



**FRANCESCO D'ALPA**

**MIRACOLI  
SOTTO INCHIESTA**

**DALLA SICILIA A LOURDES  
QUANTO CONTANO CRITERI, TESTIMONI E PROVE?**

LAIKO.it

Francesco D'Alpa  
Miracoli sotto inchiesta

ISBN 978-88-95357-04-1

Proprietà letteraria riservata  
© Copyright 2008 Francesco D'Alpa  
© Copyright 2008 Laiko.it

Dello stesso autore:

**Acculturazione e democrazia digitale** (con C. Caia). Catania, 2001  
**L'illusione del naturale**. Montedit, Melegnano, 2002  
**L'inNaturopata**. Montedit, Melegnano, 2002  
**Fatima senza segreti**. Avverbi, Roma, 2003.  
**Fatima critica. Contesti Apologia Veggenti**. Laiko.it, Catania, 2007  
**La chiesa antievoluzionista**. Laiko.it, Catania, 2007  
**Dov'è finita l'anima cristiana?** Laiko.it, Catania, 2007

www.laiko.it  
D'Alpa Francesco  
Via Gramsci, 152  
95030 Gravina di Catania (CT)

## **INDICE**

<b>INTRODUZIONE</b>	<b>5</b>
<b>QUANTO CONTANO I TESTIMONI?</b>	<b>7</b>
<b>IL VALORE DELLE PRESUNTE PROVE</b>	<b>17</b>
<b>UNA MALATTIA POCO CONOSCIUTA</b>	<b>45</b>
<b>UNA DIAGNOSI FORZATA</b>	<b>59</b>
<b>LA RIVALUTAZIONE DEL CASO CLINICO</b>	<b>87</b>
<b>I CRITERI DI GIUDIZIO DELLE ‘GUARIGIONI MIRACOLOSE’</b>	<b>95</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>103</b>



«Quando esistono dei fatti, bisogna sempre dar credito all'osservazione più che alle teorie, e dar credito alle teorie soltanto quando ciò che esse affermano concorda con i fatti osservati»  
(Aristotele, *Sulla generazione degli animali*, III, 760 b, 31-33)

## Introduzione

Le problematiche, che ritengo affini e strettamente correlate, della disinformazione mediatica e della impostura a carattere religioso, rappresentano da qualche anno il mio maggiore interesse extraprofessionale.

Nel 2003 ponevo l'accento, in "*Acculturazione e democrazia digitale*", sui pericoli derivanti dal dilagare della disinformazione su Internet. Nello stesso periodo iniziavo uno studio sulle cosiddette apparizioni mariane, da cui sarebbero derivati i due volumi "*Fatima senza segreti*" e "*Fatima critica*", prime tappe di una più ampia ricerca su di una delle maggiori imposture della Chiesa Cattolica.

Mi mancava tuttavia una diretta esperienza sul campo. L'episodio della presunta lacrimazione (o sudorazione) di un statua raffigurante Padre Pio, a Castel di Iudica, mi consentì di osservare da vicino i procedimenti grazie ai quali un fatto semplicemente inusuale o anomalo viene ritenuto da taluni miracoloso, e come tale sbandierato acriticamente sui media, e di verificare quanto e come questa convinzione possa essere rafforzata da presunti (in realtà inconcludenti) reperti laboratoristici.

Questo episodio era stato preceduto dalla presunta lacrimazione di un'altra statua, a Messina; lacrimazione invero mai avvenuta, ma nonostante ciò 'testimoniata' con assoluta convinzione da molti fedeli, a riprova del ruolo esercitato in particolari contesti della semplice suggestione.

Il campo dei presunti miracoli medici resta tuttavia, per personale curriculum, quello che più mi attira. Niente di meglio allora che prenderne in esame scetticamente uno dei più celebrati e recenti, ufficialmente riconosciuto dalla Chiesa di Roma: la guarigione di un tumore osseo, sullo sfondo di Lourdes.

A questi casi ho aggiunto una proposta di spiegazione di un altro presunto miracolo medico, anch'esso ufficialmente riconosciuto: la nascita di un figlio ad una donna sterile.

Dunque: due miracoli reclamati dalla 'vox populi' ma facilmente dimostrati come fatti inconsistenti; e due miracoli dichiarati come incontestabili dai medici e dai teologi cattolici, ufficialmente riconosciuti e spavalamente esibiti dalla Chiesa.

Agli occhi della ragione li differenzia solamente la maggiore difficoltà di ‘smontare’ i secondi. Ma la scienza, data per sconfitta dagli apologeti del miracoloso, si prende le sue rivincite su superficialità, preconcetti ed imposture.

Questo volume mette dunque in discussione aspetti diversi della miracolistica, analizzati in casi esemplari: le testimonianze, le prove fisiche, l’insufficienza critica, la non evidenza medica.

Certamente, almeno a mio modo di vedere, non è possibile affrontare questo campo d’indagine senza prendere direttamente in considerazione il pensiero teologico che supporta miracoli e prodigi; e dunque questo mio contributo, oltrechè scientifico, non può che essere anti-teologico ed anti-apologetico.

Sento il dovere di dedicarlo ad un maestro scomparso, il prof. Sebastiano Cordaro, anatomopatologo dell’Università di Catania, che conobbi e stimai durante gli studi universitari, protagonista in uno dei casi discussi.

## Quanto contano i testimoni?

Un miracolo dovrebbe essere innanzitutto un ‘fatto’; l’attestazione di un miracolo dovrebbe basarsi su qualcosa di accertabile ed accertato. Ma quanti miracoli sono stati proclamati sulla base di cosiddette ‘testimonianze’? Forse la maggior parte. In passato ci si poteva infatti basare solo sui racconti (non sempre di prima mano) di presunti eventi, lontani nello spazio e nel tempo, che lo scettico non poteva direttamente controllare. Oggi invece si cerca, da parte dei credenti, di portare a sostegno del miracolo delle prove fisiche, quantunque sistematicamente contraddette, laddove possibile, in laboratorio.

Ma come agiva un tempo la testimonianza; quale era il suo ruolo nel creare il miracolo? Gli esempi di oggi ci permettono certamente di immaginarlo, sulla base di noti meccanismi psicologici e sociali.

### Una statua che lacrimerebbe sangue

La storia della presunta lacrimazione, a Messina, di una statua di Padre Pio inizia la sera del 5 marzo 2002. Alcuni fedeli sono in preghiera davanti al simulacro in bronzo, collocato il 29 aprile del 1984, per iniziativa di un gruppo di devoti, in una piazzetta sul Viale Regina Margherita, di fronte alla Chiesa di Santa Maria di Pompei. Intorno alle 19.30, come riporta la locale "Gazzetta del Sud", qualcuno nota del sangue su di un occhio della statua, ed allora:

«la voce di una ragazza rompe il silenzio [...] si grida al miracolo, si vivono momenti di stupore. Trascorrono pochi minuti e dagli occhi del Beato continuano a sgorgare lacrime di sangue».<sup>1</sup>

Lo stesso cronista precisa:

«Dall'occhio destro della statua di Padre Pio comincia a sgorgare una lacrima. “È sangue, è sangue”, gridano i pochi presenti. Il fenomeno si ripete a poca distanza e stavolta sono tutti e due gli occhi a lacrimare. Sono momenti di assoluto stupore [...] Una ragazza, che ha il padre molto malato, all'improvviso sale sul piedistallo e tocca con un fazzoletto il volto rigato dal sangue ormai rappreso. “È la dimostrazione che Padre Pio è uno strumento del Signore”, grida un'anziana ricordando che il prossimo 16 giugno il beato Francesco Forgione da Pietrelcina sarà proclamato Santo».<sup>2</sup>

La fantasia dei presenti suggerisce subito spiegazioni soprannaturali; secondo una testimone, che aveva notato un uomo piangere accoratamente per il figlio ricoverato in gravi condizioni al Policlinico di Messina, la lacrimazione,

«è stata come una risposta divina all'intensità di quella preghiera».

Il primo resoconto del corrispondente dell'altro diffuso quotidiano locale, "La Sicilia", riferisce altri elementi narrativi:

«secondo il racconto di alcuni testimoni oculari, intorno alle 19.30, tre persone sarebbero state notate ai piedi del monumento in posizione di preghiera. Poi una ragazza sarebbe rimasta da sola, ma all'improvviso si è accasciata al suolo. Sul

---

<sup>1</sup> D'Amico L.: *Piange sangue la statua di Padre Pio*. Gazzetta del Sud, 6 marzo 2002, p. 1.

<sup>2</sup> D'Amico L.: *Piange sangue la statua di Padre Pio*. Gazzetta del Sud, 6 marzo 2002, p. 23.

posto si è portata un'ambulanza del "118", che ha condotto la donna (di cui non sono state rese note le generalità) al vicino Ospedale "Piemonte". Prima dei soccorsi, però, la ragazza in stato di choc avrebbe dichiarato ad un giovane di avere sentito un forte bruciore alla mano».<sup>3</sup>

Fra i primi ad intervenire c'è il francescano padre Giovanni Turrisi, del vicino Santuario, che, dopo avere invitato i presenti alla recita del Padre Nostro, corre in Chiesa per avvisare il parroco della Chiesa di Pompei, Francesco Gullo, che subito ne riferisce al Vescovo. Quindi torna sul posto e raccoglie un poco del sangue su di un fazzoletto.

La notizia della presunta lacrimazione si diffonde rapidamente e richiama una piccola folla di fedeli e di curiosi, che aumenta ora dopo ora e per tutta la notte, bloccando la circolazione stradale. Debbono intervenire le forze dell'ordine ed i volontari della Protezione Civile. La maggior parte dei fedeli di Padre Pio è già convinta del 'miracolo', ed in molti, giovani ed anziani, pregano e piangono di fronte alla statua. Due o tre donne, una delle quali in stato di gravidanza, perdono i sensi, rendendo necessario l'intervento dei sanitari. Innumerevoli rosari vengono lasciati sul braccio della statua e nella vicina chiesa.

In serata, il Vescovo di Messina, mons. Giovanni Marra, invita tutti alla cautela, dichiarando:

«Ho raccolto informazioni dal parroco e posso dire che al momento attuale non esistono elementi per prendere sul serio questo avvenimento, che anzi invito a non enfatizzare. Si tratta comunque di una situazione molto delicata e dunque preferisco non aggiungere altro».<sup>4</sup>

L'ufficio stampa della Conferenza Episcopale Italiana e la sala stampa del Vaticano, confermano di avere ricevuto la segnalazione del presunto evento miracoloso, ma rimandano alle autorità religiose locali per le valutazioni del caso.

In un comunicato stampa diffuso il giorno successivo, la Curia Arcivescovile, riferendosi prudentemente ad una

«asserita lacrimazione di sangue dalla statua»

precisa che

«il parroco e il viceparroco, informati da alcuni fedeli, recatisi sul posto non hanno notato alcuna lacrimazione. Il parroco, che si è recato per primo, ha notato qualche segno imprecisato, che da quei fedeli veniva indicato come frutto di lacrimazione, rimanendo tuttavia molto perplesso [per cui] la Curia [...] invita i fedeli alla prudenza e alla moderazione nel credere a simili episodi, peraltro molto diffusi in Italia e che poi, generalmente, si rilevano inconsistenti [e chiede alle autorità di indagare] se, per ipotesi, qualche ignoto abbia tentato di ingannare la credulità popolare».<sup>5</sup>

## **L'atteggiamento dei media**

Nei primi resoconti, i titoli dei giornali locali sono in bilico fra scetticismo e possibilismo. Il 6 marzo 2002, la "Gazzetta del Sud" (che nel prosieguo della

---

<sup>3</sup> Demana T.: *Padre Pio "lacrima" sangue*. La Sicilia, 6 marzo 2002, p. 14.

<sup>4</sup> Riportato su: "Gazzetta del Sud", 6 marzo 2002, p. 23.

<sup>5</sup> "La Sicilia", 7 marzo 2002, p. 6.

vicenda si mostrerà assai più critica del quotidiano catanese), intitola in prima pagina

«Lacrime di sangue sul volto di Padre Pio. E centinaia di fedeli gridano al miracolo [e nelle pagine interne] Piange sangue la statua di Padre Pio. La lacrimazione durante l'invocazione di un padre per la grazia al figlioletto malato di tumore».

Approccio complessivamente prudente, pur se con qualche sbavatura, come testimonia anche la didascalia di una foto, eseguita presumibilmente dal fotografo dello stesso giornale, giunto sul luogo dopo un certo tempo, che recita:

«Primo piano del volto di Padre Pio mentre lacrima».<sup>6</sup>

**MESSINA / Ieri alle 19,40 nella piazzetta di Pompei**  
**Lacrime di sangue sul volto di padre Pio**  
**E centinaia di fedeli gridano al miracolo**  
*Pellegrinaggio per tutta la notte: traffico in tilt sul viale Regina Margherita. Monsignor Marra invita alla cautela*



**Itala**  
Epidemia allergica, chiuse le scuole  
PAGINA 27

**Taormina**  
Avviso di garanzia alla Giunta Bognari  
PAGINA 27

**Furnari**  
Uccise la nuora, confermati 18 anni  
PAGINA 28

MESSINA - Lacrime di sangue dalla statua di Padre Pio (nella foto di Pippo Lacore). Sono le 19,40 di ieri quando la voce di una ragazza rompe il silenzio di un gruppo di fedeli in preghiera di fronte alla chiesa di Pompei, sul viale Regina Margherita. Si grida al miracolo, si vivono momenti di stupore. Trascorrono pochi minuti e dagli occhi del Cristo continuano a sgorgare lacrime di sangue. Il tam tam si diffonde in pochi secondi: dalla chiesa di Pompei giunge in strada padre Giovanni, uno dei francescani del Santuario. Sulla Chironvallazione si formano file di fedeli, il traffico va in tilt. Viene contattato il vescovo, che nella tarda serata inviterà alla cautela. Fede e curiosità danno vita a un pellegrinaggio che va avanti tutta la notte: il costante afflusso di messinesi che vogliono vedere le lacrime di sangue del padre di Pietrelcina non conosce sosta. Per la città è "la sera del miracolo", al di là di ciò che sarà sancito dalle analisi. PAG. 23

"La Sicilia", di Catania, dello stesso giorno, intitola

«Padre Pio "lacrima" sangue. Ed una donna finisce in ospedale in stato di choc».

L'articolo principale è di tono decisamente favorevole al miracoloso; riferisce di «strani fenomeni davanti la Chiesa di Pompei dove si trova una statua» e si spinge ad affermare che

«la città dello stretto, probabilmente, è testimone di un altro miracolo del frate di Pietrelcina, che proprio il 16 giugno al Vaticano sarà proclamato Santo. Il condizionale è d'obbligo quando si registrano eventi paranormali».<sup>7</sup>

<sup>6</sup> Gazzetta del Sud, 6 marzo 2002, pp. 23.

<sup>7</sup> Demana T.: *Padre Pio "lacrima" sangue*. La Sicilia, 6 marzo 2002, p. 14.

Il giorno successivo lo stesso giornale si sbilancia decisamente in favore del miracolo. Significativo il titolo principale della pagina dedicata alla ‘lacrimazione’: «Messina, miracolo quasi annunciato. Attorno a quella statua circolavano già voci di prodigi».<sup>8</sup>



“La Sicilia” del 7 marzo 2002 supporta acriticamente l’idea del ‘miracolo’

Ma sono ancora più illuminanti queste considerazioni:

«Là, proprio là, si sentiva dire che quella statua sembrava emettere vibrazioni, che quel volto bellissimo non era mai lo stesso. Ma i fedeli, tanti, puntuali, attenti a non confondere fede e suggestione, restavano cauti anche di fronte alle voci ed al chiacchiericcio sempre più insistente. Però, quando martedì sera quella signora bionda, alzando la testa dopo una lunga preghiera, non ha saputo trattenere l'urlo e lo stupore, indicando il liquido che veniva giù dall'occhio destro di Padre Pio, la sorpresa è stata per un attimo quasi ammortizzata, di colpo, da tutto il misterioso, ma non troppo, parlare precedente [...] Se qualcosa era nell'aria, allora martedì sera c'era stata la conferma, il segnale. Il miracolo».

e ancora

«L'evento di martedì sera ha ovviamente scatenato il tam tam dei prodigi avvenuti o in corso di accadimento: ieri mattina ne venivano “segnalati” diversi»;

così la statua del frate è già divenuta la «statua miracolosa di Padre Pio».<sup>9</sup>

La chiusura dell'articolo è perfino sarcastica verso gli altri media, quasi come se essi turbassero la scena del prodigio:

«In attesa che sull'evento vengano accesi, per completare il quadro, i riflettori delle dirette tv che cercano dolore, inseguono prodigi, contaminano coscienze. Quante lacrime per l'audience. Aspettiamoci anche quelle, specchio dei tempi. E pazienza».

Un altro corrispondente dello stesso giornale si sbilancia ancor più in favore del miracolo:

<sup>8</sup> Lodato A.: "Messina, miracolo quasi annunciato". La Sicilia, 7 marzo 2002, p. 6.

<sup>9</sup> Lodato A.: "Messina, miracolo quasi annunciato". La Sicilia, 7 marzo 2002, p. 6.

«Credere o non credere. Accettare il fenomeno affidandosi ciecamente alla propria fede religiosa o cercare una spiegazione, seppure ai confini della realtà. Ricevere il “messaggio” ad occhi chiusi, oppure attendere un riscontro scientifico».<sup>10</sup>

Restando alla pura cronaca degli eventi, sembra comunque abbastanza scontato che «qualunque saranno i giudizi nei prossimi giorni, qualunque l'esito delle analisi e delle indagini da parte delle autorità ecclesiastiche, quella del 5 marzo 2002 per molti messinesi passerà alla storia come la “sera del miracolo”»;<sup>11</sup> dunque si prevede che le emozioni della serata troveranno nuova linfa nei giorni successivi e finiranno con il richiamare a Messina folle di pellegrini.

## **Perplessità e scetticismo**

Accanto ai resoconti possibilisti, ed allo stupore generale, non mancano di farsi subito strada dubbi e perplessità:

*«la statua si trova all'aperto, all'interno di un piccolo recinto di una piazzetta molto frequentata e che dunque chiunque potrebbe avere manomessa».*<sup>12</sup>

La Curia di Messina sottolinea il fatto che né il parroco né il viceparroco della Chiesa di Pompei, giunti rapidamente sul posto, avevano in effetti notato alcuna lacrimazione. Nel frattempo i tecnici del RIS (“Raggruppamento Investigazioni Scientifiche”) dei Carabinieri ricevono il materiale ematico raccolto subito dopo la presunta lacrimazione e provvedono sin dal primo giorno a prelievi di altro materiale dalla statua. Fra le richieste formulate all'Arma dei Carabinieri dalla Curia locale viene inserita anche quella di indagare se non si sia trattato di un deliberato tentativo di ingannare la credulità popolare.

Fra gli uomini di scienza interpellati, sia pure dimostrandosi abbastanza diplomatico, il prof. Dino Bramanti, direttore del Centro Studi Neurolesi della Fondazione Bonino-Pulejo e componente della commissione per la valutazione scientifica della Curia Arcivescovile, si mostra subito orientato verso una mistificazione, ed afferma:

*«Certamente, se dall'analisi del sangue dovessero saltare fuori una o più patologie, il rebus sarebbe subito risolto ed alla forze dell'ordine non rimarrebbe che cercare il burlone autore dello scherzo, che potrebbe essere stato realizzato utilizzando una siringa».*<sup>13</sup>

Parlano invece apertamente di frode deliberata un movimento dei consumatori, il ‘Codacons’, che preannuncia un esposto contro ignoti per abuso della credulità popolare, e ‘Telefono Antiplagio’, che ipotizza anche il reato di vilipendio della religione.

## **Il miracolo e la beffa**

Dopo le emozioni del primo giorno, il mercoledì si vocifera già di un presunto miracolo: fra le oltre diecimila persone che si stima si sarebbero recate presso la statua, vi è una donna di 34 anni, originaria di S. Agata di Militello ma residente a

---

<sup>10</sup> Giorgianni C.: *“Qualche ipotesi dall'esame di quel liquido”*. La Sicilia, 7 marzo 2002, p. 6.

<sup>11</sup> D'Amico L.: *“Piange sangue la statua di Padre Pio”*. Gazzetta del Sud, 6 marzo 2002, p. 23.

<sup>12</sup> Gazzetta del Sud, 6 marzo 2002, p. 23.

<sup>13</sup> Giorgianni C.: *“Qualche ipotesi dall'esame di quel liquido”*. La Sicilia, 7 marzo 2002, p. 6.

