

Gamapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI) en mestizos mexicanos. Experiencia de una sola institución

Guillermo J. Ruiz-Delgado,* J. David Gómez Rangel**

Recepción versión modificada: 22 de agosto de 2003

aceptación: 4 de febrero de 2004

Resumen

La gamapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI) se define como la presencia de una proteína sérica monoclonal a una concentración de 3 g por decilitro o menor; sin proteína monoclonal en la orina o solamente cantidades moderadas de cadenas ligeras monoclonales, sin lesiones líticas óseas, anemia, hipercalcemia, ni insuficiencia renal relacionada a la proteína monoclonal y con una proporción de células plasmáticas en la médula ósea de 10% o menor. En poblaciones caucásicas, la GMSI afecta a 3% de la población mayor a 70 años, en tanto que en mestizos mexicanos esta proporción es considerablemente menor (0.7%); por otro lado, de todas las para-proteinemias monoclonales en México, la GMSI representa sólo 2.4%. En un total de 9081 pacientes estudiados en el Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla en un período de 20 años, se identificaron 11 pacientes con GMSI. La mediana de edad es de 70 años, con márgenes de 43 a 83. Los pacientes han sido vigilados por periodos que oscilan entre 6 y 3270 días (mediana 308). Dos pacientes desarrollaron mieloma múltiple 308 y 1687 días después de haberse identificado la GMSI. La mediana de supervivencia (SV) del grupo no se ha alcanzado y la SV a 3270 días es de 91%. Después de discutir causas potenciales de error como son la falta de reporte y varios sesgos, parece que la GMSI, al igual que otros padecimientos inmunoproliferativos malignos, es probablemente menos frecuente en mestizos mexicanos que en individuos de origen caucásico. Es posible que hacer estudios rutinarios para identificar esta condición permita diagnosticar más casos.

Palabras clave: México, mestizos, gamapatía, monoclonal, significado, indeterminado, mieloma.

Summary

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is defined as presence of serum monoclonal protein at a concentration of 3 g per deciliter or less, no monoclonal protein or only moderate amounts of monoclonal light chains in urine, absence of lytic bone lesions, anemia, hypercalcemia, and renal insufficiency related with monoclonal protein, and with a proportion of plasma cells in bone marrow of 10% or less. In Caucasian population, MGUS affects about 3% of individuals > 70 years of age, whereas in Mexican mestizos this figure is substantially lower (0.7%); on the other hand, MGUS represents in Mexico only 2.4% of all monoclonal gammopathies. In a total of 9081 individuals studied prospectively at the Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla throughout a 20-year period, 11 patients with MGUS were identified. Median age was 70 years (range 43-83 years). Patients have been followed in periods ranging from 6 to 3270 days (median, 308 days). Two patients evolved into overt multiple myeloma at 308 and 1687 days after diagnosis of MGUS. Overall median survival (SV) of the group has not been reached, whereas 3270 days overall SV is 91%. After discussing underreporting, biasing, and other confounding factors, it would seem that MGUS, like other monoclonal gammopathies, is less frequent in Mexican mestizos than in Caucasians. Routine screening studies to identify the condition should result in increased numbers of patients.

Key words: Mexico, mestizos, monoclonal, gammopathy, undetermined, significance, mieloma.

*Departamento de Inmunología y Reumatología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición "Dr. Salvador Zubirán".

**Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Guillermo J. Ruiz-Delgado. Departamento de Medicina Interna, Hospital Médica Sur. Puente de Piedra 150. 14000 Tlalpan. México, D.F. email: ruizdelgado gj@hotmail.com.mx

