

# **Rapporto tecnico** **SU**

## ***Sindrome di Clarkson: una malattia rara per un approccio iniziale alla ricerca scientifica***

**(IEIIT-CNR-170613-MI)**

**Anna Lunghi\*, Davide Mapelli<sup>o</sup>,  
Alessandro Rizzi<sup>o</sup>, Clara Tacconi\*  
con Diego Liberati**

\*Liceo Classico Giuseppe Parini, Milano

<sup>o</sup>Liceo Scientifico Albert Einstein, Milano

*(System models and control Group)*

### **IEIIT-CNR**

Istituto di Elettronica ed Ingegneria  
dell'Informazione e delle Telecomunicazioni

e-mail: [diego.liberati@ieiit.cnr.it](mailto:diego.liberati@ieiit.cnr.it)

Milano, 13 Giugno 2017



## Contenuti

1 Contesto.....	3
2 Studio della letteratura.....	3
3 Analisi dei dati.....	4
4 Competenze acquisite.....	6
5 Ringraziamenti.....	6
6 Bibliografia.....	7

Revisioni	
IEIIT-CNR-170609-MI	Prima Bozza data 09-06-2017

## Contesto

Nell'ambito di un progetto di alternanza scuola-lavoro, si è affrontato un tema di nicchia per sperimentare un primo approccio alla ricerca scientifica. Si è analizzata la sindrome di Clarkson<sup>[1]</sup>, o della iper-permeabilità capillare sistemica (SCLS), dal momento che, nello stesso periodo, un quesito relativo alla suddetta sindrome è stato posto all'attenzione dell'ente ospitante che lo ha ritenuto adatto allo scopo formativo, poiché la ridotta conoscenza della malattia a livello internazionale offre la possibilità di affrontarla in parte anche con strumenti alla portata di studenti liceali, che possono essere d'altro canto preziosi nel contribuire ad elaborare ipotesi di lavoro, forti della loro freschezza di studi interdisciplinari, pur se non approfonditi a livello specialistico.

## Studio della letteratura

Si è cominciato analizzando la letteratura esistente, prima in modo spontaneo, imparando le tecniche di ricerca bibliografica in rete, e successivamente facendo riferimento più specificatamente ad un articolo<sup>[2]</sup> segnalato come chiave da un esperto del settore, il professor Marco Cicardi dell'università di Milano.

Ne abbiamo desunto che<sup>[3]</sup>:

- le cause della sindrome sono sconosciute
- i sintomi della malattia si ripresentano ciclicamente con fasi acute della durata di un paio di giorni
- la sindrome si presenta solitamente in soggetti di età adulta
- non sembra esserci familiarità nella comparsa della malattia
- i sintomi sono molto generici e variabili a seconda dell'individuo, tra questi si rilevano aumento repentino di peso, edema generalizzato e variazione della diuresi, probabilmente dovuti alla massiva fuoriuscita di siero dai capillari nello spazio interstiziale. L'unica caratteristica comune evidente nei pazienti è la presenza di una immunoglobulina monoclonale nel plasma
- il versamento sembra dovuto ad una contrazione delle placche dell'epitelio vascolare che appare imputata ad un non ancora determinato agente non apoptotico presente solo nel siero episodico-acute anche deprivato dell'immunoglobulina monoclonale, in quanto causa lo stesso effetto se messo a contatto con cellule sane<sup>[2]</sup>
- una ricerca in letteratura del possibile fattore scatenante ci ha portati a considerare l'over-espressione del gene Ednra, che comporta una sovraconcentrazione di ET-1 nel siero dei pazienti in acuto<sup>[4]</sup>. Dal momento che ET-1 è noto come fattore di vasocostrizione, ci sembra però che la sua sovraconcentrazione sia piuttosto un effetto della sindrome nel tentativo di compensarne il fenomeno
- Sembra suggestivo che tra i 14 soggetti maschi analizzati nell'articolo [2] una larga prevalenza (11) presenti l'immunoglobulina monoclonale IgG con catena leggera di tipo  $\kappa$  (2 di tipo  $\lambda$  e 1 non identificata) mentre per i 9 soggetti femmine la prevalenza di tipo  $\kappa$  (5, contro 2 di tipo  $\lambda$  e 2 non identificate) sembra meno stringente (figura 1)