Messina, affetta da sclerosi multipla, e per questo motivo costretta da otto anni a servirsi di una sedia a rotelle, che avrebbe ricominciato a camminare. Le cronache locali riferiscono che la giovane, dopo essersi recata a pregare davanti la statua di Padre Pio, mentre faceva ritorno a casa, avrebbe avvertito degli inusuali forti dolori alle gambe, dopodiché sarebbe stata improvvisamente capace di camminare. Dopo un altalenarsi di voci e smentite, era stata la stessa paziente a comunicare la cosa al parroco del suo paese d'origine, padre Antonino Spiccia, che ne aveva parlato ai fedeli durante la Messa. La notizia della presunta guarigione suscita comunque sin dall'inizio forti perplessità, in quanto da qualche tempo la donna aveva manifestato un miglioramento clinico.

Il giorno dopo, giovedì, l'afflusso dei credenti intorno alla statua è così intenso che la si deve transennare per proteggerla, mentre viene predisposto un piano viario d'emergenza. Compare anche qualche venditore di immagini sacre e qualcuno pensa bene di tagliare come reliquia i rami degli alberi vicini. Non si contano i ceri, i fiori ed i rosari lasciati dai fedeli. Pur essendo state rimosse dalla statua tutte le tracce della presunta lacrimazione, migliaia di fedeli, trattenuti con difficoltà dalle forze dell'ordine, cercano di toccarla con il proprio fazzoletto (e qualcuno con la carta d'identità).



Il 7 marzo si grida al miracolo medico

In giornata, l'arcivescovo Marra dà notizia dei risultati delle prime analisi ematologiche, che dimostrano la presenza di sangue compatibile con la specie umana; gli accertamenti proseguiranno per tipizzare il DNA ai fini di eventuali confronti.<sup>14</sup>

Credendo al miracolo, qualche uomo di Chiesa, cerca di dargli un senso: un frate cappuccino vede nell'avvenimento, nel caso che si dimostri veritiero, un segno negativo:

«vuol dire che l'umanità non sta rispondendo alla conversione a cui il Signore ci chiama».<sup>15</sup>

<sup>14</sup> Celi F: "È sangue umano, ma una madre: è di mio figlio". Gazzetta del Sud, 8 marzo 2002, p. 16.

<sup>15</sup> Costantino N.: "Una chiesa all'aperto in viale Regina Margherita". La Sicilia, 8 marzo 2002, p. 15.

Ma a sera giunge l'inatteso colpo di scena: una donna telefona all'emittente televisiva locale RTP-Gazzetta del Sud, confessando fra i singhiozzi (perché non vuole che tante persone vengano ingannate) che la statua è stata imbrattata dal figlio diciassettenne, tossicodipendente, che vi avrebbe spruzzato del sangue con una siringa, mentre era in compagnia di un amico.

Ciò porta a dirigere l'attività investigativa verso quanti frequentano il vicino Servizio tossicodipendenze di piazza Gagini, cercando nel contempo di verificare se nel materiale ematico prelevato non siano presenti tracce di sostanze tossiche.

Emergono anche perplessità sul presunto miracolo. Mentre il parroco di S. Agata Militello evita commenti, l'interessata si sottrae alle domande dei cronisti, lasciando parlare l'avvocato di fiducia, che dichiara:

«La donna non ha mai parlato di miracolo perché lei stessa sta cercando di capire cosa sia successo; ha detto soltanto: "ieri non camminavo ed oggi cammino"».<sup>16</sup>

Ed il prof. Bramanti, presso il cui reparto è in cura la donna, smorza ulteriormente qualunque entusiasmo affermando che probabilmente è stata solo la forte carica emozionale del momento ad incrementare l'attività motoria della paziente (che peraltro non è completamente paralizzata) facendole compiere qualche passo più del consueto.

Il responsabile provinciale e regionale dell'AIMS ("Associazione Italiana Sclerosi Multipla"), conferma che la donna attualmente cammina, ma precisa che nessuna delle persone a lei vicine ha mai fatto riferimento ad un qualche evento soprannaturale; l'evento inatteso sarebbe peraltro avvenuto lontano dal luogo della presunta lacrimazione, ovvero in Piazza Duomo, dove l'interessata aveva avvertito un tremolio alla gamba sinistra, che era da sette anni totalmente paralizzata, provando l'istinto di muoverla; ed aveva quindi percorso a piedi la piazza.<sup>17</sup>

## **Il caso si sgonfia**

Diffusasi la notizia della rivendicazione telefonica, l'interesse per la lacrimazione scema rapidamente, e già al mattino dopo solo pochi fedeli irriducibili si attardano attorno alla statua. Ora in tanti sostengono che c'erano dei dubbi, e che, prima della presunta lacrimazione, erano state notate alcune persone sospette aggirarsi attorno alla statua.

Ma non sono pochi quelli di parere diverso, ed una coppia dichiara ad esempio:

«La statua ha lacrimato due volte; passi per la prima, ma la seconda qui era pieno di gente, come avrebbero potuto fare. Non è possibile che una persona si sia avvicinata alla statua ed abbia scavalcato la ringhiera e spruzzato il sangue sul volto con una siringa, c'è sempre qualcuno in preghiera o seduto sulle panchine».<sup>18</sup>

Il sabato, a quattro giorni dall'evento, vengono resi noti i primi risultati delle analisi del RIS dei Carabinieri: le tracce sono di un maschio, in linea con la rivendicazione telefonica del giovedì sera.

---

<sup>16</sup> Castro W.: "E il miracolo si tinge di giallo". La Sicilia, 8 marzo 2002, p. 15.

<sup>17</sup> Gazzetta del Sud, 8 marzo 2002, p. 16.

<sup>18</sup> Passalacqua M.: "La gente crede ancora". Gazzetta del Sud, 9 marzo 2002, p. 22.

Ma quasi nessuno oramai si fa più illusioni; ed i molti previsti viaggi in pullman di pellegrini verso Messina (anche da San Giovanni Rotondo) sono tutti cancellati. La vicenda ha una breve appendice la domenica 10 marzo. Alcuni fedeli notano una patina bianca sul bulbo dell'occhio sinistro della statua e tornano ad ipotizzare un miracolo; qualcuno sostiene perfino di averne visto roteare la pupilla. I più pensano comunque ad una nuova burla. I Carabinieri avviano altre indagini, concludendo in breve che stavolta si è trattato semplicemente di un fenomeno naturale: la tela di un ragno.

Gazzetta del Sud  
MARTEDÌ 12 MARZO 2002

31

MESSINA / Una patina bianca è comparsa nell'occhio sinistro della statua di Padre Pio

## Si riparla di miracolo

Prelevato dai carabinieri un campione della sostanza chiara

Francesco Celli

MESSINA - La statua in bronzo di Padre Pio, l'asserta lacrimazione, la sospesa di una madre disperata e nuovi "fenomeni" meno inequivocabili e tuttavia da decifrare: perché il tam tam è riprodotto. A Messina s'è tornato a gridare al miracolo.

È accaduto ieri poco dopo le 13, quando alcuni fedeli che stazionavano davanti al simulacro, che si erge in uno sperone della Circonvallazione, hanno notato una patina bianca sul bulbo dell'occhio sinistro: lo stesso dal quale è seggerata la lacrima - poi smentita - nel terribile pomeriggio di martedì scorso. Ma addirittura, c'è chi giura che la pupilla sinistra abbia rotolato.

Nuova "suggestione collettiva" l'ha "segnalato" del Basso di Pietrolcina - come vorrebbero devoti mente affetto convinti del corso degli eventi - o, semmai, come provocata da agenti misteriosi? Saranno i carabinieri di Riva a squarciare il velo sugli interrogativi circa la sostanza fuoriuscita dal bulbo bronzato del frate con le stimmate.

I militari del Reparto investigazioni scientifiche, allertati dai fedeli - che trattano avviano avviso dell'accaduto - i frati cappuccini della parrocchia di Santa Maria di Pompei (che s'iseta sullo spiazzo che ospita la statua), con l'uso di speciali pinzette hanno prelevato la sostanza per effettuare nuove analisi. I cui esiti saranno resi noti nelle prossime ore. Secondo indiscrezioni, però, potrebbe trattarsi di una burla formata con solo nel bulbo dell'occhio

sinistro) a causa d'interazione tra il bronzo e agenti atmosferici e naturali. Il simulacro è circondato da alti pini e nei giorni scorsi sul capoluogo peloritano si è abbattuta la pioggia. Da qui l'ipotesi dell'immersione di una sostanza conseguenza di interazione tra elementi. E non si esclude neppure - la - possibile

formazione di polline.

La cronaca però fa registrare altro: una donna, al cospetto del nuovo "fenomeno", ha perso i sensi e ha dovuto far ricorso all'intervento dei sanitari. Un'istinta emergenza s'è dovuta sanare sul fronte del traffico. I vigili urbani sono stati costretti a chiudere la Rampa Indonata che collega il

viale Regina Margherita a largo Gagliati: attorno alla statua di Padre Pio sono ricomparse quelle trasmissioni che giovedì sera erano state rimosse. Nessuna investitore, quantomeno nulla di simile a ciò che è caduto si è verificato nei giorni scorsi, ma il flusso di fedeli nel pomeriggio di ieri ha toccato picchi non irri-

vanti. E non è possibile prevedere cosa accadrà nella giornata odierna.

Inoltre, le indagini volte a identificare il presunto autore del gesto che ha fatto gridare al miracolo migliaia di fedeli nei giorni scorsi, non fanno registrare nulla di nuovo. Non vi sono tracce infatti del diciassettenne tossicodipendente che avrebbe imbrattato la statua, e che era stato denunciato al controllo della Radio televisione pubblica dalla madre in lacrime. Né la donna né il ragazzo si sono presentati alle forze dell'ordine ed è davvero improbabile che lo facciano in futuro.

Non eseguito neppure l'esame del Dna che potrebbe ricavarci dal liquido ematico raccolto dal volto bronzato del simulacro. Si sa solo che il sangue è compatibile con la specie umana, nulla di più. Tanto meno sono stati richiesti i tabulati alla Telecom per risalire all'operatore dal quale la donna ha chiamato l'emittente locale per denunciare il gesto del figlio tossicodipendente: il gioco - sembra di capire - non varrebbe la candela. Il reato di abuso della credibilità popolare è stato dequalificato e tutt'al più è sanzionabile con un'ammonda.

Nessuna reazione, nella giornata di ieri, dalla Curia messinese, che invece nei giorni scorsi, era intervenuta con due comunicati stampa. L'arcivescovo Marra ha comunque detto quanto dovuto: forti inviti alla cautela, motivate l'arresto ai "fenomeni" di questa natura, fisica nell'operato degli investigatori e monti - all'autentico senso della fede.

Ben visibile la patina bianca nell'occhio sinistro della statua di Padre Pio

L'arcivescovo Marra esorta nuovamente i fedeli a non lasciarsi suggestionare da fatti dovuti a cause naturali o artificiali, scientificamente dimostrabili; sia pure aggiungendo, con intento consolatorio:

«Sono comunque certo che Padre Pio, in Messina così da noi largamente venerato, ci assicura la sua protezione e, se volesse manifestarcela in modo straordinario, non mancherebbe di darci un segno per tutti sicuro ed incontrovertibile».<sup>19</sup>

Per la Chiesa il caso è chiuso. Sul mancato miracolo si sono definitivamente spente anche le luci dei media; e forse solo tra le mura di casa c'è chi ne riparlerà ancora, sorridendo. Resta un interesse investigativo; il sostituto procuratore Vincenzo Cefalo ha dato incarico ai Carabinieri di risalire, tramite i tabulati Telecom, alle telefonate ricevute dall'emittente televisiva RTP fra le 19.30 e le 20.30 della sera

<sup>19</sup> Tumino A.: "Era solo la tela di un ragno". Gazzetta del Sud. 13 marzo 2002, p. 33.

del 7 marzo; in seguito potrebbe esserci anche un intervento da parte della Procura dei minori.

### **Quanto contano i testimoni?**

Al di là dell'inconsistenza del caso, vale la pena di sottolineare il ruolo che comunque hanno avuto i tanti testimoni della supposta lacrimazione, quanti cioè hanno affermato di avere visto il sangue sgorgare dall'occhio della statua e solcarne il volto, o l'occhio roteare, o scorto delle luci in cielo, la statua vibrare o il suo volto cambiare d'aspetto. Se l'inattesa telefonata chiarificatrice non avesse spento le illusioni, quale peso avrebbero avuto tali testimonianze?

Ed i media hanno indubbiamente rafforzato la propensione a credere, scrivendo per esempio che sono stati

«sequestrati i fazzolettini utilizzati [...] per asciugare il liquido fuoriuscito dall'occhio destro del frate di Pietrelcina»,<sup>20</sup>

facendone apparire quasi scontata l'origine miracolosa.

In pratica, ancora una volta, come in tutte le casistiche sul paranormale, sono soprattutto i cosiddetti testimoni che 'creano' un evento 'inspiegabile' che non c'è (o non è tale), suggerendo anche spiegazioni e collegamenti con altri connessi, piuttosto che soffermarsi a riflettere sulle proprie impressioni, con distacco critico. Tutto questo in buona fede, probabilmente; ma come non riflettere sul fatto che c'è sempre qualcuno che ha visto qualcosa, come una lacrima di sangue sgorgare proprio in quel momento, 'prima da un occhio e poi anche dall'altro'; o un rivolo di sangue scorrere 'per diversi minuti', laddove invece quel sangue probabilmente non si è mai mosso, essendo già coagulato da tempo!

---

<sup>20</sup> "Messina, a migliaia da Padre Pio". "La Sicilia", 7 marzo 2002, p. 1.



## Il valore delle presunte prove

La presunta prova fisica di un miracolo, per quanto inconcludente ad uno sguardo scettico, può divenire fondamentale, se impropriamente utilizzata per trasformare un evento fisico curioso in un prodigio ‘accertato scientificamente’.

Sullo sfondo della vicenda che mi accingo ad esporre, c'è il diffuso clima di esaltazione presente nei fedeli di Padre Pio di Pietrelcina nell'anno della sua solenne santificazione in San Pietro. Soprattutto la prima parte del 2002 vede una particolare esposizione sui media di tutto ciò che in qualche modo può essere collegato al personaggio. In Sicilia, in particolare, si succedono parecchi eventi (o pseudo-eventi), centrati sulla figura del frate.

In primavera scoppia la polemica sul progetto di un ‘Parco Mistico’, da realizzare nel territorio di Calatafimi; in pratica, la realizzazione all'interno di una vasta area di tre statue giganti, in acciaio e cemento, raffiguranti Padre Pio, Teresa di Calcutta e Giovanni Paolo II. Un progetto definito da molti aberrante per il suo devastante impatto ambientale; ma un chiaro segno della clericalizzazione cui va incontro la società quando sospinta da una certa fazione politica, anche se il tutto apparentemente è visto in chiave di un lancio (o rilancio) turistico della zona. Le opposizioni e gli ambientalisti insorgono; ma il sindaco afferma che il suo progetto è stato frainteso. La Curia di Trapani non approva, ed il progetto scema.<sup>21</sup>

Il 25 aprile, in presenza del Vescovo di Acireale mons. Salvatore Gristina e del padre superiore del Convento di Pietrelcina padre Nazario Vasciarelli, si riuniscono a Giarre i gruppi di preghiera Padre Pio; all'incontro annuale, che si ripete per la ventiquattresima volta, partecipano circa diecimila pellegrini giunti da tutta la Sicilia.<sup>22</sup>

La scuola elementare di Riposto manda avanti il progetto di un gemellaggio con quella di Pietrelcina, nel nome di Padre Pio.<sup>23</sup>

Il 21 maggio, migliaia di appartenenti ai gruppi di preghiera si riuniscono a Belpasso, ai piedi della ‘Madonna delle rocce’, riunendo nella preghiera le due principali figure della Chiesa di fine secolo.<sup>24</sup>

Il 25 maggio giunge in edicola, in allegato ai quotidiani "La Sicilia" e "Gazzetta del Sud", un CD intitolato "*Un giorno di primavera*", contenente brani musicali ispirati a Padre Pio del cantautore siciliano Bruno Pecorella, che confessa di averli scritti dopo avere sognato di essere a tavola con lui, e che ritiene di essere stato come al centro di un fatto miracoloso.<sup>25</sup>

Il 29 maggio, a Catania, una statua in pietra di Padre Pio, collocata circa due anni prima in Piazza Corsica, viene buttata giù dal piedistallo, rimanendo danneggiata.<sup>26</sup>

---

<sup>21</sup> “Il Manifesto”, 7 maggio 2002; “La Sicilia”, 15 maggio 2002, p. 10 e 30 maggio 2002, p. 13.

<sup>22</sup> “La Sicilia”, 26 aprile 2002, p. 14.

<sup>23</sup> “La Sicilia”, 16 maggio 2002, p. 26.

<sup>24</sup> “La Sicilia”, 22 maggio 2002 p. 30.

<sup>25</sup> “La Sicilia”, 25 maggio 2002, p. 40.

<sup>26</sup> La Sicilia, 30 maggio 2002, p. 17.

Altri due atti vandalici vengono compiuti sulla stessa statua il 10 (danneggiamento del capo e di una mano),<sup>27</sup> e poi il 28 giugno (decapitazione). Il 30 giugno l'arcivescovo di Catania Luigi Bommarito si reca sul posto per benedire la statua restaurata.<sup>28</sup>

Il 16 giugno, alla presenza di circa 300.000 fedeli venuti da tutto il mondo (fra cui circa diecimila siciliani), Padre Pio viene solennemente canonizzato a Roma. È il santo numero 457 del pontificato di Giovanni Paolo II; senza dubbio il primo fra tutti nel cuore dei credenti di oggi. E d'ora in poi il 23 settembre, giorno della sua morte nel 1968, sarà considerato 'festa di grado obbligatorio', ovvero festa solenne al pari delle altre maggiori della cristianità.

Le statue di Padre Pio, comprate dai fedeli, si moltiplicano all'inverosimile; in ogni paese ne viene collocata qualcuna, solitamente in piazze e piazzette; molte all'interno di parchi comunali, perfino intitolati (o reintitolati) a lui. Ovviamente, alle tante inaugurazioni sono generalmente presenti sindaci e politici osannanti. Così Padre Pio diviene una sorta di 'santo di stato'; il santo di uno stato che nominalmente sarebbe laico; ma tanto poco laico che a San Giovanni Rotondo il giorno della santificazione una delle bande presenti (della Marina, della Polizia di Stato e della Cassa rurale di San Giovanni Rotondo) suona due volte l'inno di Mameli.

Si verificano anche circostanze incredibili. A Randazzo si bisticcia seriamente per la posa di due differenti statue, comprate da due comunità di fedeli appartenenti ad uno stesso gruppo di preghiera.<sup>29</sup>

La presenza di Padre Pio è capillare. Si vocifera perfino che il Gela calcio vinca le partite grazie alla presenza in tribuna di una effigie del santo portata da un tifoso.<sup>30</sup>

Padre Pio è con tutti, invocato da tutti. Nel mese di settembre il boss mafioso Antonino Giuffrè confessa di avere sentito il proprio pentimento proprio il giorno della santificazione del frate.<sup>31</sup> L'anno prima erano stati gli autori degli abusi edilizi di Agrigento a strumentalizzarne l'immagine (Padre Pio fu infatti un abusivo ante litteram, in occasione della costruzione, fra il 1940 ed il 1956, della "Casa Sollievo della Sofferenza" di San Giovanni Rotondo), innalzando cartelli con la sua foto per ottenerne la protezione e scoraggiare le autorità che intendevano demolire, secondo legge, le loro case.<sup>32</sup>

Nell'anno della sua canonizzazione, dappertutto c'è chi attesta miracoli dovuti al frate; in mancanza di meglio c'è chi prova a fabbricarli da sè. Si spiega così il caso della statua che lacrimerebbe sangue a Messina (in marzo). Su di una presunta lacrimazione di sangue a Raffadali, in aprile, cadrà subito il silenzio, così come l'anno successivo per una presunta lacrimazione di sangue, in agosto, a Catenanuova. Quel che accade a Castel di Iudica, un piccolo centro dell'entroterra

---

<sup>27</sup> "La Sicilia", 11 giugno 2002, p. 16.

<sup>28</sup> "La Sicilia", 1 luglio 2002, p. 19.

<sup>29</sup> "La Sicilia", 20 marzo 2003, p. 31, 23 marzo 2002, p. 32 e 28 agosto 2002, p. 26.