Introducción

Las gamapatías monoclonales incluyen todas las enfermedades que se originan como resultado de la proliferación descontrolada de los linfocitos B y que se caracterizan por la producción de moléculas o fragmentos de inmunoglobulinas absolutamente idénticos entre sí y que se identifican en suero u orina en forma de una banda proteica llamada componente monoclonal.¹ Las gamapatías monoclonales incluyen al mieloma múltiple, la macroglobulinemia de Waldenström, las enfermedades de cadenas pesadas, las gamapatías monoclonales de significado indeterminado (GMSI), la amiloidosis primaria y las crioglobulinemias.¹ El término GMSI se refiere a una condición inmunoproliferativa caracterizada por la presencia de una proteína monoclonal en individuos quienes, por otra parte, no presentan criterios de mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström ni de otros síndromes linfoproliferativos.² Las principales características de la GMSI son: Presencia de una proteína sérica monoclonal de 3 g/dL o menor, ausencia de proteína monoclonal o cantidades moderadas de cadenas ligeras monoclonales en la orina (menores de 1 g/24 horas), ausencia de lesiones osteolíticas, de anemia, hipercalcemia e insuficiencia renal relacionada a la proteína monoclonal y una proporción de células plasmáticas en la médula ósea de 10% o menos.³⁻¹⁰ Su prevalencia es considerable y tiene una clara relación con la edad, porque se observa en 0.2% de pacientes entre 25 y 49 años de edad, en 2% de pacientes entre 50 y 79 años y en 10% entre 80 y 90 años de edad.¹¹ En la República Mexicana hay poca información sobre la prevalencia de las gamapatías monoclonales, pero algunas estadísticas indican que la GMSI es aparentemente

menos frecuente que en poblaciones caucásicas,¹ lo que podría tener relación con la proporción disminuida de todas las gamapatías monoclonales en nuestro país en comparación con poblaciones caucásicas.^{1,12-14} Se informan aquí las características de 11 pacientes con GMSI identificados en un período de 20 años en el Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla.

Material y métodos

De manera retrospectiva se analizaron los expedientes clínicos de los pacientes atendidos en el Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla entre abril de 1983 y marzo de 2002. Se seleccionaron aquellos en los que se estableció el diagnóstico de GMSI de acuerdo a los criterios de Kyle,^{2,8} previamente señalados, que considera la exclusión de un padecimiento que pudiese causar una gamapatía monoclonal; en todos los pacientes se hicieron aspirados de médula ósea.

Resultados

En un total de 9081 pacientes estudiados en el Centro de Hematología y Medicina Interna en un período de 20 años, se identificaron 11 pacientes con GMSI, de acuerdo a los criterios de Kyle.^{2,8} En ese mismo lapso, se identificaron 70 pacientes con mieloma múltiple y 13 con macroglobulinemia de Waldenström. El cuadro I muestra los datos sobresalientes de cada paciente. La mediana de edad es de 70 años, con límites de 43 a 83; se identificaron cinco hombres. La paraproteinemia monoclonal fue de tipo IgG

Cuadro I. Algunas características de los 11 pacientes con gamapatía monoclonal de significado indeterminado identificados

No	Sexo	Edad	Inmunoglobulina	Componente		Tiempo	Neoplasia	Padecimientos concurrentes
				M(1)	M(2)			
1	M	43	IgG Lambda	0.4	0.3	7	No	No
2	M	51	IgG Kapa	1.8	1.9	400	No	Gilbert
3	F	53	IgG Kapa	1.3	3.3	3270	Mieloma múltiple	Ca de mama
4	M	53	IgG Kapa	0.37	0.47	881	No	No
5	F	56	IgG Kapa	0.5	0.6	1800	No	No
6	F	70	IgG Kapa	0.8	0.8	6	No	No
7	M	70	IgGLambda	1.3	0	170	No	Eritrocitosis
8	M	72	IgG Lamboa	0.6	0.6	7	No	No
9	F	75	IgA Kapa	0.9	0.7	30	No	No
10	F	75	IgG Lambda	2.2	6.5	308	Mieloma múltiple	No
11	F	83	IgG Kapa	1.7	1.1	402	No	No

Componente M = magnitud de la paraproteinemia en gr/dL. 1 = al diagnóstico, 2 = al final de la vigilancia. Tiempo = días de seguimiento.

en 10 casos e IgA de uno; no se identificaron individuos con paraproteinemias IgM. En tres pacientes se identificaron otras patologías no relacionadas con la GMSI: cáncer de mama, enfermedad de Gilbert y eritrocitosis secundaria a hipoxemia crónica. La paciente con cáncer de mama lo desarrolló dos años después de haberse identificado la GMSI. Los pacientes han sido vigilados por períodos que oscilan entre 1 y 3270 días (mediana 308). Dos pacientes (números 3 y 10) desarrollaron mieloma múltiple 308 y 1687 días después de haberse identificado la GMSI. Una paciente (número 3), quien también tenía cáncer de mama, recibió tratamiento con quimioterapia y dos trasplantes autólogos consecutivos de médula ósea; falleció como resultado de actividad descontrolada del mieloma 3270 días meses después del diagnóstico de GMSI y 1583 días después del diagnóstico de mieloma múltiple; sólo ha habido una defunción. La figura 1 muestra la supervivencia (SV) global de

los pacientes con GMSI. Es claro que la mediana de SV no se ha alcanzado y la SV a 3270 días es de 91 %.