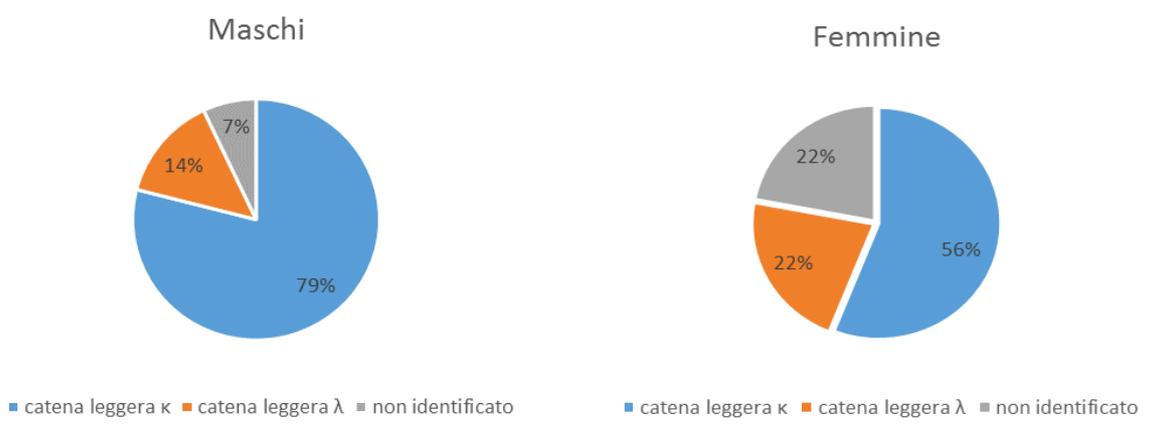


Figura 1: distribuzione per genere delle immunoglobuline monoclonali tra catena leggera  $\kappa$  e  $\lambda$  per i 23 pazienti in [2]



## Analisi dei dati

Non abbiamo la possibilità di analizzare il siero di un paziente acuto. Abbiamo però per un paziente la serie temporale quotidiana di alcune auto-misurazioni accurate, tra cui ci sembrano potenzialmente interessanti il peso corporeo, la frequenza del battito cardiaco e la diuresi.

Abbiamo infatti trovato una evidente correlazione tra le variazioni di peso (misurato con la stessa bilancia elettronica con risoluzione all'ettogrammo nelle stesse condizioni al risveglio), battito cardiaco (misurato al risveglio in condizioni di tranquillità) e diuresi (cumulata nell'arco delle 24 ore terminanti la sera).

Nella figura 2 riportiamo il grafico relativo all'andamento del peso e della diuresi prima e durante il trattamento per un periodo di quattro settimane in ciascuna delle due condizioni.