<sup>30</sup> "La Sicilia", 5 marzo 2002, p. 32.

<sup>31</sup> "La Sicilia", 21 settembre 2002, pag. 3.

<sup>32</sup> "La Sicilia", 18 gennaio 2001, p. 2. Oggi, 31 gennaio 2001, p. 7.

etneo, sembra inizialmente appartenere a questa categoria di eventi; ma presto assume ampia risonanza, soprattutto in virtù di quella che appare la sua caratteristica principale, la durata nel tempo.

### **Una statua che lacrima e suda**

La vicenda di Castel di Iudica inizia il 10 luglio 2002. Durante una riunione di preghiera davanti alla statua (da poco tempo collocata, ed inaugurata ufficialmente il 16 maggio 2002), uno dei fedeli nota alcune gocce di liquido che colano dal mento e solcano la barba; di fronte a ciò che sembra inspiegabile, presto si grida al miracolo. Nei giorni successivi le gocce scolano (o almeno così viene riferito) anche dall'altezza dello stomaco, dal cordone del saio e dal gomito destro. Poi il fenomeno continua in misura notevolmente ridotta solo dal gomito. Il gocciolamento si verifica a qualunque ora e con qualunque condizione atmosferica, anche se non tutti i giorni: ogni volta, per pochi minuti, cadono poche e rade gocce. Col passare del tempo lo sgocciolamento si dirada.



Omaggio di fiori dopo il presunto prodigio.

Folle di pellegrini giungono a Castel di Iudica, per assistere al fenomeno. E ben presto il sindaco del paese, Giuseppe Grasso, si schiera apertamente con i credenti. Il 31 luglio, poco prima di una annunciata conferenza in Comune, la statua gocciola dal gomito, per la gioia di fotografi e teleoperatori; molti raccolgono le gocce sui fazzolettini e qualcuno asserisce di intravedere su di essi in controluce le stimmate del Santo.<sup>33</sup>

---

<sup>33</sup> “La Sicilia”, 1 agosto 2002, pag. 16.

Durante la conferenza stampa il sindaco rende noto che le gocce finora raccolte sono state sottoposte ad analisi di laboratorio, che tuttavia non sono state in grado di dimostrare

«in maniera inequivocabile che tipo di sostanze siano le gocce e che pertanto si provvederà quanto prima a farle ripetere, magari in due diversi laboratori».<sup>34</sup>

Il 1 agosto, sull'edizione calabrese della "*Gazzetta del Sud*" il giornalista Mimmo Calabrò (che avrà un ruolo decisivo nella vicenda, e che alla fine resterà in fondo l'unico a parlare del 'miracolo'), scrive:

«Sì, il braccio trasuda. Gocce limpide come cristallo puro. Gocce ferme che non scivolano sebbene il braccio sia in posizione inclinata e sebbene liscio perché di materiale bronzeo [...] C'è un comunissimo fazzoletto di carta cui è stata fatta cadere una goccia, e la goccia espandendosi ha "disegnato" sul tovagliolo la statua in miniatura di Padre Pio. Sì, a guardarla bene, si intravede il disegno e si ipotizza che sia proprio quella statua. Ma una bimbetta di sette anni, Eleonora, frena..."no, mi sembra la statua della Madonna", ma nessuno la sente [...]».

Il 2 agosto lo stesso cronista torna sul posto e può anche assaggiare il liquido:

«assaggio ancora un'altra goccia: è salata. Non v'è dubbio che il fenomeno c'è. È inspiegabile».<sup>35</sup>

La curia di Caltagirone tace; si muove invece la scienza, o meglio si attende un resoconto da parte del prof. Reinhard Glück (un cristiano protestante che afferma di non credere nei miracoli) direttore scientifico dell'Istituto 'Berna Biotech' di Berna, che si trova a Catania, dove ha interessi professionali, e che ha voluto interessarsi personalmente del caso

«uno scienziato di quei "veri", uno scienziato che può sedersi al tavolo con Bush per parlare di bioterrorismo o di pericoli di contaminazione [che, assieme alla multinazionale per cui lavora] non avrebbe compromesso la sua credibilità per una vicenda che, fondamentalmente, non li riguarda più di tanto ma che aveva solo suscitato curiosità scientifica».<sup>36</sup>

Viene a Castel di Iudica anche un

«altissimo dirigente del ministero della Sanità, membro della commissione del Vaticano, per la certificazione dei miracoli»;<sup>37</sup>

ma del suo passaggio non è rimasta alcuna traccia. Restano invece, abbondanti, le tracce del giornalista che, pubblicizzando il miracolo, diviene, almeno localmente, la star del momento.

Intanto, perfino sui media nazionali, si parla apertamente di evento prodigioso; e si muove una troupe della Rai.

Mentre la Curia di Caltagirone ancora tace, il parroco di Castel di Iudica non vuole saperne, e non si vede in giro nessun religioso, eccetto frate Attilio, un cappuccino che aveva appena pubblicato un libro sulla presenza del culto di Padre Pio in Sicilia; ma di lui non conosciamo il parere.<sup>38</sup>

---

<sup>34</sup> "La Sicilia", 1 agosto 2002, pag. 16.

<sup>35</sup> "Gazzetta del Sud", 2 agosto 2002.

<sup>36</sup> Calabrò M., 2002, pp. 38-39.

<sup>37</sup> Calabrò M., 2002, p. 31.

<sup>38</sup> Frate Attilio: *La Sicilia a Padre Pio*. Ed. Padre Pio da Pietrelcina.

Poi finalmente arriva il responso da Berna. E sui giornali compare la notizia che tutti attendevano: il liquido 'è simile alle lacrime diluite' e contiene 'proteine vive'. Reinhard Glück afferma pubblicamente

«Ciò che è accaduto non intacca i miei convincimenti religiosi ma bisogna ammettere che Padre Pio è un fenomeno incredibile e davvero senza spiegazione. È un fatto miracoloso...».<sup>39</sup>

Giusto il 9 settembre, il prof. Glück (definito dalla stampa locale 'lo scienziato del momento') riceve a Santa Maria di Licodia il premio 'Torre d'argento'.<sup>40</sup>

**Gazzetta del Sud**  
SABATO 7 SETTEMBRE 2002

**27**

---

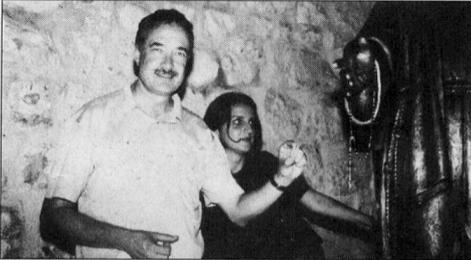
**PADRE PIO / Il liquido dalla statua a Castel di Iudica ha dato risultati sconvolgenti**

# Glück: è un miracolo

## La scienza non sa spiegarsi quelle proteine vitali

**Domenico Catalbrò**

CASTEL DI IUDICA - Ora che la scienza ha detto che nel liquido trasudato dalla statua di Padre Pio ci sono proteine vitali, che quel liquido non è acqua e che si tratta di lacrime umane con valori diluiti, ovunque si grida al miracolo. «Padre Pio si è trasferito a Castel di Iudica», dicono i devoti del luogo che dal 10 luglio assistono al fenomeno della trasudazione pressoché giornaliera, dal mento e dal braccio destro della statua di bronzo collocata nella piazza del paese il giorno della Santificazione del frate con le stig-



Il dott. Reinhard Glück a Castel di Iudica effettua il prelievo dalla statua

lasciando sempre residui di cellule morte) e per queste analisi il campione è stato portato alla sezione di Biologia molecolare della Berna. L'esame cui è stato sottoposto il liquido ha compreso un test Southern Blot e il risultato finale non ha dato nessuna traccia di Dna. Stamani, dunque, la scienza si pronuncia a Castel di Iudica, in una conferenza stampa indetta dal sindaco Pippo Grasso e alla quale è prevista non solo una straordinaria presenza di devoti che già da ieri sera sono giunti da varie zone della Sicilia e anche dalla Calabria, ma

I pellegrini giungono a migliaia, ed il paese ha difficoltà nell'accogliarli; i pochi negozi di alimentari esauriscono presto le scorte. Cosa c'è di meglio, per alimentare la nascente leggenda del miracolo, che associare i fatti di Castel di Iudica a qualcosa di più vicino al frate? La ghiotta occasione matura agli inizi di settembre. Alcune reliquie di Padre Pio si trovano a Catania, perché oggetto di una esposizione, ed allora il sindaco del paese, unitamente al comitato spontaneo nato dopo i fatti di luglio, coglie l'occasione per chiedere l'esposizione a Castel di Iudica della più ammirata fra quelle reliquie: un guanto che copriva le stimmate. Con il guanto giunge a Castel di Iudica anche Alberto Festa, pronipote del medico che a suo tempo attestò, in contrasto con le autorità ecclesiastiche, la 'soprannaturalità' delle stimmate di Padre Pio. Nel frattempo qualcuno ha già affermato di essere guarito toccando l'acqua prodigiosa fuoriuscita dalla statua.

### Come mi interessai al 'prodigio'

Il 4 agosto 2002 mi recai per la prima volta a Castel di Iudica. Trovai pochi anziani che sostavano davanti alla statua, e chiesi loro qualche notizia, spiegando che

<sup>39</sup> "Gazzetta del Sud", 8 settembre 2002.

<sup>40</sup> "La Sicilia", 10 settembre 2002, p.19.

dovevo scrivere un articolo per una rivista. Uno di loro mi invitò a parlare bene del paese, di cui nessuno si ricorda mai. Quando chiesi cosa pensavano di quanto stava succedendo mi invitarono a leggere i ritagli di giornale esposti in una bacheca su di un lato della piazzetta; mi dissero che ogni tanto la statua gocciolava dal gomito, (ma accadeva raramente) e che uscivano pochissime gocce, molto lentamente. Per quanto direttamente li riguardava non sapevano che pensare; aspettavano il giudizio delle autorità. Mi sembrò brava gente. Rimasi almeno un'ora vicino alla statua, osservando e fotografando anch'io non più di quattro-cinque gocce cadere, da quella che appariva una fessurazione sul gomito; null'altro sul resto della statua, se non le esili tracce del passaggio delle 'lacrimazioni' precedenti. Non potei indagare oltre, anche perché nel frattempo la piazzetta cominciava ad affollarsi.

La sera stessa mi recai a trovare a Catania il Calabrò, che tanto stava scrivendo entusiasticamente su quei fatti. Mi accolse con cortesia, e mi esibì il famoso fazzolettino di carta, in cui tuttavia scorsi null'altro che una confusa e assai tenue macchia centrale. Lo misi a corrente della mia impressione che le gocce cadessero da una fessura; gli proposi la spiegazione più semplice, ovvero che quella che usciva era acqua rimasta dentro la statua al momento della installazione. Ma lui replicò che la statua era un pezzo unico, chiusa anche sul fondo, e che al suo interno non si sarebbe mai potuta raccogliere dell'acqua, anche perché laggiù non pioveva letteralmente da mesi. Me ne andai perplesso, ma deciso a tornare a Castel di Iudica.

Così quattro giorni dopo tornai in paese stavolta armato di specillo per verificare l'entità della fissurazione, e scegliendo l'ora di pranzo, nella speranza che davanti alla statua vi fosse meno gente possibile. Scattai altre foto ravvicinate e poi provai con lo specillo, che si infilò totalmente (per molti centimetri) nella fessura precedentemente individuata. Ma ero stato visto con sospetto da qualcuno; così dopo un poco vidi giungere un vigile urbano che mi chiese con una certa severità, ma senza malanimo, se stavo manomettendo la statua. Gli spiegai che la stavo semplicemente studiando e gli chiesi se si erano resi conto della fissurazione. Non mi rispose, ma mi pregò cortesemente di allontanarmi, perché la mia presenza disturbava i presenti. Così me ne andai. Ed ancora una volta mi recai a riferire il tutto al solito giornalista, che si mostrò tuttavia sempre più convinto del fatto suo, ed anzi mi parlò delle analisi che erano state avviate a Berna, di cui attendeva con impazienza l'esito.

Quando finalmente, a settembre, le analisi furono rese pubbliche, tornai ancora una volta dal Calabrò. Sul momento manifestai la mia più assoluta fiducia circa la serietà delle analisi condotte a Berna, perfino complimentandomi per l'inusuale impegno dello studioso svizzero; che non conoscevo se non in foto, ma che mi veniva ancora una volta presentato come una assoluta autorità nel suo campo, e dunque degno della massima considerazione. Ma altrettanto serenamente ribadì la mia ferma convinzione che tali analisi non portavano a nulla ed anzi erano più una prova contraria al 'miracolo' (ovvero alla presunta origine 'vitale' del liquido) che a suo favore, per motivi che esporrò più avanti e che mi furono subito ben chiari. Le uniche mie incertezze restavano allora quelle su come spiegare la fuoriuscita del

liquido dai fori, nei modi e nei tempi in cui era avvenuta; ma avrei avuto modo in seguito di ripensarci.



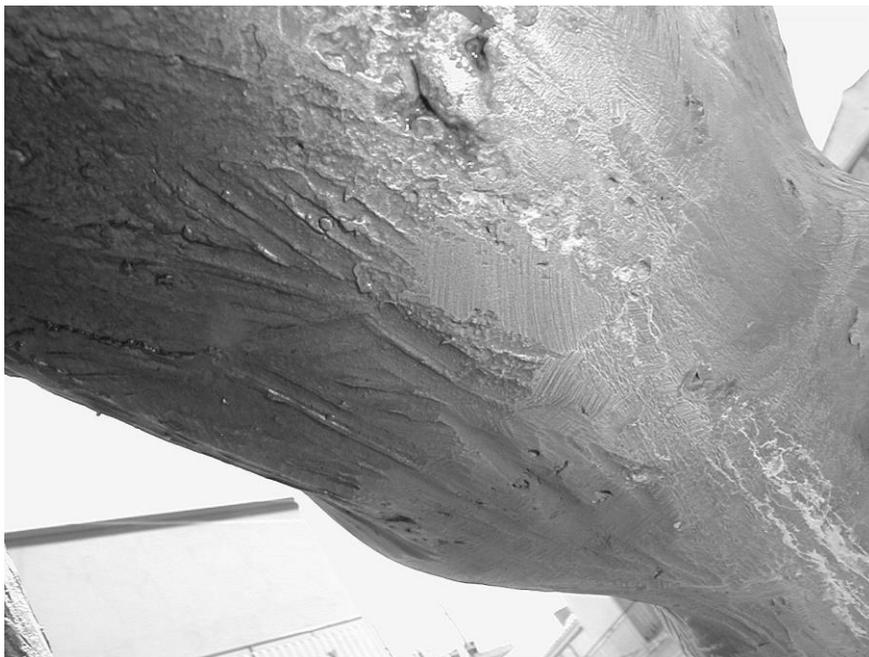
Uno dei fori sul gomito da cui fuoriesce il liquido

Ricevetti dunque una copia del comunicato stampa della “Etna Biotech”, e potei copiare i dati analitici delle singole analisi, che non erano riportati per intero sul comunicato stampa e che egli non era autorizzato a fornirmi in originale, perché, secondo quanto mi fu detto, le analisi non erano ancora concluse ed il prof. Glück se ne riservava la divulgazione in un secondo tempo, mediante pubblicazione su di una rivista scientifica. Mi fornì comunque l’indirizzo email di Glück (cui in effetti qualche giorno dopo scrissi, e che rispose ai miei quesiti, senza aggiungere sostanzialmente nulla a quanto già sapevo).

Le precauzioni di Calabrò mi fecero sorridere; da un parte perché certamente non avrei mai pensato di approfittare della ‘soffiata’ per pubblicare subito qualcosa; dall’altra perché, come gli spiegai, non vedevo un motivo valido per il quale una persona di prestigio, per giunta dichiaratasi non credente ai miracoli, avrebbe dovuto esporsi pubblicamente su una faccenda tutt’altro che chiara (infatti a mio avviso il liquido, secondo le analisi, era troppo diverso dalle lacrime) e che certamente in futuro sarebbe stata considerata risibile.

Ho ben presente il commento del giornalista a questa mia perplessità. Affermò più o meno che lui non sapeva che pensare; che in partenza era scettico, ma ora, di fronte ad un giudizio scientifico autorevole, non poteva fare altro che accettarlo.

Certamente, dopo quel colloquio, tornai a casa molto perplesso; per il ruolo che in questa vicenda ora giocava lo scienziato interpellato. Mi trovavo certamente di fronte, pensavo, ad uno di quei classici casi di logica a doppio binario; ovvero, fino ad un certo punto uno scienziato ragiona secondo classici metodi scientifici, poi, entrato in una zona di dubbio risolve il problema cambiando registro, e facendo prevalere giudizi irrazionali, favoriti da una fede o idea preconcepita. Cercavo di capire se la pressione dei media e dell'ambiente potessero avere interrotto il filo logico dell'uomo di scienza; o se più semplicemente vi fosse da qualche parte un errore metodologico; forse le provette erano state inquinate al momento della raccolta?



Le strie lasciate sul gomito dal liquido che cola

Forse la statua era stata toccata da troppe persone? Ma ero ancora fuoristrada; perché mi mancava ogni conoscenza tecnica sulla lavorazione del bronzo, lacuna che dunque avrei cercato di colmare rapidamente. Perché infatti la chiave di volta per demolire quelle conclusioni miracolistiche, divenne innanzitutto questa: non il fatto che quel liquido somigliava troppo poco ai liquidi umani, ma che esso somigliava troppo a qualcosa che aveva relazione (o avuto relazione) con il bronzo o con la bronzatura.

## Un presuntuoso volumetto

Sul finire del mese di dicembre 2002 apparve sul quotidiano "La Sicilia", con grande enfasi, l'annuncio della prossima uscita in tutte le edicole di un libro del Calabrò sui fatti di Castel di Iudica, di cui oramai le cronache non parlavano più, dopo il giudizio negativo della Diocesi di Caltagirone; dunque la mia curiosità era notevole.

### CASTEL DI IUDICA

## Il mistero della statua di Padre Pio nel racconto di un giornalista

Una serata densa di partecipazione e di spiritualità resa ancor più interessante per la presenza della Chiesa, per la presentazione del libro del giornalista Mimmo Calabrò.

Presente anche una moltitudine di autorità con in testa il rappresentante del governo, il prefetto Alberto Di Pace, il presidente della Provincia, Nello Musumeci, l'assessore provinciale Linka Zangara, i comandanti provinciali dell'Arma, col. Vito Damiano e della Guardia di finanza, col. Mario D'Alonzo, i deputati regionali Gino Ioppolo e Angelo Moschetto, l'on. Pippo Russo, deputato già nella prima legislatura all'Ars, l'ex presidente della Provincia Carmelo Rapisarda e vari sindaci.

Complimenti per il libro sono stati rivolti anche dal sottosegretario di Stato ai

Beni culturali, Nicola Bono, dal presidente dell'Assemblea Regionale Siciliana, Guido Lo Porto, dal vice presidente della Regione Giuseppe Castiglione e dall'assessore regionale Fabio Granata.

L'arcivescovo di Caltagirone, mons. Vincenzo Manzella - impegnato nelle ordinazioni sacerdotali - è stato rappresentato dal vicario della Diocesi, mons. Messina. La presentazione del libro si è svolta nella biblioteca stracolma di fedeli del Frate di Pietrelcina, la cui statua, collocata nel paese, dal 10 luglio trasuda gocce di liquido dal mento e dal braccio. Un fenomeno inspiegabile che si continua a ripetere a distanza di tanti mesi.

Le gocce (è stato escluso che si tratti di acqua), analizzate nel laboratorio dell'Istituto sieroterapico Berna, hanno attestato che si tratta di un liquido che con-

tiene proteine vitali, tre delle quali sono compatibili con le lacrime umane. La copia delle analisi della Berna, la descrizione dei metodi di ricerca e i grafici dei test, sono riprodotti in esclusiva nel libro.

Il sindaco Pippo Grasso domenica scorso nel corso di una cerimonia ha conferito la cittadinanza onoraria al giornalista Mimmo Calabrò. Un ringraziamento e il riconoscimento è stato esternato dal prof. Salvatore Piazza, a nome del comitato Padre Pio che avviò la sottoscrizione popolare per l'acquisto della Statua.

Anche il prefetto Alberto Di Pace ha apprezzato il libro su Padre Pio, e soprattutto i sentimenti che se ne raccolgono chiaramente dalla lettura, che avvengono e coinvolgono.