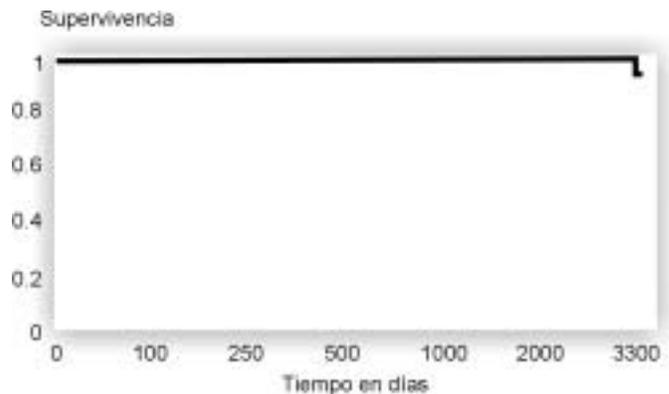


Figura 1. Curva de supervivencia global de los 11 pacientes con gamapatía monoclonal de significado indeterminado.

Cuadro II. Clasificación inmunológica de 502 gamapatías monoclonales estudiadas en laboratorios clínicos de Puebla en un lapso de 25 años

Padecimiento	Clase	Tipo	Número	Total	%	
IgG	κ	152				
		λ	72			
		κ+Bence-Jones λ	7			
		λ+Bence-Jones κ	3			
		Biclonal	2			
Mieloma múltiple	IgA	G3 λ+GI κ	1	237	47.2	
		κ	65			
		λ	48			
		κ+Bence-Jones λ	3			
		λ+Bence-Jones κ	2			
	Igm	Bielonal		2	120	23.9
			κ	1	1	0.2
			λ	5		
	IgD	λ+Bence-Jones κ		1	6	1.2
			κ	47		
Bence Jones	λ		25	72	14.3	
		κ	3	3	0.6	
Macroglobulinemia (Waldenström)		κ	28			
		λ	10	38	7.5	
Enfermedades de cadena pesada		γ	3			
		α	3			
		μ	4	10	1.9	
Amiloidosis primaria		IgG-κ	1			
		IgG-λ	1			
		IgD-λ	1	3	0.6	
GMSI		IgG	5			
		IgA	3			
		IgM	4	12	2.4	
Total			502	502	99.8	

κ = Kappa; λ=Lambda; γ=Gama; α=Alfa; μ=Mu.

GMSI: Gamapatía monoclonal de significado indeterminado. Tomado de la referencia 1.

Discusión

De acuerdo a los datos que hemos presentado, parece que la GMSI es menos frecuente en nuestro país que en países caucásicos, aun cuando estamos conscientes de que la población estudiada pudiera no ser absolutamente representativa de la población mexicana. Consideramos que es indudable que en México hay subregistro de esta condición, dado que la GMSI es casi siempre asintomática y por ello puede pasar inadvertida. Existe muy poca información en México sobre la prevalencia y las características de este padecimiento: en la ciudad de Puebla en un grupo de 272 personas mayores de 70 años internadas en tres asilos de ancianos, se encontraron dos individuos con GMSI, lo que equivale 0.7%, 15 cifra que contrasta con la informada en poblaciones caucásicas, en las que en 3% de los sujetos mayores de 70 años se identifica una GMSI.²⁻⁸ Esta información, sumada a la de publicaciones previas sobre la prevalencia de las gamapatías monoclonales en mestizos mexicanos, apoya la idea de que en efecto son menos frecuentes en nuestro país.¹²⁻¹⁵ Por otra parte, debe señalarse que la mayoría de las GMSI se identifican al hacer estudios de laboratorio y/o gabinete en sujetos asintomáticos como parte de las revisiones integrales del estado de salud;²⁻⁸ por ello, dado que la cultura de hacer estas revisiones en nuestro país no está muy difundida, es posible que existan más casos y que no se identifiquen ni se informen. Cuando la situación se analiza a la inversa, es decir, cuando se analizan todos los casos de gamapatías monoclonales y entre ellas se identifican los diversos tipos, la GMSI en la República Mexicana es de las menos frecuentes y representa sólo 2.4% de todas las paraproteinemias.¹ El cuadro II se refiere a la clasificación inmunológica de 502 gamapatías monoclonales hecha en los Laboratorios Clínicos de Puebla, México, en un lapso de 25 años, con muestras enviadas de diversas partes del país.¹ Esta cifra también contrasta con la informada en poblaciones caucásicas, en las que la GMSI representa dos terceras partes de todas las gamapatías monoclonales,⁸ y apoya la idea de que las gamapatías monoclonales parecen ser menos frecuentes en mestizos mexicanos que en poblaciones caucásicas.¹²⁻¹⁵