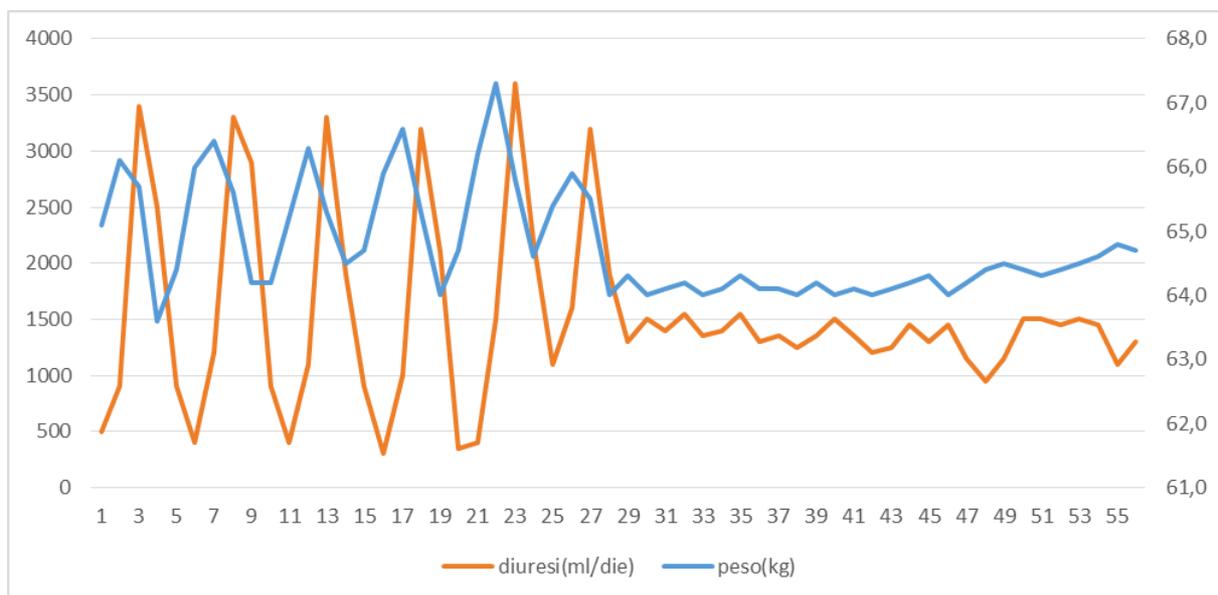


Figura 2: andamento quotidiano del peso e della diuresi in un paziente prima e durante il trattamento immunoglobulinico applicato dal ventottesimo giorno.

In figura 2 si nota che l'andamento della diuresi riproduce quello del peso con un giorno di sfasamento e per tanto la sua misura, più onerosa di quella del peso, è probabilmente ridondante.

In figura 3 riportiamo per lo stesso periodo della figura 2 l'andamento di peso e battito cardiaco

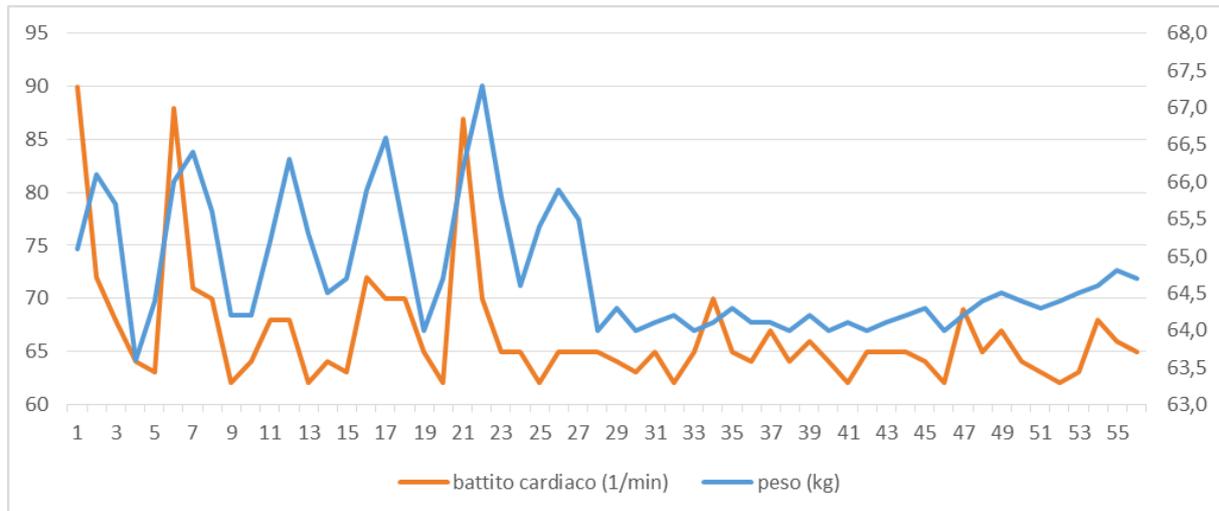


Figura 3: peso e frequenza cardiaca rilevati nel soggetto malato prima e durante il trattamento con immunoglobulina applicato dal ventottesimo giorno.