Un articolo non firmato pubblicizza su "La Sicilia" del 24 dicembre 2002 il volume sul 'miracolo'. L'elenco delle autorità che hanno partecipato alla serata di presentazione è sintomatico di quanto l'evento suscitò l'interesse soprattutto dei politici. Non si dice ovviamente nulla su quanto effettivamente tutte queste persone credano a quanto sostenuto nel volume. La presenza di un rappresentante della Curia di Caltagirone appare quanto mai strana, dopo i rilievi negativi di parte.

Di fronte a quelle circa 90 pagine piene di foto ma con ben poca scienza, il mio atteggiamento variò fra il riso e l'indignazione. Più che fare cronaca, si trattava a tutti gli effetti di un volumetto pubblicitario per il paese, con in primo piano le rivelatorie parole del presidente della provincia di Catania (in prima fila accanto al sindaco, davanti alla statua, il giorno della santificazione di Padre Pio il 16 giugno 2002) rivolte inizialmente al giornalista:

«Vediamo se possiamo dare una mano col turismo religioso a...» (p. 9).

Vale la pena citare qualche pagina di questo volume, che certamente non darà gloria al suo autore.

Come nei resoconti sui primi viaggi a Fatima, o come il viaggio a Lourdes di Alexis Carrel, o come l'itinerario verso l'esilio del protagonista di "Cristo si è fermato ad Eboli", il viaggio verso Castel di Iudica del giornalista vi è descritto inizialmente come un'insolita avventura verso una terra estrema. Ma più che nei

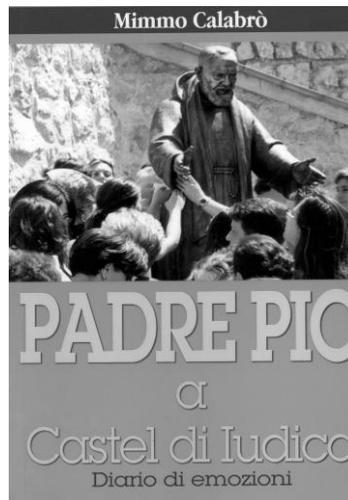
resoconti di Fatima di Avelino de Almeida, la concessione al miracolo del giornalista ‘laico’ è tutt’altro che condivisibile:

«Resto un cronista che racconta quel che ha visto con una confessione laica: sono partito scettico, ho continuato perplesso, arrivo impressionato. Non offro ipotesi scientifiche diverse da quelle che la scienza ha detto; so solo di vedere tanta gente con gli occhi lucidi, quasi parlante con la statua. Questo è un miracolo in tempi in cui nessuno parla più neanche con se stesso» (p. 5).

Al giornalista conviene ovviamente far credere che la scienza sia rappresentata da quel solo consulente citato. Ma lui, lo ‘scettico’, cosa ne deduce? Secondo il suo stesso racconto, la notte del 31 luglio, torna sul luogo del miracolo e (in oltre due ore di indagine!) cerca di capirci qualcosa:

«...ipotizzo i mille trucchi possibili per fare gocciolare quella statua. La scruto da cima a fondo, busso ovunque per capire se è vuota. Sposto perfino i vasi con i fiori e con l’acqua pensando che potesse registrarsi un fenomeno di assorbimento di umidità. Guardo attorno i pavimenti ed i muri perimetrali per osservare eventuali tracce di umidità. Asciutto...Secco. E la statua gocciola ancora» (p. 20)

Incredibile a dirsi, il testimone ‘imparziale’ e ‘attento’ non avrebbe notato i vistosissimi buchi da cui fuoriesce l’acqua!



Ma ecco che mi ritrovo chiaramente quanto inaspettatamente citato, in forma anonima, nella storia raccontata:

«quel pomeriggio mi raggiunge in redazione un medico che si interessa di fenomeni paranormali; ha letto gli articoli e ne vuole discutere. E’ incredulo, è scettico, ipotizza chissà quali trucchi. Non è convinto, per cui si “arma” di uno spillone e si reca a Castel di Iudica con l’obiettivo di infilarlo attraverso i fori del gomito nella zona della trasudazione. Ha fatto tutto in fretta e... meno male per lui. Non trova trucchi, deve piegarsi a quella inspiegabile realtà e sconsolato per non avere svelato il mistero dell’imbroglio fantasticato, va via. Ancora in paese lo stanno cercando e vorrebbero individuarlo per restituirgli esattamente ciò che ha osato fare alla statua. Lo stesso medico mi richiama tranquillizzandomi (ma io già lo ero) che non aveva

notato nulla di anormale e si pone mille domande sui perchè. Speriamo che trovi una risposta, in maniera da stare in pace» (p. 25)

Non è facile descrivere la mia indignazione nel leggere queste frasi. Ero stato descritto come 'sconsolato' e 'senza pace'. La ritenni una vigliaccata. Il giornalista si era inventata a metà una storiella sullo scettico scornato per mettersi in bella luce, per fare risaltare meglio il suo edificante raccontino.

In realtà, a suo tempo, mi ero semplicemente chiesto se quell'uomo si rendeva conto dell'assurdità di quello che raccontava sui giornali; quanto fosse pronto ad esporsi al discredito, una volta spiegati, in seguito, razionalmente i fatti. Eppure gli avevo spiegato cosa era certamente successo: che dell'acqua, originariamente ritenuta entro la statua, era semplicemente scolata da alcune fessure. Quel giorno non era stata la mia 'fede' scientifica a vacillare; ero piuttosto preso da meraviglia di fronte alla sua cecità. La presunta immagine in miniatura sul fazzoletto, ad esempio, in realtà era alta circa 15 centimetri: ed era impossibile che potesse derivare da una sola goccia (forse quella riprodotta sul volumetto è stata sottoposta ad un trattamento elettronico di accentuazione?).

Calabrò aveva raccontato di paesani pieni di rancore verso l'incauto esaminatore; a me invece erano sembrati brave persone, solo perplessi di fronte a ciò che non capivano (ed anzi, a mio avviso, meno propensi al miracolo di quanto i giornali hanno fatto intendere), ma tutt'altro che astiosi verso un intruso; anche se, è vero, qualcuno aveva chiamato i vigili urbani vedendomi troppo vicino all'oggetto di cotanto stupore.

Sul momento pensai di querelare il giornalista. Ma prima dovevo tornare a Castel di Iudica. Un carabiniere con cui ebbi modo di discutere ricordava bene il fatto; gli feci visionare il libro di Calabrò; ma lui mi assicurò che sicuramente nessuno mi aveva cercato nè indirettamente minacciato, e che il vigile che quel giorno mi aveva interrogato in piazza era proprio il comandante, che non aveva relazionato nulla. Che senso avrebbe avuto presentare una querela? Per quale reato?

Tornai a casa deciso almeno a mettere per iscritto la vicenda. Ma prima, forse, sarebbe stata necessaria una visita al negozio che aveva venduta la statua, per saperne qualcosa di più.

### **Una statua con i buchi**

Mi sono sempre chiesto se qualcuno abbia riferito alla fonderia che l'ha realizzata il fatto che la statua è palesemente difettosa (a meno di non ritenere miracolose le sue stesse imperfezioni). Apriti cielo; qui si sarebbe dovuta chiedere la sua sostituzione (o uno sconto sul prezzo) anziché gridare al miracolo!

Qualcuno l'ha pensato? Non si può leggere veramente all'interno della mente delle persone. Ma neanche posso credere che nessuno abbia fatto questa riflessione di fronte a quel gomito 'tarlato'. Quanti fra quelli che hanno celebrato, per calcolo politico, il 'miracolo', avranno poi in realtà sorriso nel loro intimo? La fede popolare può anche andare bene; ma è fin troppo docile strumento a disposizione di chi ne vuole e sa abusarne.

Non ho finora letto, sui giornali, di nessuno che si sia lamentato della statua di Castel di Iudica, evidentemente fusa in modo imperfetto. Forse a volte capita, e dunque non sarebbe neanche un problema.

Dopo essermi posto per la prima volta questo quesito ho cominciato a girare intorno alle statue, soprattutto quelle di Padre Pio (onnipresenti oramai; alcune belle, altre molto meno); qualcuna l'ho anche fotografata, celandomi fra i pellegrini; oppure sono andato a far loro visita furtivamente, in orari inconsueti, per vederle più da vicino senza turbare i devoti in preghiera, per toccarle un poco e vedere se avevano qualche buco o qualche patina biancastra. Ma la ricerca è stata negativa: forse anche il 'miracolo' di una statua con i buchi era avvenuto solo a Castel di Iudica!



Il Padre Pio 'gemello' di Adrano

La mia ricerca ebbe un esito imprevisto. Diversi mesi dopo la 'lacrimazione', fra i tanti ritagli di giornale raccolti negli ultimi anni, colsi il nome dello scultore Nicola Arrighini, di Pietrasanta (Lecce) citato in un articolo del novembre 2001,<sup>41</sup> in cui si riferiva dell'inaugurazione di una statua ad Adrano, grosso centro del catanese. Il Padre Pio visibile nella foto allegata all'articolo sembrava proprio simile a quello di Castel di Iudica. Possibile che uno scultore ne avesse approntate due versioni simili? O erano proprio due copie di una stessa statua?

Qualche giorno dopo mi recai ad esaminarla, e mi ci volle un attimo per avere la conferma che la statua era proprio una perfetta copia di quella che oramai

---

<sup>41</sup> La Sicilia, 20 novembre 2001, pag. 27.

conoscevo minuziosamente. La stessa, ovviamente, tranne i buchi e gli squarci! In pratica il gemello sano del malformato Padre Pio di Castel di Iudica. Oramai veniva meno la necessità di una visita a San Giovanni Rotondo, almeno sotto questo punto di vista.



Il Padre Pio di Adrano ha un gomito privo di imperfezioni

### **Da dove origina il liquido che gocciola?**

Poiché è indubbio che il liquido ‘miracoloso’ fuoriusciva dall'interno della statua gocciolando attraverso i fori e le fessure presenti sul braccio (e probabilmente anche in altre zone), il passo successivo è chiedersi quale ne fosse l'origine.

Se si trattasse di un miracolo, l'acqua dovrebbe generarsi appunto miracolosamente; ma se restiamo con i piedi per terra, è indubbio che all'interno della statua esisteva una certa raccolta, un deposito di questo liquido, in quantità non precisabili. Immagino dunque tre possibili alternative: (a) che il liquido fosse presente all'interno della statua già prima della sua posa sul piedistallo, (b) che via sia penetrato durante le operazioni di muratura, (c) che vi sia entrato successivamente.

L'ipotesi più plausibile è ovviamente che l'acqua sia entrata all'interno durante la posa, giacché la statua è cementata sul basamento ed il cemento fresco è ovviamente ricco di acqua. Tale ipotesi era stata in effetti avanzata sulla stampa; ma si fece capire che la statua era chiusa alla sua base.

Invece la statua, come tutte le statue, è aperta alla base e se dunque la superficie di cemento su cui poggia fa ora parte del suo interno è doveroso prendere in seria

considerazione l'ipotesi che effettivamente sia l'acqua non legata al cemento e rimasta alla superficie di esso dopo la sua solidificazione ad essere successivamente evaporata.

Se non si crede a ciò, occorre ipotizzare che il liquido fosse già presente all'interno prima della posa. In questo caso l'acqua dovrebbe essere penetrata all'interno durante il processo di fusione, ed esservi rimasta dentro perché qualcosa aveva temporaneamente ostruito i fori; o semplicemente perché non era mai stata rovesciata. Ma evidentemente tutto ciò non è accaduto, perché le statue non hanno uno spazio interno chiuso.

L'ultima ipotesi, che l'acqua sia penetrata nella statua successivamente alla sua posa mi sembra decisamente da scartare, in primo luogo per le caratteristiche meteorologiche del luogo e del periodo, una primavera-estate calda ed asciutta e poi per la posizione dei fori principali, sotto il gomito destro, non direttamente raggiungibili dall'eventuale acqua piovana che avrebbe potuto scorrere lungo il braccio.

Ma perché l'acqua presente all'interno della statua prese a gocciolare?

La prima cosa che mi viene in mente è una semplice caduta per gravità: l'acqua scorre dall'alto in basso all'interno del braccio e giunta vicino al gomito trova una facile via di uscita. Il problema da risolvere è quello di dimostrare come possa fare l'acqua a trovarsi (ad intervalli irregolari e per durate variabili) al di sopra del livello del gomito. La soluzione, forse, non è poi così difficile e ciascuno la può verificare in casa sua: in un ambiente riscaldato, come quello che si forma durante un bagno caldo, le mattonelle e gli specchi si coprono di condensa che poi lentamente evapora, oppure scola quando la stanza successivamente si raffredda. Se applichiamo questo modello è facile pensare che l'acqua presente all'interno della statua possa essere andata incontro, ad intervalli irregolari, a processi di evaporazione in quanto l'elevata temperatura presente nella calda ed asciutta estate di Castel di Iudica risultava ulteriormente esaltata all'interno della statua. A questa prima fase di evaporazione dovrebbe essere seguita una seconda fase di deposito della condensa su tutte le pareti della statua, massimamente quelle del braccio e dell'interno del mento. A questo punto l'acqua diveniva libera di gocciolare verso il basso o perché l'elevata quantità della condensa ne provocava la caduta (anche se esternamente la temperatura era calda) o nel corso di un successivo periodo di raffreddamento. Questo modello avrebbe il merito di spiegare facilmente perché la statua gocciolasse anche di notte, sia pure in misura minore che durante il giorno; probabilmente non tutta la condensa riusciva a 'scivolare' lungo le pareti durante il giorno quando la temperatura si manteneva ancora sufficientemente alta, ma ciò le riusciva possibile durante la notte quando la temperatura sia esterna che interna alla statua diminuiva sensibilmente.

Questo modello spiega bene, ovviamente, anche il perché la fuoriuscita del liquido dalla statua, assai copioso all'inizio, si era rapidamente ridotta in seguito: per il progressivo esaurimento della riserva di liquido all'interno della statua.

### Le analisi sul liquido

Nel comunicato stampa della “Etna Biotech” del 5 settembre 2002 si legge che il liquido in esame ha innanzitutto una osmolarità di 21 mOsmol, laddove l’acqua pura ha 0 mOsmol e i liquidi fisiologici umani hanno 300 mOsmol

«risultato che fa pensare alla soluzione come se si trattasse di lacrime diluite»; ma dal punto di vista scientifico si tratta di una affermazione senza senso: sarebbe stato invece corretto scrivere semplicemente che il liquido era qualunque cosa tranne che acqua pura.

Ma le note dolenti vengono quando si passa ai valori dei componenti inorganici riscontrati:

	Statua	Lacrime umane	Acqua pura
<b>Cloruri mg/l</b>	33	4500	assenti
<b>Nitrati mg/l</b>	9	assenti	assenti
<b>Solfati mg/l</b>	1119	assenti	assenti

Il comunicato stampa sostiene che:

«Poiché la concentrazione salina rispecchia quella di un essudato di origine umana si è pensato di esaminare la presenza eventuale di proteine», esame che ha dato il seguente esito:

	Statua	Lacrime umane	Acqua pura
<b>Proteine mg/l</b>	35	8000	assenti

A questo punto, il campione è stato sottoposto ad ulteriori indagini volte a ricercare un inquinamento batterico o da alghe, con esito negativo.

Le conclusioni del referto di Berna (che riporto nella traduzione italiana presente nel libro di Calabrò) sono queste:

*«Risultati.* Le lacrime umane diluite 100 o 200 volte mostrano un numero di proteine maggiori di peso molecolare alto o basso. In aggiunta ci sono alcune proteine minori di peso molecolare intermedio. Il campione di Padre Pio non mostra alcuna di queste proteine maggiori. Tuttavia, sembra contenere in comune al campione di lacrime umane almeno tre delle proteine minori (frecce) in quantità grosso modo equivalenti. Quantità appena rilevabili di una quarta proteina sono visibili al livello delle proteine delle lacrime umane di alto peso molecolare. Poiché i contenuti di proteine del fluido di Padre Pio e dei campioni umani sono grosso modo simili è ovvio che le bande viste nel fluido di Padre Pio non vengono da una contaminazione da lacrime umane.

*Conclusione.* Il campione di Padre Pio contiene alcune proteine di peso molecolare intermedio che possono essere presenti anche nelle lacrime umane».

Nel comunicato della “Etna Biotech” si precisa dunque:

«questo esame ha molto sorpreso i ricercatori svizzeri, poiché la presenza di proteine è una chiara prova della presenza di elementi vitali».

In maniera assolutamente stupefacente, il comunicato ‘scientifico’ si conclude come lo avrebbe fatto un qualunque scritto agiografico:

«Anche se la serie di saggi scientifici effettuati su questo campione non si sono completati, viene da ritenere affascinante l'eventualità di catalogare questo fluido misterioso come simile a lacrime di esseri viventi anche se molto diluite, mistero che rientrerebbe nella serie di avvenimenti di natura miracolosa che hanno sempre costellato la vita di Padre Pio e che sono proseguiti anche dopo la sua morte. Questi risultati preliminari tendono comunque alla possibilità che in ogni caso si tratti di una sostanza diversa da acqua pura».

### **Le analisi disposte dalla Diocesi di caltagirone**

Il 27 settembre 2002, il vescovo di Caltagirone Mons. Manzella, aveva nominato un collegio di consulenti, cui affidare l'incarico di esaminare il liquido prelevato a Castel di Iudica.

Per questo motivo, dopo un preliminare contatto telefonico, mi recai presso il Vescovado di Caltagirone, dove mi fu consegnato con grande cortesia e disponibilità il "Verbale conclusivo delle operazioni di consulenza collegiale", autorizzandomi verbalmente anche alla sua pubblicazione.

Questo verbale, redatto il 28 ottobre 2002, esprime un giudizio conclusivo sulle analisi compiute, in due distinti laboratori, sul liquido prelevato a Castel di Iudica.

A proposito dell'esame praticato presso il laboratorio di Acireale diretto dal dr. Vecchio afferma:

«I dati più significativi emersi dall'indagine chimica sul reperto in questione [...] depongono per un evidente eccesso di anione Solfato, di per sè incompatibile, nella concentrazione riscontrata, con la natura biologica»;

ed a proposito dell'esame compiuto presso la "Casa sollievo della sofferenza" di San Giovanni Rotondo, commenta:

«Le indagini [...] evidenziavano esclusivamente la presenza dello Ione Calcio in quantità, comunque, poco significativa. I restanti parametri analizzati sono perfettamente confrontabili con quanto riscontrato sull'acqua di fonte».

Dunque la relazione conclude:

«il Collegio, esaminati i dati a disposizione, ritiene di potere affermare con sufficiente evidenza oggettiva, che il liquido in esame è di natura non biologica».

Nel primo caso i valori riscontrati erano i seguenti:

	<b>Campione</b>	<b>Valori normali medi nella massa secca del sudore</b>
<b>Solfati ppm</b>	528,68	assenti
<b>Fluoruri ppm</b>	1.32	assenti
<b>Bromuri ppm</b>	9.22	assenti
<b>Cloruri ppm</b>	2.43	730.0
<b>Fosfati ppm</b>	Assenti	0.24
<b>Nitriti ppm</b>	0.55	assenti
<b>Nitrati ppm</b>	1.22	assenti

In pratica, il liquido esaminato non ha nulla in comune con le lacrime. E viene confermata la notevole quantità di solfati, reperto non così strano all'interno di una statua di bronzo.

Nel secondo caso i valori riscontrati erano i seguenti:

	<b>Campione</b>	<b>Valori normali nel siero</b>
<b>Glucosio mg/dl</b>	0	70-110
<b>Urea mg/dl</b>	1	10-50
<b>Creatinina mg/dl</b>	0.02	0.50-1.30
<b>Proteine totale g/dl</b>	0.06	6.0-8.7
<b>Sodio mEq/l</b>	2	135-153
<b>Potassio mEq/l</b>	0.25	3.50-5.30
<b>Cloro mEq/l</b>	4	85-112
<b>Calcio mg/dl</b>	39.95	8.10-10.40
<b>Fosforo mg/dl</b>	-0.04	2.70-4.50
<b>Magnesio mg/dl</b>	0.04	1.60-2.60
<b>Acido urico mg/dl</b>	0.01	2.40-7.10
<b>Sideremia microg/dl</b>	-1	35-158
<b>Colesterolo mg/dl</b>	0	110-200
<b>Trigliceridi mg/dl</b>	0	10-200
<b>Bilirubina totale mg/dl</b>	0.01	0.20-1.20

Ancora una volta, nel liquido 'trasudato' non si era riscontrato nulla di biologico. In particolare, la quantità di proteine era assolutamente irrisoria, probabilmente compatibile con un minimo inquinamento ambientale del campione.