Desde el punto de vista de la etiología, se ha señalado que es probable que existan, al igual que para el mieloma múltiple, varios factores entre los que se han señalado la exposición a radiaciones ionizantes, la estimulación crónica antigénica por *H. pylori*,¹⁶⁻¹⁷ el virus del papiloma humano,¹⁸ el del herpes tipo 8,¹⁹ etcétera. Es reciente el concepto de que la anglogénesis de la médula ósea se encuentra incrementada en GMSI y que progresa en relación directa con el desarrollo de otros padecimientos inmunoproliferativos malignos.²⁰ Algunos estudios han demostrado que los pacientes con GMSI tienen altera-

ciones cromosómicas características: mediante el uso de la técnica de hibridación in situ fluorescente (FISH) se ha encontrado con frecuencia la translocación 14q32²¹ pero el pronóstico de esta alteración cromosómica aún no se ha definido; otros estudios han mostrado alteraciones cromosómicas numéricas en los cromosomas 6, 9, 13 y 17.²²

Desde el punto de vista de su evolución, se sabe que, aunque los pacientes con GMSI se encuentran asintomáticos en el momento del diagnóstico, cerca de 25% de los casos progresa a alguna enfermedad inmunoproliferativa maligna franca como mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma o amiloidosis. Característicamente el riesgo de desarrollar una neoplasia a partir de la GMSI se mantiene constante con el tiempo a razón de 1% por año.²³ En el grupo de pacientes que se informa, 2 de 11 (18%) desarrollaron mieloma múltiple 308 y 1687 días después del diagnóstico de GMSI. Es obvio que esta cifra no es representativa de la progresión de GMSI a un padecimiento inmunoproliferativo maligno franco en nuestra población, por las razones de subregistro y de sesgo que se han comentado con anterioridad. Es muy difícil saber qué pacientes con GMSI son los que finalmente desarrollarán mieloma o algún padecimiento relacionado. La presencia de niveles bajos de las inmunoglobulinas normales, que ocurre en muchos pacientes con GMSI, no está asociada con riesgo alto de infección ni predice un mayor riesgo de desarrollo neoplásico franco;²³ los niveles séricos de IL-6 y de factor de necrosis tumoral alfa, incrementados en algunos pacientes tampoco parecen tener relación con el pronóstico.²⁴ La neuropatía periférica no es infrecuente:²⁵ cerca de 10% de los pacientes con GMSI la presentan y puede estar asociada con un anticuerpo monoclonal con reactividad a la glicoproteína asociada a la mielina (GAM); no se encontró en el grupo de pacientes que informamos. Algunos pacientes con GMSI pueden desarrollar formas adquiridas de enfermedad de von Willebrand probablemente como resultado de la interacción de la paraproteinemia con el factor VIII.²⁶ En la actualidad, la única forma de saber si la gamapatía monoclonal es realmente benigna o constituye la primera manifestación de un mieloma múltiple o de otro padecimiento inmunoproliferativo maligno es la vigilancia periódica de los pacientes con determinaciones del componente M mediante electroforesis de proteínas cada tres meses durante el primer año, cada seis meses durante los siguientes dos años, y después anualmente.⁸ Los aspectos de mayor interés de la GMSI consisten en el diagnóstico diferencial con el mieloma múltiple, así como en intentar determinar si la GMSI permanecerá estable o si progresará a un mieloma múltiple sintomático u otra neoplasia inmunoproliferativa maligna. En este sentido, en la serie de 241 pacientes con GMSI seguidos entre 24 y 38 años en la

Clínica Mayo de Rochester, Minnessotta,⁸ la probabilidad actuarial de aparición de mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström o de amiloidosis primaria fue de 16, 33 y 40% a los 10, 20 y 25 años de seguimiento, respectivamente. En la mayoría de los casos el componente M había permanecido estable durante más de cinco años y el mieloma múltiple se presentó de forma brusca después de un largo período de observación, sin que existieran parámetros clínicos o analíticos que permitieran predecir en qué pacientes la GMSI permanecería estable y en cuáles evolucionaría a mieloma; esto ocurrió en los dos casos de nuestra serie que progresaron a mieloma múltiple. En la serie de 128 pacientes de la Escuela de Hematología Farreras-Valentí en Barcelona, España²⁷ la probabilidad actuarial de transformación maligna a los cinco y 10 años de seguimiento fue de 8 y 19%, respectivamente.