La correlazione appare meno evidente, forse anche per la minore specificità della frequenza cardiaca.

Abbiamo quindi pensato di registrare quotidianamente con le stesse modalità il peso di volontari sani: due persone di genere femminile di diversa età si sono gentilmente rese disponibili, disponendo di una analoga bilancia. Di seguito riportiamo la nostra analisi relativa al confronto tra il peso del malato in assenza e durante il trattamento e il peso dei due individui sani (figura 4).

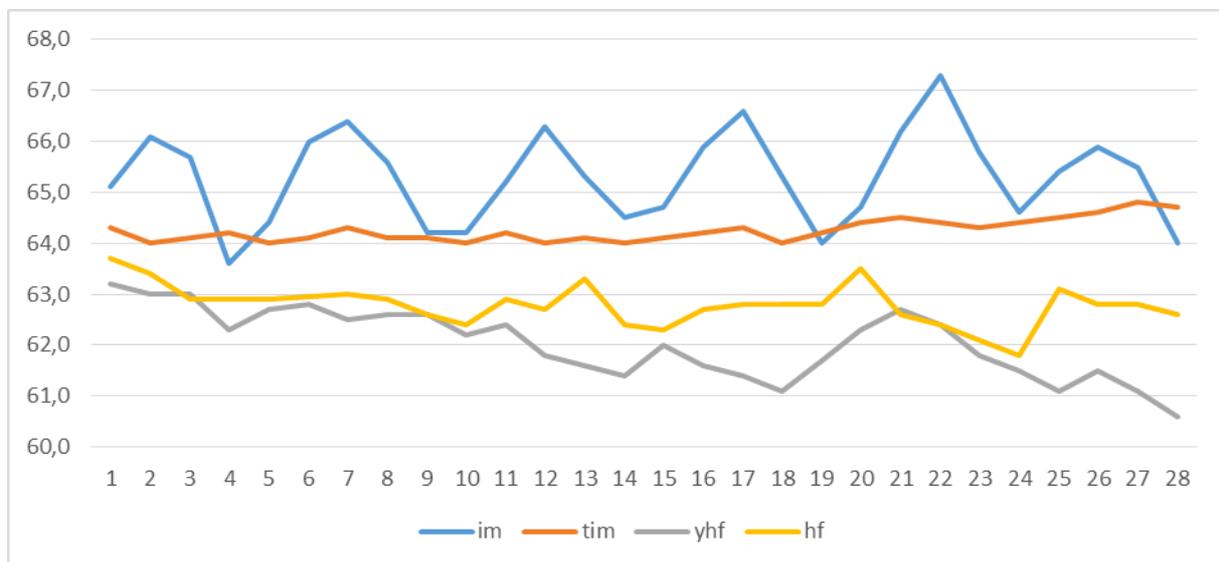


Figura 4: andamento del peso del malato non trattato (im), del paziente trattato (tim), e dei due soggetti sani (yhf, hf)

L'andamento del malato non trattato sembra assai più regolare con ampie variazioni con periodo intorno ai cinque giorni. Un periodo analogo si intravede soprattutto nelle ultime settimane anche nelle due femmine sane conviventi, seppur con minor ampiezza e regolarità.

## Competenze acquisite

Ci siamo impraticchiti con la ricerca bibliografica partendo da database come “Google Scholar” attraverso l’uso di parole chiave. Abbiamo esteso la ricerca agli articoli citati e citanti quelli identificati. Ci siamo rivolti ad un esperto del settore per indicazioni più certe.