### **Di che natura è dunque il liquido gocciolato?**

Le analisi compiute a Berna descrivono due categorie di sostanze contenute nel liquido repertato: le inorganiche e le organiche, che vanno considerate innanzitutto separatamente.

Cominciano dalle sostanze inorganiche. Quella (e di gran lunga) più rappresentata, è il solfato, che con gli organismi viventi a ben poco da spartire. A grande distanza si pongono gli altri elementi (cloro etc.) onnipresenti, invece, sia nel mondo organico che in quello inorganico.

Se si considera isolatamente la percentuale relativa di questi elementi presenti in tracce, essa non è minimamente raffrontabile con quanto riscontrabile nei liquidi biologici, in primis le lacrime; direi proprio che essa è assolutamente casuale. Quale è dunque la presunta similarità fra questo liquido analizzato e le lacrime umane, visto che non è rispettato il dosaggio (è assolutamente una forzatura parlare di lacrime diluite), né il rapporto percentuale relativo fra i singoli ioni, e tenuto presente che per cercare di fare quadrare i conti bisogna innanzitutto ignorare il componente più importante e cioè i solfati? Non sarebbe stato più ovvio affermare che questo liquido può somigliare a molti altri liquidi purché in mezzo ci siano innanzitutto molti (ma proprio molti) solfati?

Quando si passa a considerare la componente organica del liquido il discorso si fa molto più complicato e decisamente più tecnico.

*Lo scienziato*

## «Miracolo? Di certo è inspiegabile»

CASTEL DI JUDICA - "Continuerò le analisi. Ci mancherebbe. Mi insegue la voglia di capire, la curiosità. Un enigma da risolvere: non potrei chiedere di meglio".

Razionale, Reinhard Glueck, esperto di biotecnologie, responsabile ricerca e sviluppo dell'istituto svizzero Berna - dove i "suoi" ricercatori hanno analizzato quelle "lacrime" senza nulla saperne, così da non poter essere influenzati - e presidente di Etna Biotech, la società fondata alle falde dell'Etna che si appresta a varare i suoi primi brevetti made in Catania in nome della guerra senza quartiere contro "incubi" quali cancro e Alzheimer.

Ore dopo aver concluso la presentazione pubblica dei primi risultati delle analisi, Glueck è ancora lì, a parlare con gli operai che hanno costruito il basamento per la statua. "Questa gente mi sta insegnando molto, in tutti i sensi". Intanto, però, dell'essudato può già dire qualcosa: contiene io-

ni di cloro, elementi fisiologici e proteine. "E' ad alta concentrazione di proteine. Ed è completamente sterile. Se noi piangiamo le nostre lacrime sono sterili e contengono proteine". Le analisi hanno anche escluso la possibilità che possa trattarsi di alghe, "perché non è stata riscontrata la presenza di Dna vegetale". Inoltre, "nessuna contaminazione batterica è stata messa in evidenza, sia con l'analisi al microscopio, sia dopo una serie di test specifici e molto sensibili". Così, "anche se la serie d'esami non è ancora completa, possiamo ritenere questo fluido misterioso simile a quello delle lacrime d'esseri viventi, anche se molto diluite. Questi risultati preliminari fanno pensare, comunque, che in ogni caso si tratti d'una sostanza diversa da acqua pura".

Miracolo? "Non spetta a me dirlo. Ma posso rispondere come mi ha risposto una volta un prete cattolico. I miracoli esistono, mi disse, e il più grande miracolo è l'amore".

Secondo "La Sicilia" dell' 8 settembre 2002, lo scienziato svizzero non ha certo palesato prudenza!

Partiamo dal dato di fondo: nel liquido sono comprese delle proteine definite 'vitali'. Dire vitali non significa ovviamente nulla; sostenere che sono lì perché c'è un organismo che le sta producendo e che esse ne sono parte è del tutto arbitrario. Poiché il bronzo, per quello che ne sappiamo, non è in grado di sintetizzare proteine (a meno di un miracolo!) le proteine stanno lì, evidentemente, solo perché è avvenuto un contatto con materiale proveniente da esseri viventi, da animali come da microrganismi.

Ma quale è nel dettaglio questo materiale? Alcune proteine, identificate non in maniera specifica, dando loro un nome, ma definite solo in base al loro peso molecolare. Ora, fra le tante proteine presenti nell'organismo umano, ce ne sono certamente di simili nel peso molecolare a quelle trovate a Castel di Iudica, ma sono le stesse proteine? Le analisi non lo dicono, né lo sottendono. Sotto questo punto di vista non affermano nulla di veramente importante; i liquidi a confronto hanno qualcosa in comune né più né meno di quanto abbia in comune la pietà di Michelangelo con un muro di pietra (ovvero del carbonato di calcio che in un posto è divenuto marmo lavorato mentre altrove resta calcare grezzo).

Ma non è il caso di insistere su queste affinità quando ben più importante appare, ancora una volta, il discorso sulle diversità, ed in particolare: nel liquido di Castel di Iudica non sono presenti le 'proteine maggiori', ovvero le 'proteine principali'; a Berna hanno evidenziato infatti che non solo mancano le proteine più grosse, di maggior peso molecolare, ma che mancano proprio le proteine più importanti. E come possono mancare, del tutto, proprio le proteine più importanti? forse un altro miracolo nel miracolo?

Ma le osservazioni critiche sulla presunta natura biologica del liquido aumentano se si considerano i dati aggregati delle sostanze organiche ed inorganiche. Se è vero, come mi sembra indiscutibile, che né la componente organica che quella inorganica del liquido sono, ciascuna presa in sé, paragonabili ad un liquido biologico umano, ancor meno lo sembrano se vengono considerate nel loro insieme. Infatti, come abbiamo visto, la procedura di analisi è consistita in una serie di operazioni che in qualche modo ‘mescolano le carte’: si esalta quel poco che va bene (cloro, etc.) e si trascura quel troppo che non va bene (solfati); si fa una diluizione arbitraria del materiale organico per confrontarlo con un campione di riferimento, ma tutto ciò senza considerare l'insieme nel suo complesso.



“Gazzetta del Sud” dell' 8 settembre 2002

Ecco cos'è dunque, chimicamente e realmente, il ‘trasudato’ di Castel di Iudica: un liquido che non è acqua pura ma che non è neanche lacrime diluite, né nessun altro liquido biologico. Perché manca di componenti fondamentali dei liquidi biologici; perché ha grosse quantità di componenti non solo assenti negli organismi viventi ma addirittura incompatibili con la vita; perché quel poco in comune con i liquidi biologici (sia per la componente inorganica che per quella organica) lo è in quantità ed in percentuali relative assolutamente differenti.

Ritengo che non avesse senso confrontare, come si è fatto, il liquido ‘miracoloso’ con dell'acqua pura. È palese che l'acqua all'interno della statua non può essere acqua pura, perché è stata a contatto con del materiale edilizio, con la materia di cui è fatta la statua, o con entrambi. Se è vera la prima ipotesi, l'acqua deve contenere qualcosa che c'è anche nel cemento; se è vera la seconda ipotesi, deve contenere qualcosa che c'è nel bronzo (o che è stata a contatto con il bronzo durante la lavorazione in fonderia) o gli stessi residui della fusione.

Quale sia la direzione da imprimere alla ricerca ce lo dicono le stesse analisi del professore Glück: il liquido contiene soprattutto solfati (non viene precisato quale genere di solfati). Orbene, il solfato di rame è tipicamente presente nel bronzo; e variabili quantità di solfato di rame si trovano alla superficie dei manufatti in bronzo, dove si formano per un naturale processo chimico, che ovviamente

coinvolge anche il loro interno. I solfati in genere, ed il solfato di rame in particolare (che è un composto fortemente tossico ed addirittura letale per gli organismi viventi), non sono presenti nel sangue, nelle lacrime o nel sudore, né in nessun altro essudato o trasudato umano.

Ma anche altri elementi presenti nel liquido di Castel di Iudica (ovvero i clorati) per quanto presenti ‘anche’ nei liquidi biologici, sono in generale ricollegabili ai manufatti in bronzo.

Dunque, è impossibile non criticare la gestione dei risultati delle analisi compiute in Svizzera, già per il solo fatto di avere eseguito un confronto solo con lacrime umane e con acqua pura, e non piuttosto (o anche) con acqua diciamo pure ‘sporca’, come non può che essere quella di ‘lavatura’ all’interno di un manufatto esposto all’azione degli agenti atmosferici e sottoposto a cementificazione. Il liquido che fuoriusciva dalla statua non poteva essere altro che acqua che trascinava con sé qualcosa che derivava dalla statua stessa (solfati in particolare), dal basamento o dall’ambiente esterno.

Volendo vagliare altre ipotesi, potrei aggiungere una critica indirizzata a quanti hanno sostenuto che dall’esame della statua non risultava alcuna traccia di contraffazione. Che in tanti ritengano che le cose stiano realmente così rattrista non poco chi vorrebbe che le persone fossero dotate di una sufficiente dose di spirito critico. Ci troviamo chiaramente di fronte ad un manufatto che ha una cavità al suo interno ed ampie comunicazioni con l’esterno, da cui qualcosa può uscire con la stessa facilità con cui qualcosa può entrare. Come non pensare, in ultima ratio, che qualche buontempone avrebbe facilmente potuto introdurre all’interno della statua, una volta scoperta la presenza delle crepe, qualche siringata di acqua, più o meno ‘sporca’? Si tratta certamente di una ipotesi che andava attentamente valutata, a suo tempo, in quanto avrebbe portato ad una ben precisa ipotesi di reato, come era avvenuto nel precedente caso del Padre Pio di Messina. Ma tale sospetto a quanto pare non è passato per la mente dei vari inquirenti, o dei fedeli del frate, o forse è stato tranquillamente ignorato. Personalmente non credo comunque a tale ipotesi. Ma non solo. Poiché infatti debbo ragionare con un metodo scientifico, rispettando il quale né le emozioni né i pregiudizi hanno valore, mi chiedo: è più probabile che un liquido che è assai vicino alle caratteristiche di una ‘lavatura’ del bronzo sia in effetti tale, o che invece un falsario abbia cercato di imitare le lacrime umane iniettando un liquido che invece ‘casualmente’ somiglia a quello di lavatura del bronzo? La risposta è più che ovvia.

### **Uno strano miracolo ed il ruolo della stampa**

Le vie dei ‘miracoli’ sono bizzarre! Un frate che sta per divenire santo non si accontenta di fare sgorgare (come da abusato copione) lacrime dal mento di una statua di bronzo; le fa sgorgare anche dal capo, dalla veste, dal gomito; e le lacrime non sono lacrime, e non sono sudore, e non sono sangue, sono qualcosa di non biologico, pur se contengono anche qualcosa di biologico. Ed anziché fare sgorgare il miracoloso fluido direttamente dal bronzo, lo fa fuoriuscire da volgarissimi fori. Che il miracolo stia nei fori e non nel liquido? Si tratta di un miracolo preparato già

in fonderia? Ed allora, è un miracolo diretto intenzionalmente a Castel di Iudica o affidato alla lotteria, alla bontà di chi avrebbe comprato proprio quella statua?

Quando un santo sceglie di fare un miracolo potrebbe fare 'lacrimare' birra o vino, benzina, olio santo; ma poiché il clichè è quello delle lacrime, ci mette un poco di originalità, donando lacrime che sono lacrime in minima dose!

La categoria più interessante dei cosiddetti miracoli è costituita da fatti non spiegabili dalla scienza allo stato dell'arte; ma la maggior parte dei 'miracoli secondo la vox populi' è costituita da fatti senza senso cui ne viene attribuito arbitrariamente uno.

**Proteine umane nelle «lacrime» di San Pio**  
*C. di Iudica, clamoroso esito delle analisi sul liquido che trasuda dalla statua*



CASTEL DI IUDICA - Sembra clamoroso il risultato a cui è arrivato il prof. Reinhard Gluck direttore dell'istituto sieroterapico «Bernau» in Svizzera, il quale ha effettuato delle analisi sul liquido che trasuda dagli occhi e dal mento della statua di San Padre Pio da Pietrelcina (la statua è posta nell'omonima piazza della cittadina): il referto parla di sostanze umane, in poche parole il liquido in questione conterrebbe delle proteine vitali presenti per l'appunto nel corpo, anche se in minima parte. A tale conclusione, lo scienziato è pervenuto dopo avere esaminato una nutrita bibliografia riguardante la composizione chimica dei liquidi fisiologici umani e sulla scorta di tali studi il prof. Gluck è giunto al risultato clamoroso che si tratta di sostanza umana. Il risultato dell'accertamento verrà ufficialmente annunciato, oggi alle 10, alle Ciminiere di Catania dallo stesso prof. Gluck e dal sindaco della cittadina etnea, Giuseppe Grasso. Il primo cittadino, nel ricordare che il fenomeno della trasudazione avviene già dal 10 luglio scorso quasi giornalmente ed in qualunque condizione climatica (ndr, è stato scritto più volte che si sarebbe potuto trattare di condensa proveniente dal basamento in cemento ove è stata collocata la statua, che in quelle torride giornate d'estate asciugando risaliva lungo il corpo - in quanto la statua è vuota - e fuoriusciva da qualche microfenditura della statua medesima), si mostra sempre più convinto che San Padre Pio da Pietrelcina abbia voluto richiamare i suoi devoti in uno sperduto paesino di campagna. Il sindaco Grasso tiene a precisare che ha provveduto ad informare l'autorità ecclesiastica sia locale sia arcivescovile di quanto sinora fatto; invitando alla conferenza anche il vescovo di Caltagirone mons. Vincenzo Manzella, diocesi da cui dipende Castel di Iudica. Va aggiunto che in simili casi la Chiesa si mostra molto cauta. Ma oggi la Scienza ha dato il suo responso, sostenendo che si tratta di liquido contenente sostanze proteiche umane. Davanti a questo giudizio scientifico come reagirà la Chiesa? **Luigi Fallica**

La statua di San Pio

“La Sicilia” del 7 settembre 2002 fa sua l'idea del miracolo

Prima di potere parlare di miracolo, anche ammesso che i miracoli esistano, occorrerebbe avere tentato tutte le vie per giungere ad una spiegazione razionale e scientifica del fenomeno, ciò che non è avvenuto a Castel di Iudica.

Nei tanti articoli apparsi sui giornali, il giornalista più volte citato è stato esaltato come esempio di serietà professionale. Ma è proprio così? Certamente l'entusiasmo non gli è mancato, ma era giusto da parte sua basarsi solo su quanto giovava alle sue tesi?

Personalmente sono abituato a ragionare in un certo modo, che è comune a tutto il mondo scientifico. Quando si esamina qualcosa di riferito bisogna considerare: se la descrizione dei fatti è corretta, se vengono citate tutte le fonti documentarie e sperimentali, se viene citata la bibliografia più importante inclusa quella di parere diverso dal proprio, se le conclusioni sono raggiunte con metodo corretto rispetto alle premesse, ai dati e a tutto il resto.

Ma il libro del Calabrò difetta assolutamente di tutto questo: si tratta di un racconto più che di un resoconto, monocorde, stringato, attento pressochè esclusivamente agli aspetti emozionali della vicenda piuttosto che ai fatti reali.

Quante analisi sono state fatte del liquido di Castel di Iudica? a leggere il libro, solo quelle del prof. Glück, le uniche 'positive', mentre ben sappiamo che ve ne sono state diverse altre, tutte assolutamente 'negative'.

Calabrò fa appello alla Chiesa perché si interessi del fenomeno, e chi legge il libro ha davvero l'impressione che la Chiesa se ne sia lavata le mani; invece è del tutto evidente che anche la Chiesa ha fatto le sue analisi, e più volte.

Sono state anche avanzate obiezioni da parte di scettici, incluse le mie personali; ma il 'bravo' giornalista non le ha descritte per come avrebbe dovuto, inventandosi invece una odiosa pagina che gli studenti di giornalismo potranno domani studiare come esempio del peggiore modo di svolgere il proprio mestiere.

Certo gli sarà sempre facile difendersi, sostenendo che lui ha solo scritto a commento dei 'fatti' e delle 'affermazioni' del proprio consulente scientifico. Ma è proprio così?

A mente fredda ho provato a calarmi nella situazione in cui si era venuto a trovare il prof. Glück, per capire se quelli che io ritenevo essere suoi errori di giudizio fossero stati consapevoli o involontari; o anche, al limite, se si può parlare di semplici fraintendimenti. Si tratta di una ipotesi possibile, se solo si pensa che egli credeva ad una statua assolutamente integra; anche se è strano che essendo stato sul posto non abbia notato i fori sul gomito destro.

### **Ma per Padre Pio non è il primo miracolo mediatico**

Equivoci ed incertezze punteggiano la storia e la retorica dei presunti prodigi e miracoli. Dei tantissimi attribuiti o comunque collegati a Padre Pio, non troppi si salvano dal sospetto di invenzione o di fabulazione; ma anche per quelli più celebrati i sospetti quanto meno di incauto giudizio sono vistosi. Tanto per fare un esempio, prendiano il caso della guarigione di Gemma Di Giorgi, di Ribera, che era nata senza pupille e quindi cieca. Ad un certo punto questa bambina avrebbe riacquisito parzialmente la vista, e proprio grazie ad un viaggio a San Giovanni Rotondo. Ma leggendo le varie biografie su Padre Pio sorgono non poche perplessità sui modi e sui tempi di questo cosiddetto miracolo. Capita ad esempio di leggere sia che la bambina riacquistò piuttosto gradualmente la vista nei giorni che seguirono il suo incontro con Padre Pio,<sup>42</sup> sia che la riacquistò «*improvvisamente*».<sup>43</sup> Salvo poi a cercare conferme presso i frati di San Giovanni Rotondo, i quali oggi affermano di non potere confermare questo miracolo! Si sarebbe trattato comunque di un miracolo incompleto, in quanto la Di Giorgi è pur sempre rimasta senza pupille.

Dunque il 'prodigio' di Castel di Iudica risulta essere in ultima analisi solo un prodigio mediatico, nato da una errata valutazione iniziale e inaspettatamente lievitato per una immeritata campagna pubblicitaria; in buona parte anche per l'uso scorretto del linguaggio. Ad esempio, allorchè un articolista scrive:

«Già da Venerdì scorso, la statua ha ripreso a trasudare, stavolta però non dal mento ma lungo il braccio destro fino al polso».<sup>44</sup>

Forse l'intenzione non era proprio questa, ma certo il lettore si fa una idea erronea degli eventi. Il termine 'trasudare' ha oramai preso piede. E comunque la statua

---

<sup>42</sup> Ruffo F., 2000, pag. 104. Allegri R., 1986, 153-155.

<sup>43</sup> Winowska M., 1988, p. 129.

<sup>44</sup> "La Sicilia", 1 agosto 202, pag. 16.

non ‘trasuda’ su tutta la superficie dell’avvanbraccio ma gocciola dal solo buco nel gomito e da qui, semmai, il liquido scorre poi lungo l’avambraccio. Si badi che questo articolista non sembra affatto incline ad avallare alcun ‘prodigio’, visto che più oltre parla di «*curioso episodio*»; ma il suo resoconto orienta in direzione assolutamente opposta.

Il peggio ovviamente viene da quell’inopportuno volume che ho ampiamente citato. Sabato 27 settembre compare sulla Sicilia un articoletto ‘anonimo’ che lo indica «praticamente esaurito» nelle edicole e spiega il suo asserito successo come «un riconoscimento al modo in cui è stata raccontata con puntualità l’incredibile e ancora misteriosa vicenda della trasudazione [...] un fenomeno che nessuno riesce a spiegarsi. [...] Il libro [...] non offre certezze, ma soltanto la cronaca di ciò che accade e l'autore intende accompagnare per mano fedeli e scettici ai piedi della statua e lì li lascia affinché ognuno possa autonomamente decidere l'interpretazione ad un fenomeno che secondo la scienza non può accadere: un metallo (la statua è di bronzo) non può trasudare».<sup>45</sup>

Bene ha fatto, chi ha scritto tali frasi, a restare nell'ombra. A chi legga il libro e conosca indipendentemente da esso la vicenda, è palese che: non ci fu trasudazione; il fenomeno è stato pressochè totalmente spiegato da qualcuno che ne ha anche ampiamente riferito allo stesso giornalista; il libro vuole chiaramente spacciare quelle che solo al giornalista sembrano assolute ‘certezze’; il giornalista ha totalmente omesso tutti gli elementi di indagine contrari alla sua tesi preconcepita; e dulcis in fundo, la statua fa letteralmente acqua da tutte le sue crepe. A differenza di quello della stampa, l’atteggiamento della Curia di Caltagirone, competente per territorio, è stato in questo caso assolutamente corretto e sereno; con un distacco solo apparente.

