad es necesaria para la correcta morfogénesis y para el normal crecimiento y desarrollo celular^{17,23,24}. Son los cánceres familiares o hereditarios con herencia autosómica dominante o recesiva con malformaciones congénitas asociadas, como la esclerosis tuberosa, la neurofibromatosis y el retinoblastoma familiar, todos ellos con un mayor riesgo para el desarrollo de tumores, no sólo en el período neonatal, sino también en la edad pediátrica o adulta.

TABLA 3. Anomalías congénitas agrupadas por variedades histológicas

Tumor (nº de casos)	Patologías subyacentes/concomitantes
Angiomas (3)	Cardiopatía congénita + estenosis coana Cardiopatía congénita Laringomalacia
Neuroblastomas (2)	Riñón en herradura + anomalías vertebrales Cardiopatía congénita
Teratomas (2)	Fisura palatina + anomalías vertebrales Metatarso varo
Tumores del SNC (1)	Hernia de Bochdaleck
Tumores cardíacos (4)	Esclerosis tuberosa (4)
Leucemias agudas (1)	Síndrome de Down + cardiopatía congénita
Tumores renales (1)	Hidrocefalia triventricular
Tumores adrenocorticales (1)	Hemihipertrofia corporal

SNC: sistema nervioso central.

2. Mutación espontánea o adquirida, por la acción de un carcinógeno físico, químico o biológico sobre una *célula somática*. Pueden diferenciarse tres variedades dependiendo del período fetal o ventana de exposición^{25,26}:

– Blastogénesis (semanas 0-2 de vida fetal): existe una resistencia innata antitumoral y una baja susceptibilidad de anomalías morfológicas. Si los agentes tumorogénicos superan estas barreras, dan lugar a los síndromes cromosómicos entre los que destacan la trisomía 21 y las disgenesias gonadales. Estos síndromes presentan un riesgo elevado para el desarrollo de tumores, no sólo en el período neonatal, sino también en la edad pediátrica o adulta. Tal es el caso del desarrollo de una leucemia aguda en un paciente con síndrome de Down.

– Organogénesis (semanas 3-8 de vida fetal): estudios en animales de experimentación y en autopsias fetales humanas sugieren que determinados factores potencialmente tóxicos, mutagénicos y cancerígenos transplacentarios producirán malformaciones entre las semanas 2 y 8, y tumores entre la sexta y la cuadragésima semana de gestación. Así se explican los casos coexistentes de malformaciones congénitas y tumores, en los que la actuación de un mismo agente entre la sexta a la octava semana de vida fetal desencadena el desarrollo asociado de una malformación y un tumor^{16,20}. Ejemplos de ello serían los restantes tipos de malformaciones congénitas asociadas a diferentes tumores.

– Histogénesis (semanas 8-40 de vida fetal): período de tumorogénesis en el que el desarrollo del tumor puede dar lugar, por compresión o infiltración, una malformación congénita³. Ejemplo de ello sería la hidrocefalia ocasionada por un tumor cerebral.

Según los mecanismos etiopatogénicos comentados en nuestra serie, los 4 pacientes que presentaban una tumo-

TABLA 4. Asociaciones entre malformaciones congénitas y tumores recogidos en el United States SEER Program 1975-1995⁹ y otros estudios^{10,11}

Tumor	Factor de riesgo
Factores de riesgo conocidos	
Leucemia linfoblástica aguda	Síndromes genéticos (síndrome de Down, neurofibromatosis, síndrome de Shwachman, síndrome de Bloom, ataxia telangiectasia, síndrome de Klinefelter), pero en particular con el síndrome de Down con un riesgo 20 veces superior a la población normal
Leucemia mieloide aguda	Síndromes genéticos (síndrome de Down, neurofibromatosis, síndrome de Shwachman, síndrome de Bloom, monosomía 7 familiar, neutropenia de Kostmann, anemia de Fanconi), pero en particular con el síndrome de Down con un riesgo 500 veces superior a la población normal
Tumores del sistema nervioso central	Síndromes genéticos entre los que destacan la neurofibromatosis con un riesgo 50 veces superior y la esclerosis tuberosa con un riesgo 70 veces superior a la población normal
Tumores renales (Wilms)	Anomalías y síndromes genéticos entre los que destacan aniridia, anomalías genitourinarias, síndrome de WAGR, síndrome de Beckwith-Wiedemann, síndrome de Perlman, síndrome de Denys-Drash y síndrome de Simpson-Golabi-Behmel
Hepatoblastoma	Hemihipertrofia y el síndrome de Beckwith-Wiedemann
Tumores de partes blandas	En algunas series el 32% de rabdomiosarcomas presentan al menos una anomalía congénita. También se ha asociado con síndrome de Li-Fraumeni y la neurofibromatosis
Tumores cardíacos	Esclerosis tuberosa
Tumores adrenocorticales	Hemihipertrofia y síndrome de Beckwith-Wiedemann
Retinoblastoma	Historia familiar de retinoblastoma y síndrome 13q deleción
Factores de riesgo con evidencia inconsistente o limitada	
Neuroblastoma	Anomalías cardiovasculares
Teratomas	Anomalías cromosómicas