Abbiamo familiarizzato con la lettura di articoli scientifici notandone la struttura:

- gli Autori spesso sono svariati ed a volte di discipline complementari, illustrando la necessità di collaborazione
- l’Abstract indica il contesto e i risultati principali
- l’Introduzione radica il lavoro nel contesto e ne fornisce le motivazioni
- i Metodi descrivono come è affrontato il problema
- le Figure e le Tabelle illustrano i risultati principali
- i Risultati descrivono ciò che è sintetizzato in figure e tabelle
- una possibile Discussione approfondisce i risultati
- una possibile Conclusione evidenzia risultati salienti
- i Ringraziamenti riportano eventuali contributi di terzi
- la Bibliografia elenca le citazioni rilevanti

Ci siamo cimentati nella scrittura del presente rapporto cercando di essere precisi, sintetici e specifici. Abbiamo utilizzato una struttura standard facendo attenzione ad accompagnare le figure con didascalie, a citare opportunamente le referenze, a riconoscere contributi esterni.

Abbiamo preparato una presentazione in inglese focalizzando ed organizzando le informazioni salienti con il massimo uso di illustrazioni accompagnate da poche parole pregnanti, cercando di avere cura anche dell’estetica.

Abbiamo imparato a documentare l’intero processo firmando ingresso e uscita ad ogni sessione, riportandone il tema. Abbiamo imparato ad interagire tra noi e con l’organizzazione rispettandone le procedure.

Abbiamo migliorato le nostre competenze nell’uso di strumenti standard di informatizzazione d’ufficio e dell’inglese tecnico, approfondendo la nostra conoscenza della ricerca biomedica almeno in un caso specifico.

## Ringraziamenti

Un paziente mantenuto anonimo ha ispirato il nostro lavoro e ci ha fornito gentilmente i suoi dati quotidiani.

Due volontarie sane si sono prestate a fornirci le misurazioni quotidiane del loro peso.

Il professor Marco Cicardi dell’Università di Milano ci ha fornito un articolo chiave.

La dottoressa Maddalena Wu ha avuto la pazienza di leggere una prima versione di questo rapporto, suggerirci preziose correzioni ed offrirci di valutare se anche tra i pazienti a sua disposizione ci sia una possibile disparità di genere tra IgG a catena leggera  $\kappa$  e  $\lambda$ .



## Bibliografia

1. Bayard Clarkson, David Thompson, Melvin Horwith, E.Hugh Luckey:  
**Cyclical edema and shock due to increased capillary permeability**,  
The American Journal of Medicine Volume 29, Issue 2, August 1960, Pages 193-216,  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0002934360900188?via%3Dihub>
2. Xie Z, Ghosh CC, Patel R, Iwaki S, Gaskins D, Nelson C, Jones N, Greipp PR, Parikh SM, Druey KM:  
**Vascular endothelial hyperpermeability induces the clinical symptoms of Clarkson disease (the systemic capillary leak syndrome)**,  
Blood. 2012 May 3;119(18):4321-32,  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22411873>
3. Prashant Kapoor, Patricia T. Greipp, Eric W. Schaefer, Sumithra J. Mandrekar, Arif H. Kamal, Natalia C. Gonzalez-Paz, Shaji Kumar, and Philip R. Greipp:  
**Idiopathic Systemic Capillary Leak Syndrome (Clarkson's Disease): The Mayo Clinic Experience**,  
Mayo Clin Proc. 2010 Oct; 85(10): 905–912.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2947962/>
4. Albert C. Sek, Zhihui Xie, Kaoru Terai, Lauren M. Long, Celeste Nelson, Arkadiusz Z. Dudek, and Kirk M. Druey:  
**Endothelial Expression of Endothelin Receptor A in the Systemic Capillary Leak Syndrome**,  
PLoS One. 2015; 10(7): e0133266,  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4503617/>