Questa prudenza, per lo più, viene apprezzata; ad esempio quando si plaude a «certi provvedimenti della Chiesa, che mettono in guardia gli spiriti creduli contro il desiderio smodato del prodigioso, che degrada e corrode la fede dei cristiani del nostro tempo».<sup>46</sup>

Ma perché il gruppo di preghiera di Castel di Iudica ha preferito credere più agli incauti testimonial che alla Curia? Questo atteggiamento è in palese contrasto con le regole che ispirano questi gruppi. Essi sono direttamente dipendenti dalla Chiesa e posti sotto il controllo di un sacerdote, al fine di evitare deviazioni, improvvisazioni ed indiscrezioni. Il gruppo deve obbedire senza lamentele né recriminazioni, incondizionatamente, al volere della ‘madre Chiesa’, per non ripetere l'errore fondamentale a cui la dottrina cattolica fa risalire l'infelicità umana, la disobbedienza di Adamo.

### **L'illusione di un miracolo turistico**

Per molti, io credo per ‘troppi’, la prodigiosa ‘trasudazione’ ha alimentato la speranza di divenire forte motivo di richiamo turistico-religioso. Di questa attesa sono puntuale testimonianza le parole del sindaco, a fine luglio:

---

<sup>45</sup> “La Sicilia”, 27 settembre 2003, pag. 40.

<sup>46</sup> Winowska M., 1988, pag. 11.

«Certamente di 'miracoli', se così possiamo definirli, ne sono accaduti diversi. Vedere tanta gente sotto il sole cocente in attesa del gocciolio, cantare, pregare, recitare il rosario o stare con la mano tesa sotto il braccio con un fazzolettino, pronta a raccogliere le eventuali gocce che dovessero fuoriuscire».<sup>47</sup>

I rappresentanti di uno stato che dovrebbe essere innanzitutto laico, in questa come in tante altre occasioni, si sono in realtà presentati come i migliori sostenitori del 'soprannaturale', e sarebbe interessante indagare quanto conti in queste occasioni la convinzione personale e quanto il calcolo politico. Il secondo aspetto, a mio avviso, generalmente prevale; cosa non nuova anche nella biografia di Padre Pio. Così ad esempio scrive un suo agiografo, in relazione a quanto avveniva a San Giovanni Rotondo, già nel 1919:

«Le autorità ecclesiastiche avvertivano il pericolo di false deviazioni dottrinali e facevano pressione sulle autorità locali, affinché ponessero un freno a quanto stava accadendo. In verità anche le autorità civili erano preoccupate e si destreggiavano come potevano, ad evitare il malcontento di tanta gente che, dall'inatteso evento, ricavava non pochi vantaggi sfruttando in ogni modo quel boom turistico e commerciale che si stava verificando a San Giovanni Rotondo e nelle zone adiacenti».<sup>48</sup>

Perfino sulla rivista ufficiale della Provincia Regionale di Catania, nel numero di luglio/agosto 2002, si scopre una indebita concessione al miracoloso:

«Gocce di liquido stillano da un braccio. Lentamente scivolano [...] Nessuno sa ancora dare una spiegazione logica e razionale di un fenomeno che, dal 10 luglio scorso, ha cambiato in qualche modo la vita di Castel di Iudica...».<sup>49</sup>

Il sindaco Grasso avrebbe dichiarato:

«Non nascondo anch'io un certo stupore, ma occorre evitare false illusioni a chi da giorni si reca ai piedi della statua per pregare e deporre un fiore. Per questo bisogna fare al più presto chiarezza sul fenomeno. Ho ritenuto giusto convocare i giornalisti per lanciare pubblicamente il caso. Adesso è opportuno che chi di competenza si faccia sentire: la Curia rompa il silenzio in cui si è chiusa ed intervenga: prima che ciò accada gridare al miracolo mi sembra decisamente fuori luogo».

Sui quotidiani, per l'esattezza, si era letto che la Chiesa

«continua, come suo costume, in circostanze come questa, a tenere un riserbo assoluto in attesa degli sviluppi, malgrado le pressanti richieste del sindaco affinché prenda posizione».<sup>50</sup>

Fatto sta che, come ben sappiamo, il sindaco ha poi cambiato rotta: ha ignorato le risultanze della Curia e incoronato il giornalista e l'esperto.

### **La mercificazione del santo Frate**

Il conflitto fra credenti e scettici è un motivo ricorrente nella storia di Padre Pio. Da un lato vi è la scienza, definita ad esempio «scettica, umiliante e crudele», dall'altro la fede, «forza e consolazione».<sup>51</sup>

---

<sup>47</sup> «La Sicilia», 1 agosto 2002, pag. 16.

<sup>48</sup> Ruffo F., 2000, pag. 65.

<sup>49</sup> Casertano M.: «*Il Santo che trasuda ai piedi del Monte Judica*». La Provincia, Luglio/Agosto 2002, pag. 40.

<sup>50</sup> «La Sicilia», 1 agosto 202, pag. 16.

<sup>51</sup> Ruffo F., 2000, pag. 28.

Praticamente sempre, l'atteggiamento scettico appare stigmatizzato, in quanto 'lesivo' della dignità del Padre e più in generale della santità dei fenomeni prodigiosi a lui attribuiti. Così la pretesa (rispetto a Padre Pio) di

«introdurre un dito nella profondità delle piaghe per osservarne la reazione» per  
«smascherare i suoi artifici»,

viene giudicata

«umiliante e dolorosissima».<sup>52</sup>

Un atteggiamento peraltro bifronte, all'occorrenza, giacchè singoli esponenti della scienza divengono per i fedeli i migliori alleati nel momento in cui avallano le loro istanze, come accaduto a Castel di Iudica. Come per tutti i casi di presunti miracoli, l'obiettivo dei fedeli viene pienamente raggiunto quando essi possono sostenere che la scienza non può spiegare quello che ha tentato di comprendere.

La santificazione a tempo di record di Padre Pio è apparsa ai non credenti più un omaggio alla popolarità del frate che non il riconoscimento ponderato degli eventuali suoi meriti. La Chiesa però difende la sua decisione. Padre Pio sarebbe un modello da proporre a tutti gli uomini, anche per la sua contestazione del consumismo, della sete di successo e di denaro, dei piaceri effimeri; considerazioni non condivise da molti fra i non credenti e che cozzano con tutto il commercio che gravita oggi intorno alla sua figura.

Con circa un miliardo di devoti sparsi in tutto il mondo, la fede nel frate di Pietrelcina è forse pari solo all'immenso flusso di denaro che attira, specie nel luogo chiave, San Giovanni Rotondo, dove ogni cerimonia celebrativa del santo viene gestita come ulteriore macchina promozionale. Un business di almeno 50 milioni di euro all'anno (fra attività commerciali e turistiche ed editoria) solo nel centro pugliese, in cui il flusso turistico è aumentato nell'anno della santificazione di circa il 37 % rispetto al precedente.<sup>53</sup> Negli ultimi due anni il numero degli alberghi del paese è passato da 36 a 140 (con un guadagno di circa 1500 nuovi posti di lavoro) per meglio ospitare i circa sei-otto milioni di pellegrini l'anno (seconda performances al mondo dopo quella del Santuario di "Nostra Signora di Guadalupe"). A supporto di tanto volume di affari e di tanti interessi anche tutte le armi un tempo definite 'opere del demonio' sono oggi invece messe a servizio della Chiesa: radio, TV, e sito Internet ufficiali, con conseguenti messe e genuflessioni virtuali.<sup>54</sup>

Il flusso di soldi viaggia per i canali più vari, perfino un gioco da tavolo sulla vita del frate, per raccogliere fondi per la costruzione del nuovo Santuario.<sup>55</sup>

Nel vortice del business, vero e falso si confondono; gossip, scandalismo, frode. Come nel mondo dello 'star system' tutto è giustificato per 'abbellire' l'immagine del frate, per dare alla gente quello che vuole. La foto ufficiale utilizzata per la canonizzazione in San Pietro, quella che verrà usata per produrre santini e quadri è frutto di un vistoso ritocco in laboratorio, come ha spiegato lo stesso autore, che la

---

<sup>52</sup> Ruffo F., 2000, pag. 29.

<sup>53</sup> "La Sicilia", 6 maggio 2003, p. 4.

<sup>54</sup> "Oggi", 11 luglio 2001, pag. 49.

<sup>55</sup> "Panorama", 24 gennaio 2002, p. 21.

scattò nel lontano 1958.<sup>56</sup> L'originale è in bianco e nero e coglie Padre Pio mentre benedice 'ad personam' i fedeli che hanno portato offerte per le opere del Convento. Ma i fedeli sono stati cancellati dalla foto, che è anche divenuta a colori; il volto del frate è ampiamente rimaneggiato, le rughe della fronte spianate ed i capelli ben sistemati. E per migliorare la 'immagine' del frate si afferma che la foto fu scattata durante una messa, anziché durante una operazione molto più veniale, a stretto contatto di quel denaro che (assai poco cristianamente) è da sempre l'oggetto che più gli è associato.

Non si può infatti immaginare nulla di così lontano dalla povertà e semplicità originaria francescana che, nonostante la curiosità che oramai circondava la figura di Padre Pio, in qualche modo vigeva ancora intorno al convento nel 1955, quando una entusiasta visitatrice annotava che a causa delle limitate capacità ricettive

«A S. Giovanni Rotondo non si mangia, non si dorme e si è contenti»,

quasi in linea con il 'desiderio' di Padre Pio, che a suo dire

«non incoraggia la ricerca delle comodità».<sup>57</sup>

Oggi, invece, una vera e propria finanziaria della fede, che utilizza tutti i più moderni strumenti della vita bancaria: come la "Auxilium Card", una carta di credito prepagata utile per facilitare (e dunque incrementare!) le transazioni finanziarie verso il costruendo nuovo santuario.<sup>58</sup> Solo pochi, all'interno del mondo cattolico, hanno il coraggio di criticare, come il Vescovo di Como Alessandro Maggiolini, che afferma:

«Gesù Cristo ha cacciato i mercanti dal tempio, ma poi sono rientrati, eccome».<sup>59</sup>

Al punto che a San Giovanni Rotondo è stato perfino aperto il City Bingo (in cui si può giocare d'azzardo 'cristianamente'), costato 1.290.000 Euro, puntualmente benedetto da padre Gerardo di Flumeri, il vice postulatore della causa di canonizzazione del santo.<sup>60</sup>

D'altra parte la mercificazione della figura del frate è oramai tale (e gli appetiti verso il denaro che esso veicola sono così forti) che il Vaticano, dopo averlo santificato, ha preteso, nel 2003, di porre un limite al monopolio dei frati di San Giovanni Rotondo, sottraendo loro la gestione del Santuario "Santa Maria delle Grazie" di San Giovanni Rotondo, e suscitando contestazioni da parte dei tantissimi lavoratori dell'indotto.

Dove circola così tanto denaro, non può fatalmente mancare il suo uso illecito, né tutto quel contorno di illegalità, in ogni senso, che si accompagna sempre alla 'fortuna' dei più spericolati imprenditori. Illeciti amministrativi ed edilizi, oscure transazioni finanziarie e lotte di potere non sono mai mancati attorno a San Giovanni Rotondo ed al frate che, secondo gli agiografi, ne sarebbe stato solo la vittima (ma secondo i detrattori il complice ed ispiratore). Per tale motivo è

---

<sup>56</sup> "Oggi", 24 aprile 2002, p. 125-126.

<sup>57</sup> Winowska M., 1988, pp. 15 e 20.

<sup>58</sup> "La Sicilia", 26 luglio 2002, p. 5.

<sup>59</sup> "Oggi", 3 luglio 2002, p. 7.

<sup>60</sup> "Panorama", 6 giugno 2002, p. 88 e 20 giugno 2002, p. 95.

costante la minimizzazione o il silenzio su tali aspetti nei libri più diffusi sul frate, e solo rari critici osano avventurarsi in questo terreno.<sup>61</sup>

### **Che c'entra tutto questo con la fede?**

Nel 2002 Papa Giovanni Paolo II ha concesso l'indulgenza plenaria a quanti si rechino a pregare sulla tomba del santo; stesso privilegio toccato in precedenza a Fatima, Lourdes ed Assisi.<sup>62</sup>

L'attività dei Gruppi di preghiera Padre Pio ha come principali obiettivi l'educazione alla preghiera e la diffusione della spiritualità francescana. Perché è così facile il loro coinvolgimento in questi fatti?

Occorre osservare bene, e non posso non sottolinearlo, quale sia il tono ed il linguaggio, in genere, quando si parla di fatti in qualche modo collegati a Padre Pio. Qualcosa di più del normale 'rispetto' o della acritica acquiescenza che si dà a cose della religione, anche se non vi si crede.

Ad esempio, nel caso dei danneggiamenti della statua di Padre Pio a Catania, nel maggio-giugno 2002. Sul giornale da cui ho tratto le notizie si parla (anche se 'fra virgolette') di statua 'violata', termine che non credo sarebbe stato usato per qualunque altra statua, e che s'addice più alla violenza su di un corpo.<sup>63</sup> Ma tant'è; si finisce quasi per non notare questi particolari.

Fra i tanti commenti sulla figura di Padre Pio, mi piace citare queste frasi, che sintetizzano bene un certo atteggiamento:

«Per la smalzata società postindustriale, Padre Pio fu un religioso che abusava della semplicità della gente, un mistificatore un pò ignorante, un pò esaltato, un pò isterico. L'intelligenza giudicava la sua severità, le sue lotte col maligno, un reperto medievale. Le folle, però, erano di tutt'altro avviso. Per loro, era un gigante».<sup>64</sup>

Più avanti nello stesso articolo si afferma (commentando la cerimonia di canonizzazione):

«I "sapianti" interpreteranno quanto sta accadendo come una infatuazione collettiva. Per loro, misticismo e mistero sono soltanto sinonimi altisonanti dell'ignoranza. I "piccoli", invece, sono consapevoli che viviamo immersi nel mistero, che veniamo dal mistero e che siamo diretti al mistero. Per loro, cerimonie come quella di ieri, alimentano la speranza, contribuiscono a dare un senso e una direzione all'esistenza, rappresentano focolai di amore e di pace tra tanti focolai di odio e di guerra».<sup>65</sup>

Qualcuno penserà che la comunità di Castel di Iudica andava educata all'uso della ragione, ma il vero problema è il fatto che questa auspicata ragione ha dormito non poco in troppi che dovevano farne migliore uso.

Una piccola riprova, per meglio illustrare il concetto? Nonostante la faccenda si sia sgonfiata da sola, ancora un anno dopo la burla di Messina, mi è capitato di trovare

---

<sup>61</sup> L'esempio più recente è quello di Mario Guarino (1999).

<sup>62</sup> La Sicilia, 6 maggio 2003, p. 4.

<sup>63</sup> La Sicilia, 1 luglio 2002, p. 19.

<sup>64</sup> Contarino Giuseppe, "La Sicilia", 17 giugno 2002, p. 2.

<sup>65</sup> Contarino Giuseppe, "La Sicilia", 17 giugno 2002, p. 2.

la foto di quella statua in bella evidenza su di un diffuso settimanale con la didascalia

«La statua di Padre Pio a Messina che nel 2002 lacrimò sangue».<sup>66</sup>

La fede, in verità, sembra andare bene a molti anche quando si alimenta del rifiuto dell'evidenza, secondo il noto detto

«Beati coloro che pur non avendo visto crederanno» (Giovanni, 20,29).

Come porsi di fronte a questa evidente *'notte della fede'*?

Una delle cose che più mi ha dato fastidio, nella vicenda di Castel di Iudica, e soprattutto nel modo di raccontarla giornalmisticamente, è l'aver stigmatizzato la mia volontà di andare in fondo ai quesiti che mi ero posto e che tutti avrebbero dovuto porsi.

L'episodio della presunta *'trapanazione'* della statua è emblematica. Laddove tutti si limitavano a guardare (poco e male) il gocciolamento del liquido, chi voleva capire da dove e perché gocciolava l'acqua non poteva essere che un inopportuno, nella migliore delle ipotesi, un dissacratore nella peggiore. Ma davvero tale curiosità è spregevole? O lo è solo in funzione dell'atteggiamento scettico del suo autore?

C'è un precedente illustre, ovvero ciò che fece il tanto celebrato dr. Festa sul corpo stesso di Padre Pio, il giorno che lo dovette sottoporre ad un indifferibile intervento chirurgico per ernia inguinale. Egli lo aveva già sottoposto a visita medica, cinque anni prima, con l'espresso compito di studiarne le stimmate. A distanza di anni gli veniva dunque offerta l'occasione di riesaminarlo da vicino; ma questi non lo avrebbe tollerato, e così preferì sottoporsi all'intervento senza anestesia, pur di non lasciare il suo corpo alla mercè dello studioso. Ma Padre Pio non poteva prevedere che nell'immediato periodo post chirurgico sarebbe svenuto a più riprese, offrendo al chirurgo quella possibilità che egli intimamente certo desiderava. Nel suo memoriale su quella esperienza, il dr. Festa avrebbe poi scritto:

«In omaggio alla volontà che prima di essere operato egli aveva così energicamente espressa e sostenuta, mi sarei dovuto astenere dal nuovo controllo. Dal momento però che se ne era offerta l'occasione, si imponeva alla mia coscienza di studioso il dovere di regolarmi in modo che, nella continuità organica delle mie ricerche, non rimanesse quella lacuna che in avvenire non sarebbe stato né facile né semplice poter riempire».<sup>67</sup>

Mi sembra che nessuno abbia mai colpevolizzato il dr. Festa per questa evidente mancanza deontologica. Anzi, egli viene sempre esaltato per la sua serietà scientifica! Avrebbero detto di lui lo stesso, se si fosse dovuto ricredere sulla sincerità di Padre Pio?

Io ho fatto molto di meno, non mi pare che una statua meriti lo stesso rispetto di una persona vivente! Né ho offeso i fedeli, avendo atteso un momento propizio in cui non c'era pressochè nessuno attorno alla statua. Le espressioni *'occasione'* e *'coscienza di studioso'* non dovrebbero pacificamente valere anche per il mio operato?

---

<sup>66</sup> De Stefano G., "Oggi", 30 luglio 2003, p. 41.

<sup>67</sup> Riportato da Ruffo F., 2000, pag. 47.

## Una malattia poco conosciuta

Rare volte si guarisce in modo assolutamente inatteso da una malattia ritenuta inguaribile. In questi casi si suole affermare che la guarigione è ‘scientificamente inspiegabile’ allo stato attuale delle conoscenze mediche. Quando una di queste evenienze avviene in un contesto religioso viene solitamente invocato il ‘miracolo’, e alcune volte questi presunti ‘interventi soprannaturali’ vengono ufficialmente riconosciuti dalla chiesa.

Ma non potere spiegare scientificamente, in base a quanto noto, l’evento non esclude che prima o poi lo si possa fare. Generalmente occorre un lungo lasso di tempo; così, nel frattempo molti elementi necessari per una revisione del primo giudizio (ad esempio la presenza ancora in vita del presunto miracolato) possono venire meno, o non è più possibile procedere criticamente ad accertamenti di recente disponibilità. Ma in casi particolari il solo studio retrospettivo del caso fornisce risultati sorprendenti.

### La storia di Cirana

La ‘Sindrome Blefarofimosi, Ptosi palpebrale, Epicanto inverso’ (o ‘Sindrome BPES’) è una rara malattia genetica, trasmessa come carattere autosomico dominante. I soggetti affetti hanno occhi a mandorla, fenditura palpebrale ristretta e palpebre molto ravvicinate; una piccola piega cutanea verticale che origina dalla palpebra inferiore si inserisce lateralmente in quella superiore; talora si associano altre anomalie del capo.

Secondo la trattatistica corrente, ne vengono distinte due varianti cliniche: nel ‘Tipo 1’ (che si suppone a ‘penetranza completa’), oltre a presentare la fisionomia caratteristica, le donne sono sempre sterili; nel ‘Tipo 2’ (a ‘penetranza incompleta’), si evidenziano le sole anomalie palpebrali, e le donne non sono sterili; in una stessa famiglia viene riscontrata sempre la medesima forma clinica.