ración cardíaca y esclerosis tuberosa y el tumor adrenocortical asociado a un síndrome de hipercrecimiento (hemihipertrofia corporal), serían causados por una mutación originada por un factor o agente tumorogénico en una célula germinal. Asimismo, uno de los pacientes de nuestra serie, hijo de una madre afectada de la misma patología, presentaba un retinoblastoma y, aunque no tenía una malformación congénita asociada, se trataría de un cáncer familiar perteneciente a este grupo etiopatogénico. Los restantes casos se producirían por una mutación en

TABLA 5. Clasificación de malformaciones congénitas y tumores en función de los factores etiopatogénicos

Mutación	Malformación	Tumor
Sobre célula germinal	Esclerosis tuberosa (4 casos)	Tumoración cardíaca
	Hipercrecimiento (hemihipertrofia corporal)	Tumor adrenocortical
Sobre célula somática en período fetal de: Blastogénesis Organogénesis	Trisomía 21	Leucemia aguda
	Cardiopatía congénita + estenosis coana	Angiomas (3)
	Cardiopatía congénita	
	Laringomalacia	
	Riñón en herradura + anomalías vertebrales	Teratoma (2)
	Cardiopatía congénita	
	Fisura palatina + anomalías vertebrales	Neuroblastomas (2)
	Metatarso varo	
	Hernia de Bochdaleck	Tumores del sistema nervioso central (1)
	Hidrocefalia triventricular	Tumores renales (1)
Histogénesis	–	–

una célula somática en el período fetal de blastogénesis (el paciente con síndrome de Down y leucemia aguda) u organogénesis (los restantes casos), sin encontrarse, a nuestro juicio, ningún caso en la fase de la histogénesis (tabla 5).

Aunque el diseño metodológico de nuestra revisión permite generar hipótesis, no sirve para evaluarlas, y la presencia de esta asociación entre malformaciones congénitas y tumores neonatales una probable coincidencia. No obstante, los tumores neonatales nos brindan la oportunidad de estudiar los factores de riesgo ambientales preconceptionales y gestacionales, que conjuntamente con los constitucionales, han contribuido a su génesis y desarrollo. Así, eliminamos la influencia de los factores de riesgo posnatales, que se suman a los anteriores en los restantes tumores diagnosticados en épocas posteriores de la vida. Además, estudiar su asociación con las malformaciones congénitas nos orienta hacia los factores de riesgo ambientales que han intervenido durante la ventana fetal de exposición entre las semanas 6 y 8 de vida fetal. Por todo ello, consideramos conveniente unificar criterios de inclusión, tanto para los tumores neonatales como para las malformaciones congénitas y estas últimas desglosarlas en los grupos etiopatogénicos descritos anteriormente.

Al mismo tiempo, la obtención de una detallada y exhaustiva historia medioambiental, en la que se consignen y detallan la ausencia o presencia de los factores de riesgo constitucionales y ambientales, potencialmente cancerígenos, es fundamental para avanzar en el conocimiento de su prevalencia real y de su prevención.