En relación al tratamiento, es claro que los pacientes con GMSI no deben ser tratados con agentes citotóxicos.⁸ Ninguno de los pacientes que informamos recibió tratamiento alguno antes de la progresión a mieloma franco. Hay algunos datos que sugieren que el empleo de talidomida por vía oral puede disminuir el riesgo de progresión a un padecimiento maligno.²⁸ El tratamiento con plasmáfesis, glucocorticoides y gammaglobulina intravenosa puede ser efectivo en algunos casos de neuropatía asociada a GMSI. Solamente en los pacientes con aumentos considerables en la proteína M se deben obtener estudios diagnósticos adicionales como un aspirado y/o biopsia de médula ósea o serie ósea radiológica en búsqueda de lesiones osteolíticas. Es posible que hacer estudios rutinarios para identificar esta condición permita diagnosticar más casos.²⁹⁻³⁰

De acuerdo a los datos presentados y a pesar de los sesgos de la información ya comentados, parece que la GMSI, al igual que el mieloma múltiple y la macroglobulinemia de Waldenström,⁹⁻¹² son menos frecuentes en mestizos mexicanos que en sujetos de origen caucásico.

Referencias

- Ruiz-Reyes G, Ruiz-Argüelles A. Padecimientos inmunoproliferativos malignos. En Ruiz-Argüelles GJ (editor) Fundamentos de Hematología. 32 ed. México: Editorial Médica Panamericana;2003. pp. 323-341.
- Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. Eur J Haematol 1989;(Suppl 1)51:70-75.
- Hallen J. Frequency of "abnormal" serum globulins (M-components) in the aged. Acta Med Scand 1963;173:737-744.
- Hallen J. Discrete gammaglobulin (M-) components in serum: clinical study of 150 subjects without myelomatosis. Acta Med Scand 1966(Suppl 1);462:1-127.
- Axelsson U, Bachmann R, Hallen J. Frequency of pathological proteins (M-components) in 6995 sera from an adult population. Acta Med Scand 1966;179:235-247.
- Kyle RA, Finkestein S, Elveback LR, Kurland LT. Incidence of monoclonal proteins in a Minnesota community with a cluster of multiple myeloma. Blood 1972;40:719-724.
- Saleun JP, Vicariot M, Deroff P, Morin JF. Monoclonal gammopathies in the adult population of Finisterre, France. J Clin Pathol 1982;35:63-68.
- Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: natural history in 241 cases. Am J Med 1978;64:814-826.
- Kyle RA. Diagnosis of multiple myeloma. Sem Oncol 2002(suppl 17):2-4.
- Chaibi P, Merlin L, Thomas C, Plette F. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Ann Med Inteme 2002;153:459-466.
- Berenson J, Casciato DA. Plasma cell disorders. En: Casciato DA, Lowitz BB editores. Manual of clinical oncology. 4a. ed. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams and Wilkins;2000. pp. 443-460.
- Ruiz-Argüelles GJ, Cantú-Rodríguez OG, Mercado-Díaz L, Apreza-Molina G, Gómez-Almaguer D, Cortés-Franco J, Góngora-Biachi RA, Pizzuto J, Rodríguez-Carrillo J, Romero-García F, Torre-López E, Vázquez-Villegas V. Some chronic lymphoproliferative malignancies in México are less frequent than in Caucasian populations. Blood 1996;88(Suppl 1):217b.
- Ruiz-Reyes G, Pérez-Romano B, Ruiz-Argüelles A. Immunologic classification of 323 monoclonal gammopathies in México. Rev Invest Clin Mex 1994;46(Supl 1):320.
- Ruiz-Argüelles GJ, Ramírez-Cisneros FJ, Flores-Martínez J, CernudaGraham MC. Waldenström's macroglobulinemia is infrequent in Mexican mestizos: Experience of a hematological diseases referral center. Rev Invest Clin Mex 2000;52:497-499.
- Ruiz-Reyes G, Landero-de-Ruiz N, Armenta-Oivera T, Sánchez-Fernández M, Pérez-de-Sánchez CL, Gamboa-Ojeda J. Gamapatas monoclonales I. Distribución de clases y tipos de cadenas pesadas y ligeras en 182 casos. Rev Invest Clin Mex 1978;30:359-365.