Cirana Rivera de Montiel, è una giovane messicana, nata il 5 dicembre 1953, che presentava tutti i caratteri somatici del Tipo 1 e sei delle sette donne della sua famiglia (che le somigliavano in viso) erano note a familiari e conoscenti come sterili (della settima non si hanno notizie). A partire da circa un anno dopo il menarca, Cirana aveva cominciato a presentare solo rade mestruazioni. Non aveva praticato nessun particolare accertamento ed era convinta del fatto che anche lei non avrebbe mai avuto figli. Solo dopo essersi sposata nel 1976, si era sottoposta a consulenze ginecologiche che avevano dimostrato la presenza di una ‘Sindrome dell’ovaio policistico’ (‘S. di Stein-Leventhal’), una poco frequente condizione clinica che comporta l’assenza di ovulazioni, ovvero una amenorrea secondaria.

Di fronte alla prospettiva di non potere avere figli, la giovane donna si mise a pregare intensamente, chiedendo l’intercessione del defunto mons. Guizar Valencia, un vescovo locale, vissuto a cavallo fra l’Ottocento ed il Novecento.

Il 18 febbraio 1983 le viene praticata una isterosalpingografia che evidenzia una ostruzione tubarica bilaterale prevalente sul lato destro (che di per sè comporta un alto grado di sterilità), associata ad ipotrofia e retroversione uterina che avrebbero

ostacolato, a giudizio dei medici che l'avevano in osservazione, una eventuale gravidanza.

Secondo il radiologo, dr. Daniel Montes Garcia, la signora presentava

«un alto grado di infertilità, considerato che la lateralizzazione del corpo uterino e la ostruzione tubarica sono due situazioni molto gravi, che impediscono la gravidanza» (*Summarium super miro*, p. 54).<sup>68</sup>

Inaspettatamente, qualche mese dopo, Cirana rimane gravida, e nonostante la sfavorevole situazione uterina riesce a portare regolarmente a termine la gravidanza, partorendo un figlio maschio, anch'egli con le caratteristiche somatiche della sindrome BPES.

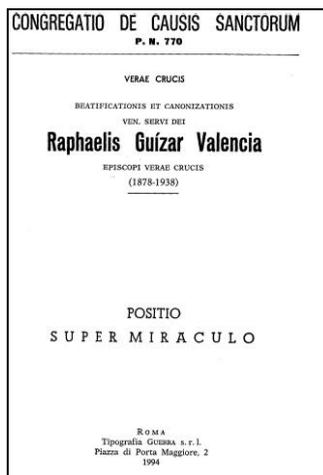
Alcuni anni dopo, desiderando un secondo figlio, si sottopone ad altre consulenze.

Il 7 dicembre 1991, una ecografia pelvica viene così refertata:

«L'ovario sinistro di caratteristiche ecografiche normali, misura 3 cm x 1.7 cm. L'ovaio destro misura 3.2 x 2.1 cm e al suo interno si identifica una piccola formazione cistica di 2 cm nel suo diametro maggiore» (*Summarium super miro*, p. 75)

Una ulteriore ecografia viene eseguita il 18 agosto 1992:

«entrambe le ovaie sono identificate di forma ovale, di 34x28 mm il destro con immagine cistica di 12 mm e il sinistro con 5-6 lesioni anecoiche di diametro massimo inferiore a 6 mm» (*Summarium super miro*, p. 64).



Nella sua relazione medico-legale il dr. Ennio Consoli riporterà solo la seconda relazione (dunque con un maggior numero di lesioni), scambiando le date.

«una condizione obbiettiva di ovaio policistico bilaterale: cioè l'ovaio sinistro è nettamente policistico, quello destro presenta una sola cisti (ecografia pelvica del 7/12/1991)» (*Summarium super miro*, p. 98).

In ogni caso, dopo questi accertamenti, una seconda gravidanza viene ritenuta impossibile, anche sulla base di quanto noto, fino ad allora, sulla sindrome BPES.

<sup>68</sup> Tutte le citazioni riferentisi al processo ecclesiastico sono tratte dalla "Positio super miraculo", Tipografia Guerra, Roma, 1994.

A questo punto, il caso di Cirana viene proposto per la beatificazione di mons. Guizar Valencia. La causa viene discussa ed approvata fra il 1994 ed il 1995, con parere unanime delle commissioni medica e teologica.

### **Il processo verbale**

Il fatto miracoloso consisterebbe nel concepimento di un figlio nonostante l'assoluta sterilità, rimasta tale dopo questa gravidanza; un evento mai verificatosi secondo la letteratura medica disponibile sulla BPES. La Consulta Medica della Congregazione delle Cause dei Santi, ha scritto a tale proposito:

«Nonostante la presenza della sindrome BPES di tipo 1, la paziente ha dato alla luce un figlio maschio, anch'egli affetto dalla stessa sindrome. Tale gravidanza è scientificamente inspiegabile».

Secondo la commissione, con il conforto della letteratura elencata agli atti, la diagnosi di BPES tipo 1 non ammette deroghe alla sterilità; l'unica perplessità sarebbe su chi ha risolto la questione con un intervento soprannaturale (uno pseudoproblema per la scienza).

Sul piano scientifico occorre invece rispondere con certezza a due quesiti: (a) la paziente aveva effettivamente una BPES tipo 1? (b) è possibile che una paziente con sindrome BPES di tipo 1 abbia una gravidanza?

Si dovrebbe in effetti porre anche un altro quesito, ovvero: la situazione clinica nota in base agli accertamenti effettuati dopo la prima gravidanza corrisponde a quella presente prima della gravidanza? Ma a questo non si può rispondere.

Nella relazione del dr. Rodolfo Guzman Toledano, della John Hopkins University, del 18 febbraio 1992, leggiamo:

«la signora [...] ha un problema di sterilità legata all'ovaio policistico e alla presenza di qualche disordine ormonale [...] la malattia genetica che comporta la blefarofimosi può essere relazionata o no con la sua infertilità. I precedenti ereditari nella sua famiglia possono essere relazionati con questo problema [...] Credo che abbia qualche possibilità di restare gravida se si risolve il problema dell'ovaio policistico e si corregge il problema ormonale» (*Summarium super miro*, p. 80)

Da una successiva relazione clinica del 21 novembre 1992 apprendiamo che la paziente ha sempre sofferto di oligomenorrea (mestruazioni poco frequenti), sia in gioventù che dopo la gravidanza (solo due mestruazioni nell'ultimo anno) e che a partire dal 1976 si era sottoposta (probabilmente per due anni) a trattamenti ormonali che avevano regolarizzato il suo ciclo mestruale

«nel 1976 [...] il dr. Valdes [...] prescrive anticoncettivi orali, ottenendo durante la sua somministrazione la regolarizzazione del ciclo mestruale» (*Summarium super miro*, p. 81);

viene anche precisato che (secondo i racconti testimoniali, peraltro non suffragati da relazioni mediche) la sindrome BPES si era manifestata in vari familiari in tre generazioni e che sei delle altre sette donne 'notoriamente' affette erano risultate sterili (di una zia paterna non vengono però riportate notizie); che la diagnosi clinica finale era di sindrome BPES Tipo 1 (*Summarium super miro*, p. 81)

Nella relazione processuale, in data 2 febbraio 1993, del prof. Giovanni Neri (direttore dell'Istituto di Genetica medica dell'Università del Sacro Cuore di Roma), perito di parte, leggiamo

«Ella ebbe il menarca all'età di 13 anni, ma i cicli di ritorno vengono descritti regolari solo per un anno circa, dopodichè subentrò una oligomenorrea. All'età di 22 anni la curva della temperatura basale venne riportata "piatta", come si ha in assenza di ovulazione. A ciò si aggiungeva il rilievo, mediante isterosalpingografia, di una cavità uterina molto piccola ed una ostruzione tubarica bilaterale. Complessivamente questo quadro depone per una fertilità molto ridotta. Infatti per 8 anni (dal 1976 al 1984) vi è stata sterilità, nonostante che la paziente e il marito desiderassero avere figli» (*Summarium super miro*, p. 91).

Secondo il prof. Neri, la donna ha una

«probabile assenza dell'ovulazione» (*Informatio super miro*, p. 7)

per cui non si può escludere in assoluto la possibilità di una gravidanza 'eccezionale'. Stranamente questo consulente non cita un elemento che potrebbe avere una certa importanza, ovvero le terapie ormonali non proprio inefficaci praticate a partire proprio dal 1976, epoca del matrimonio. Di queste terapie non parla neanche la relazione medico-legale del dott. Ennio Ensoli del 3 marzo 1993, che anzi sostiene:

«dopo il menarca all'età di 14 anni ha sofferto di oligomenorrea e di successive forti irregolarità mestruali, non regolabili con nessun trattamento specifico». (*Summarium super miro*, p. 97).

Né se ne parla in altra parte del fascicolo:

«ebbe cicli regolari fino all'età di 14 anni e quindi forti irregolarità mestruali, resistenti ad ogni tipo di trattamento» (*Fattispecie cronologica*, p. 2).

Sulla base dei dati pubblicati fino al 1993, il prof. Neri esprime così la sua opinione (che ricalca quanto comunemente sostenuto all'epoca)

«Benchè sia stato ipotizzato un ipogonadismo primario come causa della sterilità femminile, questa spiegazione è forse valida per alcuni dei casi segnalati, mentre nella maggior parte di essi la causa della sterilità rimane sconosciuta. Anche il rapporto fra sterilità femminile da un lato e blefarofimosi, ptosi, epicanto inverso dall'altra, non è chiaro. Potrebbe essere ricondotto ad un effetto "pleiotropico" del gene mutante, ma è stata anche avanzata l'ipotesi che l'una e le altre manifestazioni siano associate in quanto dovute alla contemporanea delezione di due geni fra loro vicini (sindrome da geni contigui). È probabile che questi geni siano localizzati sul braccio lungo del cromosoma 3» (*Summarium super miro*, p. 92)

Dunque

«il fatto che, nonostante tutto ciò Cirana Rivera de Montiel abbia avuto un figlio, è da considerarsi evento eccezionale, che non trova una chiara spiegazione nelle attuali conoscenze clinico-ginecologiche e genetiche» (*Summarium super miro*, p. 93).

Secondo un'altra relazione, del prof. Emilio Piccione (ginecologo dell'Università di Tor Vergata, Roma), secondo perito d'ufficio, vi era una

«assenza cronica della ovulazione con conseguente stato di sterilità» (*Iudicium Medico legale*, p. 3),

per cui la paziente sarebbe stata sterile anche se non affetta dalla malattia genetica.

Il primo perito d'ufficio, prof. Nino Pasetto (professore ordinario di Clinica Ostetrica e Ginecologica all'Università Cattolica di Roma), scrive invece:

«Per 8 anni si è sottoposta a controlli medici, dai quali scaturì la diagnosi di sterilità. Ma nel 1984 Cirana spontaneamente concepì» (*Judicium Medico legale*, p. 1).

Per quest'ultimo la gravidanza non é impossibile a causa della situazione ginecologiche, quanto piuttosto per la condizione genetica:

«le alterazioni delle funzioni cicliche della signora Cirana non possono essere considerate come causa sicura di sterilità. Così pure il blocco tubarico risultato alla isterosalpingografia: tante volte questi blocchi sono dovuti a spasmi o modalità tecniche di esecuzione. In questi casi, la ripetizione dell'esame, in anestesia, risolve il quadro. Anche il quadro ecografico ovarico, pur comportando difficoltà al concepimento, non sempre è sinonimo di sterilità irreversibile. Un motivo di assoluta sterilità al di fuori della sindrome di cui era portatrice, la Signora Cirana non ne aveva nel suo profilo ginecologico [...] Pertanto il caso può essere definito come sterilità primaria in paziente portatrice della sindrome blefarofimosi, ptosi, epicanto inverso, tipo I» (*Judicium Medico legale*, pp. 2-3)

Nessuno dei due ultimi periti ritiene comunque che la ostruzione tubarica sia dipendente direttamente dalla sindrome BPS di tipo 1. Dunque

«Il presidente –si legge nella relazione della seduta- concorda sulla causa genetica come motivo di assoluta sterilità della donna. Il caso appare ben studiato fin dal suo inizio» (*Informatio super miro*, p.7).

Si passa così al giudizio dei teologi, cui il caso della sig.ra Cirana appare abbastanza peculiare, in quanto il miracolo non è rappresentato, come avviene solitamente, da una guarigione. Come afferma il postulatore P. Romualdo Rodrigo,

«bisogna fissare bene l'oggetto del miracolo, certamente insolito perché non si tratta della guarigione istantanea e duratura da una malattia inguaribile, ma del concepimento di un figlio da parte di una donna dichiarata sterile e rimasta infecunda anche dopo la nascita dell'unico figlio» (*Fattispecie cronologica*, pp. 2-3).

In pratica

«Sin dall'inizio della vita coniugale entrambi i coniugi si affidarono all'intercessione del Ven. Mons. Guizar [...] dopo la isterosalpingografia del febbraio 1983 [...] la donna, insieme agli amici di un gruppo di preghiera, invocò con più insistenza l'intercessione...» (*Fattispecie cronologica*, p. 2).

Si potrebbe avere qualche riserva su questa tempistica, per quel poco che può interessare a chi fa scienza; infatti, secondo la personale testimonianza, sin dal 1977 il marito di Cirana aveva invocato insistentemente, assieme ad altri fedeli, mons. Guizar al fine di ottenere la grazia (*Summarium super miro*, p. 22). Dunque passano molti anni fra l'invocazione ed il presunto miracolo. Ed infatti nessuno dei periti consultati parla di questo rapporto, eccettuato il dr. Adalberto Lara, che afferma di credere nei miracoli ed è assolutamente convinto, in questo caso, di un 'intervento divino'.

### **Cosa si conosce oggi della sindrome BPES?**

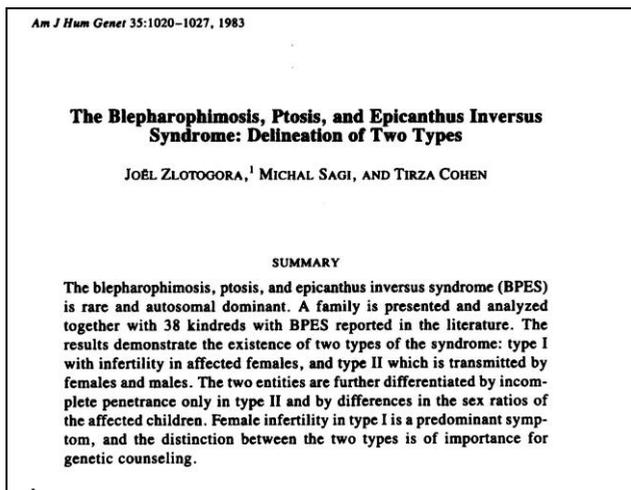
La sindrome BPES (trasmessa come carattere autosomico dominante) è una complessa malformazione oculare che comprende quattro sintomi maggiori (blefarofimosi, ptosi, epicanto inverso e telecantho) ed alcuni sintomi minori (fra cui

anomalie del dotto lacrimale, ambliopia, strabismo, errori refrattivi, malconformazione delle orecchie).

Nel 1889 Vignes pubblica la prima descrizione nota di una sindrome caratterizzata da blefaromofimosi, ptosi ed epicanto inverso, che si comprenderà in seguito essere una tipica malattia genetica; ma deve passare quasi un secolo perché nel quadro sindromico venga riconosciuta anche la sterilità. Nel 1976 Moraine et al. attribuiscono l'infertilità delle donne ad un effetto pleiotropico dovuto allo stesso gene che causerebbe gli altri sintomi della malattia. Nel 1979 Townes e Muechler descrivono per la prima volta una famiglia con amenorrea primaria in tutte le femmine affette da BPES, ed ipotizzano che ciò sia all'origine della prevalente trasmissione della malattia attraverso i maschi.

Nel 1983 il gruppo di Zlotogora pubblica una importante revisione su 39 famiglie con BPES, e propone una suddivisione in due tipi clinici, nel secondo dei quali le donne non hanno problemi ovarici.

«I risultati dimostrano l'esistenza di due tipi della sindrome: il tipo 1 con infertilità nelle donne affette, e il tipo 2 che è trasmesso dalle donne e dagli uomini. Le due entità sono ulteriormente differenziate da una incompleta penetranza solo nel tipo 2 e da differenze del rapporto fra i sessi nei figli affetti. L'infertilità nel tipo 1 è un sintomo prevalente, e la distinzione fra i due tipi è importante per la consulenza genetica».



Lo studio ottiene un ampio consenso, e da questo momento tutte le famiglie affette da BPES vengono inserite nel Tipo 2 quando almeno una donna con i tratti somatici caratteristici non risulti sterile.

Diversi anni dopo, Amati et al. (1996) e Toomes et al. (1998) mappano i geni interessati nei due tipi di BPES nel cromosoma 3, nello stesso locus 3q22-q23 e suggeriscono che il deficit ovarico rientri nell'ambito di uno spettro fenotipico legato allo stesso gene, e che dunque i due tipi di BPES non rappresentino in realtà due entità del tutto distinte.

Nel 2001 Crispini et al. isolano un gene regolatore, denominato FOXL2 (mappato nella regione 3q22-q23) che codifica per un fattore di trascrizione appartenente alla famiglia “helix/forkhead”; questo gene, particolarmente attivo durante il periodo embrionale e fetale, sintetizza la proteina FOXL2, composta da 376 aminoacidi, nella quale la sequenza aminoacidica compresa fra le posizioni 52 e 151 costituisce il dominio “DNA-binding forkhead”, mentre quella compresa fra le posizioni 221 e 234, costituisce il “alanine-rich domain” (o ‘sequenza polialaninica’).<sup>69</sup>

© 2001 Nature Publishing Group <http://genetics.nature.com/article>

**The putative forkhead transcription factor  
FOXL2 is mutated in  
blepharophimosis/ptosis/epicanthus  
inversus syndrome**

Laura Crispini<sup>1\*</sup>, Manli Deiana<sup>1\*</sup>, Angela Loi<sup>1\*</sup>, Francesca Chiappe<sup>1</sup>, Manuela Uda<sup>1</sup>, Patrizia Armati<sup>2</sup>, Luigi Bisceglia<sup>3</sup>, Leopoldo Zelante<sup>3</sup>, Ramaiah Nagaraja<sup>4</sup>, Susanna Porcu<sup>1</sup>, M. Serafina Ristaldi<sup>1</sup>, Rosalia Marzella<sup>5</sup>, Mariano Rocchi<sup>5</sup>, Marc Nicolino<sup>6</sup>, Anne Lienhardt-Roussie<sup>7</sup>, Annie Nivelon<sup>8</sup>, Alain Verloes<sup>9</sup>, David Schlessinger<sup>4</sup>, Paolo Gasparini<sup>3</sup>, Dominique Bonneau<sup>2</sup>, Antonio Cao<sup>1</sup> & Giuseppe Pilia<sup>1</sup>

\*These authors contributed equally to this work.

In type I blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus syndrome (BPES), eyelid abnormalities are associated with ovarian failure. Type II BPES shows only the eyelid defects, but both types map to chromosome 3q23. We have positionally cloned a novel, putative winged helix/forkhead transcription factor gene, *FOXL2*, that is mutated to produce truncated proteins in type I families and larger proteins in type II. Consistent with an involvement in those tissues, *FOXL2* is selectively expressed in the mesenchyme of developing mouse eyelids and in adult ovarian follicles; in adult humans, it appears predominantly in the ovary. *FOXL2* represents a candidate gene for the polled/intersex syndrome XX sex-reversal goat.

La FOXL2 induce lo sviluppo dell’abbozzo oculare e dell’ovaio (sin da prima della follicologenesi) ed in età adulta interviene nello sviluppo e poi nel mantenimento dei follicoli ovarici. Se il gene FOXL2 non svolge correttamente la sua funzione, vi è infertilità nella donna (ma non nell’uomo). Secondo i primi lavori pubblicati, nei soggetti con BPES di tipo 1 è presente in un allele una mutazione nella sequenza DNA-binding forkhead, che causa una perdita funzionale della proteina (‘proteina troncata’), con le conseguenti anomalie oculari e la sterilità; nei soggetti con BPES tipo 2 esiste invece una espansione della sequenza polialaninica (oltre 10-14 residui: ‘proteina estesa’) che determina le medesime anomalie oculari, associate ad irregolarità mestruali e ad anomalie ovariche di minore o modesta gravità (che all’indagine ecografica variano da una apparente normalità ad una più o meno accentuata atrofia) e che non comportano sterilità.<sup>70</sup>

<sup>69</sup> In questa come in altre proteine della famiglia “forkhead” la regione polialaninica svolge una attività trascrizionale repressiva collegata alla differenziazione degli organi.