BIBLIOGRAFÍA

- Altmann AE, Halliday JL, Giles GG. Associations between congenital malformations and childhood cancer. A register-based case-control study. *Br J Cancer*. 1998;78:1244-9.
- Mann JR, Dodd HE, Draper GJ, Waterhouse JA, Birch JM, Cartwright RA, et al. Congenital abnormalities in children with cancer and their relatives: Results from a case-control study (IRESCC). *Br J Cancer*. 1993;68:357-63.
- Mili F, Khoury MJ, Flanders WD, Greenberg RS. Risk of childhood cancer for infants with birth defects. I. A record-linkage study, Atlanta, Georgia, 1968-1988. *Am J Epidemiol*. 1993;137:629-38.
- Mili F, Lynch CF, Khoury MJ, Flanders WD, Edmonds LD. Risk of childhood cancer for infants with birth defects. II. A record-linkage study, Iowa, 1983-1989. *Am J Epidemiol*. 1993;137:639-44.
- Moore SW, Satgé D, Sascó AJ, Zimmermann A, Plaschkes J. The epidemiology of neonatal tumours. Report of an international working group. *Pediatr Surg Int*. 2003;19:509-19.
- Agha MM, Williams JI, Marrett L, To T, Zipursky A, Dodds L. Congenital abnormalities and childhood cancer. *Cancer*. 2006;106:1418-9; author reply 1419.
- Parkes SE, Muir KR, Southern L, Cameron AH, Path FRC, Darbyshire PJ, et al. Neonatal tumours: A thirty-year population-based study. *Med Pediatr Oncol*. 1994;22:309-17.
- Brewster HF, Cannon HE. Acute lymphatic leukemia: Report of case in eleventh month mongolian idiot. *New Orleans Med Surg J*. 1930;82:872-3.
- Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, et al, editors. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. National Cancer Institute SEER Program. Bethesda MD: NIH Publ N° 99-4649; 1999.
- Isaacs H Jr. Tumors of the fetus and newborn. En: Livolsi VA, editor. *Majors problems in pathology series*. Vol. 35. Philadelphia: WB Saunders Company; 1997.
- Isaacs H Jr. Tumors of the fetus and infant. An atlas. 1st ed. New York: Springer Verlag; 2002.
- Agha MM, Williams JI, Marrett L, To T, Zipursky A, Dodds L. Congenital abnormalities and childhood cancer. *Cancer*. 2005;103:1939-48.
- Campbell AN, Chan HSL, O'Brien A, Smith CR, Becker LE. Malignant tumours in the neonate. *Arch Dis Child*. 1987;62:19-23.
- Isaacs H Jr. Perinatal (congenital and neonatal) neoplasms: A report of 110 cases. *Pediatr Pathol*. 1985;3:165-216.
- Rao S, Azmy A, Carachi R. Neonatal tumours: A single centre experience. *Pediatr Surg Int*. 2002;18:306-9.

16. Bolande RP. Prenatal carcinogenesis. An appraisal. *Cancer*. 1994;74:1674-9.
17. Preston-Martin S. Epidemiological studies of perinatal carcinogenesis. En: Napalkov NP, Rice JM, Tomatis L, Yamasaki H, editors. Perinatal and multigeneration carcinogenesis. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC Sci Publ n° 96); 1989. p. 289-314.
18. Ross JA, Swensen AR. Prenatal epidemiology of pediatric tumors. *Curr Oncol Reports*. 2000;2:234-41.
19. Tomatis L. Prenatal carcinogenesis. En: Kakunag T, Sugimura T, Tomatis L, Yamasaki H, editors. Cell differentiation, genes and cancer. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC Sci Publ n° 92); 1988. p. 121-32.
20. Napalkov NP. Prenatal and childhood exposure to carcinogenic factors. *Cancer Detect Prev*. 1986;9:1-7.
21. Anderson LM, Jones AB, Rice JM. Perinatal carcinogenesis: Current directions. *Br J Cancer*. 1991;63:1025-8.
22. Alexandrov V, Aiello C, Rossi L. Modifying factors in prenatal carcinogenesis. *In Vivo*. 1990;4:327-36.
23. Melean G, Sestini R, Ammannati F, Papi L. Genetic insights into familial tumors of the nervous system. *Am J Med Genet*. 2004; 129:74-84.
24. Plon SE, Nathanson K. Inherited susceptibility for pediatric cancer. *Cancer J*. 2005;11:255-67.
25. The Danish Environmental Agency. Children and the unborn child. Environmental Project n° 589, 2001.
26. US Environmental Protection Agency: EPA. Critical periods in development. OCHP Paper Series on children's Health and the Environment. Paper 2003-2.