- Mailk AA, Ganti AK, Potti A, Levift R, Hanley JF. Role of *Helicobacter pylori* infection in the incidence and clinical course of monoclonal gammopathy of undetermined significance. Am J Gastroenterol 2002;97:1371-1374.
- Tursi A, Modeo ME. Monoclonal gammopathy of undetermined significance predisposing to *Helicobacter pylori*-related gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. J Clin Gastroenterol 2002;34:147-149.
- Payne DA, Chan TS, Ostermeyer T, Schoaib B, Patten BM, Tying SK. Human papillomavirus is associated with monoclonal gammopathies of unknown significance. J Blomed Sci 1996;3:319-322.
- Beksc M, Ma M, Akyeril C, DerDanellian M, Zhang L, Liu J, Arat M, Konuk N, Koc H, Ozcelik T, Vescio R, Berenson JR. Frequent demonstration of human herpesvirus 8 (HHV-8) in bone marrow biopsy samples from Turkish patients with multiple myeloma (MM). Leukemia 2001;15:1268-1273.
- Rajkumar SV, Mesa RA, Fonseca R, Schroeder G, Plevak MF, Dispenzieri A, Lacy MQ, Lust JA, Witzig TE, Gertz MA, Kyle RA, Russell SJ, Greipp PR. Bone marrow anglogenesis in 400 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, and primary amyloidosis. Clin Cancer Res 2002;7:2210-2216.
- Fonseca R, Aguayo P, Ahmann GJ, et al. Translocations at 14q32 are common in patients with the monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and involve several partner chromosomes. Blood 1999;94(Suppl 1): 663a.
- Rasillo A, Taberner MD, Sánchez ML, Pérez-de-Andrés M, Martín-Ayuso M, Hernandez J, Moro MJ, Fernández-Calvo J, Sayagues JM, Bortoluci A, San Miguel JF, Orfao A. Fluorescence *in situ* hybridization analysis of aneuploidization patterns in monoclonal gammopathy of undetermined significance versus multiple myeloma and plasma cell leukemia. Cancer 2003;97:601-609.
- Kyie RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord J, Larson D, Plevak MF, Melton J. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med 2002;346:564-569.
- Blade J, Filella X, Montoto S, Bosch F, Rosinol L, Coca F, Gine E, Nadal E, Aymerich M, Rozman M, Montserrat E. Interleukin 6 and tumour necrosis factor alpha serum levels in monoclonal gammopathy of undetermined significance. Br J Haematol 2002;117:387-389.
- Fisher MA, Wilson JR. Characterizing neuropathies associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS): a framework consistent with classifying injuries according to fiber size. Neurol Clin Neurophysiol 2002;3:2-7.
- Lambole V, Zabranlecki L, Sie P, Pourrat J, Fournie B. Myeloma and monoclonal gammopathy of uncertain significance associated with acquired von Willebrand's syndrome. Seven new cases with a literature review. Joint Bone Spine 2002;69:62-67.
- Biadé-Creixenti J, San-Miguel JF. Gammopatas monoclonales. En: Farreras Valentí C, Rozman C, editores. Medicina Interna. 142^{da}. Madrid, España: Harcourt;2000. pp. 1992-2001.
- Ribatti D, Vacca A, De Falco G, Roccaro A, Roncali L, Dammacco F. Angiogenesis, anglogenetic factor expression and hematological malignancies. Anticancer Res 2001;21:4333-339.
- Gregersen H, Mellekjaer L, Ibsen JS, Dahlerup JF, Thomassen L, Sorensen HT. The impact of M-component type and immunoglobulin concentration on the risk of malignant transformation in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. Haematologica 2001;11:1172-1179.
- Cesana C, Kiersy C, Barbarano L, Nosari AM, Crugnola M, Pungolino E, Gargantini L, Granata S, Valentini M, Morra E. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. J Clin Oncol 2002;20:162534.