<sup>70</sup> Nei topi mancanti della FOXL2, la condizione di omozigosi è causa di mortalità prenatale nel 50% circa dei casi; i maschi sono fertili in ogni caso; le femmine in eterozigosi sono subfertili. Le femmine omozigoti presentano ipotrofia ovarica (disorganizzazione e mancata crescita dei follicoli) e tubarica con ipostrogenismo. Il mancato sviluppo ovarico associato alla BPES sembra dipendere da un difetto delle cellule della granulosa del follicolo ovarico che determina una anomalia della oogenesi (Uda M. et al., 2004).

I dati raccolti fino a questo punto sembrano dunque confermare, dal punto di vista genetico, la classificazione clinica nei due tipi di Zlotogora. Ma, in seguito, la realtà si è dimostrata assai più complessa.

Secondo De Baere e coll. (2001), nel 25-30% dei casi di mutazione del gene FOXL2 si verifica una espansione del gruppo polialaninico (aggiunta di 14-24 residui); in questi casi in genere le donne si dimostrano fertili, ma in due famiglie con espansione del gruppo polialaninico (FOXL2-Ala22 e FOXL2-Ala24) descritte in questo studio sono presenti anomalie mestruali e ridotta fertilità, a dimostrazione di una sovrapposizione fra i due tipi clinici della BPES, e dunque, secondo questi ricercatori, non esiste una precisa correlazione fra genotipo e fenotipo. Nel loro studio è compresa anche una famiglia che presenta una duplicazione all'interno della sequenza DNA-binding forkhead, ma che esibisce una BPES tipo II con problemi mestruali, anziché una BPES tipo I. Questi autori interpretano la BPES tipo I come conseguenza del deficit funzionale del gene FOXL2, con effetto pleiotropico (ovvero su più strutture); nel caso dell'imprevista alterazione da loro riscontrata della sequenza DNA-binding forkhead, si avrebbe invece una 'insufficienza' relativa del gene.

Nello stesso anno Bell et al. descrivono una famiglia con BPES da anomalia della FOXL2 del tipo 'breve', con infertilità, e dunque classificata del Tipo 1, ma nella quale tre giovani donne clinicamente affette presentano ecografia pelvica e livelli ormonali nella norma (come è tipico nel tipo 2) e per esse non si può prevedere se risulteranno sterili; secondo questi autori la suddivisione fra i due tipi non è dunque così netta come fin qui creduto.

Am. J. Hum. Genet. 72:000-000, 2003

---

**Report**

**FOXL2 and BPES: Mutational Hotspots, Phenotypic Variability, and Revision of the Genotype-Phenotype Correlation**

Elfride De Baere,<sup>1</sup> Diane Beysen,<sup>1</sup> Christine Oley,<sup>2</sup> Birgit Lorenz,<sup>3</sup> Julie Cocquet,<sup>4</sup> Paul De Sutter,<sup>1</sup> Koen Devriendt,<sup>5</sup> Michael Dixon,<sup>6</sup> Marc Fellous,<sup>4</sup> Jean-Pierre Fryns,<sup>5</sup> Arturo Garza,<sup>7</sup> Christoffer Jonsrud,<sup>8</sup> Pasi A. Koivisto,<sup>9</sup> Amanda Krause,<sup>10</sup> Bart P. Leroy,<sup>1</sup> Françoise Meire,<sup>1</sup> Astrid Plomp,<sup>11</sup> Lionel Van Maldergem,<sup>12</sup> Anne De Paepe,<sup>1</sup> Reiner Veitia,<sup>4</sup> and Ludwine Messiaen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Genetics, Gynecology, and Ophthalmology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium; <sup>2</sup>Queensland Clinical Genetics Service, Royal Children's Hospital, Brisbane; <sup>3</sup>Department of Pediatric Ophthalmology, Strabismology, and Ophthalmogenetics, Klinikum der Universität Regensburg, Regensburg, Germany; <sup>4</sup>INSERM U361 Reproduction et Physiopathologie Obstetricale, Hôpital Cochin, Paris; <sup>5</sup>Centre for Human Genetics, Leuven, Belgium; <sup>6</sup>School of Biological Sciences, University of Manchester, Manchester; <sup>7</sup>Grupo Trans-Americano de Esterilidad y Fertilidad, Matamoros, Mexico; <sup>8</sup>University Hospital of Tromsø, Department of Medical Genetics, Tromsø, Norway; <sup>9</sup>Department of Clinical Genetics, Tampere University Hospital, Tampere, Finland; <sup>10</sup>Department of Human Genetics, National Health Laboratory Service, Johannesburg; <sup>11</sup>AMC, Universiteit van Amsterdam, Klinische Genetica, Amsterdam; and <sup>12</sup>Centre de Génétique Humaine, Loverval, Belgium

Nel 2003 De Baere et al. descrivono una famiglia con mutazione "missense" nella sequenza DNA-binding forkhead (che dunque dovrebbe determinare sempre una BPES tipo I), in cui sono presenti entrambe le forme di BPES. Infatti, una donna affetta da BPES tipo I (dunque sterile) ha la madre ed il nonno materni affetti da BPES tipo II; ma dopo una ovodonazione, la donna è capace di portare a termine la gravidanza. Così, secondo questi autori, l'espansione del tratto polialaninico porta

certamente ad una BPES tipo II; se invece il difetto riguarda il tratto che precede quello polialaninico, il rischio di sterilità è molto alto ma non assoluto.

Nel 2003 Loffler et al. ipotizzano, sulla base di studi comparati nei vertebrati, che le anomalie ovariche presenti nella BPES dipendano da un anomalo sviluppo dell'ovaio fetale piuttosto che da una degenerazione postnatale o nell'età adulta (prima di loro, nel 1998, Ogata et al. avevano dimostrato che il difetto ovarico è già presente nei primi anni di vita).

Nel 2005 Raile et al. ipotizzano che lunghezza del gruppo polialaninico abnorme sia direttamente correlata alla precocità e gravità della malattia, in analogia a quanto osservato in altre malattie ereditarie (ad esempio la Malattia di Huntington e l'Atassia spinocerebellare).<sup>71</sup>

Sempre nel 2005, Raile et al. descrivono il caso di una ragazza con duplicazione parziale (12 residui) della regione polialaninica del gene FOXL2 (FOXL2-Ala24), che clinicamente presenta una BPES tipo 1 (ipo-amenorrea con basso estradiolo e gonadotropine elevate) anziché una BPES tipo 2; ma dopo la rimozione di una enorme cisti ovarica i quadri ginecologico e ormonale si normalizzano, a dimostrazione di una incerta delimitazione fra i due tipi di BPES. Per cui questi autori concludono:

«La mutazione della FOXL2, che abbiamo riportato, con un allungamento del tratto polialaninico è associata con almeno un temporaneo deterioramento della funzione ovarica e può portare ad una menopausa precoce, così come osservato nei pazienti con BPES tipo 1. Sebbene la blefarofimosi sia un aspetto costante delle mutazioni della FOXL2, la presenza e l'inizio di una menopausa precoce è più variabile. Di fronte a ciò, la consulenza genetica nel caso di pazienti con mutazione della FOXL2 appare difficoltosa».

A tutto luglio 2005 risultavano già descritte 135 diverse mutazioni della FOXL2 nei soggetti con BPES; ma nel 10% dei pazienti le anomalie presenti nel tratto 3q23 non interessavano la FOXL2.<sup>72</sup>

Nel 2006 Watkins et al. identificano la presenza di un gruppo polialaninico espanso sia nel gene FOXL2 che nel gene FOXE1 (strettamente associato funzionalmente), in un soggetto con insufficienza ovarica isolata.

Nel 2007, infine, Nallathambi et al. pubblicano i risultati dello studio di una famiglia con BPES tipo 2 con espansione polialaninica di soli 5 residui (FOXL2-Ala19). In questa famiglia i soggetti portatori eterozigoti della mutazione apparivano clinicamente indenni, anche se le femmine eterozigoti tendevano ad avere in età adulta qualche alterazione della funzionalità ovarica (senza problemi di sterilità); i portatori omozigoti (a causa di due consanguineità) presentavano invece il quadro fenotipico della BPES tipo 1, con sterilità nelle femmine (con alti livelli di FSH ed LH). Secondo questi autori, alcune donne con genotipo FOXL2-Ala19 risulterebbero comunque sterili anche in condizioni di eterozigosi, a differenza di quelle con genotipo FOXL2-Ala24 che non lo sono.<sup>73</sup> Questo importante studio

---

<sup>71</sup> Cfr.: Forman M.S. e coll., 2004.

<sup>72</sup> Beysen D., De Baere E., su [www.genetests.org](http://www.genetests.org)

<sup>73</sup> Gli Autori non hanno tuttavia ancora pubblicato i loro dati.

dimostra per la prima volta la presenza di una forma di BPES a carattere autosomico recessivo; mostra anche che la precocità e la gravità delle anomalie fenotipiche della BPES tipo 2 sono direttamente correlate alla lunghezza della espansione polialaninica; e conferma una certa sovrapposibilità dei quadri fenotipici della BPES tipo 1 e tipo 2.

Per concludere, riassumendo ed esemplificando quanto finora noto, le alterazioni del gene FOXL2 procurano un suo deficit funzionale ('allele nullo') che è critico nel caso di alterazioni della sequenza DNA-binding forkhead, in cui si determina una classica BPES tipo1, mentre è di grado ridotto (ed in misura variabile anche fra soggetti con la stessa alterazione: 'allele ipomorfico') nel caso di alterazioni della sequenza polialaninica, in cui si produce una BPES con anomalie mestruali e modesta riduzione della fertilità. Tale suddivisione non è rigida, e ad uno stesso genotipo possono corrispondere entrambe le forme della sindrome nella stessa famiglia.

Nelle donne con BPES la sterilità è legata alla disfunzione ovarica e non ad altri problemi ginecologici. Le loro ovaie si presentano ipoatrofiche o atrofiche, immature, con scarso o nullo sviluppo dei follicoli; la menopausa compare precocemente.

A causa della carenza ormonale ovarica, le femmine affette da BPES di tipo 1 presentano un quadro ormonale di ipogonadismo ipergonadotropico, con elevati livelli ematici di FSH ed LH e bassi livelli ematici di estradiolo e progesterone.

### **Come inquadrare retrospettivamente il caso di Cirana?**

Considerando quanto noto all'epoca del processo ecclesiastico, per quanto la letteratura suggerisse certamente una diagnosi di BPES Tipo 1, alcuni aspetti clinici si discostavano da quelli usuali.

La paziente presentava dei cicli mestruali, per quanto radi, e per un certo tempo aveva risposto alla terapia ormonale; ma, soprattutto, in due esami effettuati il 7 dicembre 1991 e 18 agosto 1992 le erano stati riscontrati valori ormonali sostanzialmente normali, ad eccezione del progesterone plasmatico:

	<b>7.12.1991</b>	<b>18.9.1992</b>	<b>Valori normali</b>
<b>FSH plasmatico (mU/ml)</b>	16	<b>25,5</b>	3-17
<b>LH plasmatico (mU/ml)</b>	25	24,8	3-25
<b>Estradiolo plasmatico (pg/ml)</b>	100	117,0	30-500
<b>Progesterone plasmatico (ng/ml)</b>	<b>1</b>	<b>0,81</b>	4-25

Se tale era l'assetto ormonale nel 1991-1992, probabilmente non risultava peggiore una decina d'anni prima, quando verosimilmente la funzionalità ovarica era migliore.

Secondo il dr. Ensoli

«non si ha la possibilità di accertare con esattezza qual è il profilo ormonale della donna, sia in riferimento alla sindrome dell'ovaio policistico, sia in merito ad un possibile ipogonadismo da insufficienza ipofisaria primitiva, o altro» (*Summarium super miro*, p. 2).

Resta il fatto che nel 1991-1992, la situazione ormonale è quasi del tutto normale, mentre invariabilmente nelle donne con BPES di Tipo 1, come in quelle con menopausa precoce, essendovi una grave disfunzione ovarica, i livelli ematici di FSH ed LH sono particolarmente elevati

Il maggiore motivo di perplessità è comunque la presenza di una sindrome dell'ovaio policistico, che non sembra mai descritta nella BPES. Perché infatti si produca questa condizione i follicoli ovarici debbono essere funzionanti; ma questo non accade nella BPES, in cui la parete del follicolo è estremamente sottile e priva dello strato granuloso. La sterilità di Cirana potrebbe in effetti dipendere piuttosto dall'associazione di rare ovulazioni e ostruzione tubarica. Il fatto che sia rimasta gravida a distanza di un paio di mesi dalla isterosalpingografia, induce a sospettare che sia stata proprio questa procedura diagnostica a risolvere in qualche modo, temporaneamente, il blocco tubarico.

Non sappiamo, né nessuno ha mai indagato in tal senso, quali fossero i motivi che avevano reso sterili le altre donne affette della sua famiglia (in particolare, non sappiamo neanche se qualcuna di loro avesse avuto aborti); anche loro avrebbero potuto avere (almeno alcune) anomalie ovariche simili a quelle di Cirana.

Va notato ancora che, se si prendono in considerazione i giudizi dei vari specialisti sulla sola situazione ginecologica di Cirana, prescindendo dal dato obbiettivo della BPES, non vi era affatto un pieno accordo sulla assolutezza della sterilità (vedi il giudizio del prof. Pasetto). Nel 1983 la presenza di una BPES indusse il radiologo dr. Montes Garcia a ritenere la paziente necessariamente sterile. Non era ancora nota la distinzione in due forme della BPES, sicchè egli spiega

«So che sono pochissimi i casi riportati in tutto il mondo e che in essi la possibilità di una gravidanza non esiste nel caso delle donne che ne sono affette, dando per risultato una associazione inevitabile fra la sindrome e la infertilità» (*Summarium super miro*, p. 55).

Questo medico allora non sapeva della presenza di donne con BPES ma fertili; fra l'altro non era ancora stato pubblicato il lavoro fondamentale di Zlogotora et al., che avrebbe potuto indurlo ad un giudizio dubitativo sulla fertilità.

Attualmente è assodata la inadeguatezza della suddivisione della BPES in due tipi, basata in origine solo sul fenotipo, e su di una casistica abbastanza lacunosa. Infatti, per quasi la metà delle famiglie revisionate da Zlogotora et al. nel 1983 e classificate come tipo 1 non era in realtà noto se realmente tutte le donne con i tratti somatici patologici fossero sterili. Per una famiglia, addirittura, anche se tutte e tre le femmine ritenute affette da BPES Tipo 1 vengono definite 'sterili', si legge che una di loro aveva avuto un aborto precoce; dunque la sua sterilità non era assoluta. Questa famiglia, descritta da Larmande e coll., nel 1978, potrebbe essere considerata, in base alle attuali conoscenze, del Tipo 2, ma con parziale sterilità.

In realtà, si può certamente sostenere che nel caso di Cirana il rigido criterio classificativo di Zlogotora et al. si è dimostrato fuorviante (ma non poteva essere altrimenti in base alle conoscenze di quegli anni). Gli studi di genetica e le osservazioni cliniche degli ultimi anni portano invece ad un deciso superamento del criterio clinico, in quanto mostrano chiaramente come per gran parte delle singole anomalie genetiche, e perfino all'interno di una stessa, esista uno spettro

più o meno ampio di variabilità nell'espressione fenotipica del problema ovarico, e dunque della fertilità-sterilità. Mentre le anomalie dell'occhio e del viso sono sempre presenti, le anomalie ovariche hanno un diverso effetto clinico: vi è sempre sterilità e dunque espressività completa (con rare eccezioni) nel caso di anomalie del tratto non polialaninico del gene FOXL2, mentre la fertilità è limitata in grado variabile, con qualche caso di sterilità (espressività incompleta) nel caso di anomalie del tratto polialaninico della FOXL2.

Sulla base di quanto finora noto, è possibile in definitiva avvicinare il caso di Cirana a quello, con profilo genetico di BPES Tipo 2 ma con anomalie ovariche comportanti sterilità, descritto da Raile et al. nel 2005. A ciò si aggiunge quanto già detto circa i casi presentati da Zlogotora et al. nel 1983, da De Baere et al. nel 2003 e quanto risultante dallo studio di Nallathambi et al. del 2007.

### **Un problema anche di date**

Poiché la gravidanza di Cirana è esitata in parto naturale avvenuto il 19 febbraio 1984, la data stimata dell'ovulazione sarebbe il 30 maggio 1983, epoca che non coincide affatto con quanto segnalato nel fascicolo processuale.

La testimone Josefina Venegas de Lopes dichiara:

«Quando Cirana cominciò a sentire alcuni strani sintomi, tanto Sergio [il marito] che ella pensarono inizialmente che si trattasse di disturbi causati da parassiti, e ricordo che le diedero delle medicine contro le amebe; tutto pensarono tranne che fosse incinta» (*Summarius super miro*, p. 11).

Cirana dichiara:

«Improvvisamente cominciai a sentirmi male, con nausea, giramenti di testa e tensione addominale[...] Immediatamente andai dal medico gastroenterologo che mi diede un trattamento per eradicare le amebe. Il mio sposo diceva che mi trovava strana, che forse ero incinta, ma io non lo credevo minimamente. In quei giorni venne in visita nella nostra casa la signora Maria Luisa Vibert, infermiera di professione, ed il mio sposo le parlò dei miei disturbi, così ella si offrì di esaminarmi e grande fu la sua sorpresa quando nell'ascoltarmi scopri che avevo l'utero gravido. Immediatamente mi disse di sospendere i medicinali per i parassiti [...] e mi mandò a eseguire il test di gravidanza, che risultò positivo» (*Summarius super miro*, pp. 17-18).

L'infermiera in questione dichiara che quando la vide

«Cirana aveva nausea, vertigini e vomito [...] la esaminai per capire la ragione del suo male e scopri che aveva l'utero gravido» (*Summarius super miro*, p. 34).

Queste dichiarazioni non indicano quando esattamente avvennero questi fatti. Ma nella sua relazione conclusiva il postulatore della causa, padre Romualdo Rodrigo, afferma:

«La donna, tre mesi dopo essere stata dichiarata assolutamente sterile, e cioè verso la fine del mese di maggio dello stesso anno, concepì un figlio che diede alla luce il 19 febbraio 1984» (*Informatio super miro*, p. 10).

Dal fascicolo non è chiaro quale sia la fonte di questa notizia. Certo è che i conti non tornano. Poiché la data stimata del concepimento è intorno al 30 maggio, la paziente non può avere avuto alcun disturbo per qualche settimana ancora, ma cosa

ancora più importante, l'infermiera non aveva alcuna possibilità di constatare così precocemente un utero ingrossato.

Se i disturbi che portarono alla terapia antiamebiasica iniziarono nel mese di maggio, evidentemente Cirana soffriva di qualcosa che non c'entrava nulla con la gravidanza, non ancora iniziata. Ed il trattamento contro l'amebiasi sarebbe durato almeno uno-due mesi, perché tanto occorreva al manifestarsi di un segno clinico di gravidanza. A questo punto sorge un dubbio: il trattamento per l'amebiasi (di cui si ignora quali farmaci furono impiegati) non potrebbe avere contribuito a modificare la situazione delle tube, favorendo il passaggio di un ovulo?

### **Cosa ci insegna questo caso?**

Uno dei componenti della 'Consulta Medica' ha parlato di

«impossibilità di trovare spiegazioni razionali per l'evento verificatosi» (*Relazione sulla Seduta della Consulta medica*, p. 3).

Probabilmente l'espressione è infelice; avrebbe dovuto scrivere 'non esiste fino ad oggi nessuna spiegazione'; infatti la natura non sempre segue ciò che viene definito un 'procedimento razionale'.

Certamente il caso di Cirana è stato a suo tempo studiato per quanto era possibile, cioè abbastanza poco. Lo studio retrospettivo offre invece, con l'attuale approfondita conoscenza dei meccanismi genetici sottostanti alla sindrome BPES, la possibilità di presumere che l'anomalia presente nella famiglia in esame fosse tale da determinare una fertilità piuttosto bassa ma non nulla; che dunque Cirana sia risultata l'unica fino ad ora a potere avere occasionalmente un figlio.

La sua sterilità dipendeva parzialmente dalla sindrome dell'ovaio policistico, ma in buona parte anche dalla ostruzione tubarica; ed è noto che talora, in questi casi, si verificano delle gravidanze proprio dopo la isterosalpingografia. Dopo di allora la condizione ovarica ed il ripresentarsi della ostruzione tubarica, cui si aggiunse una iperplasia endometriale probabilmente residuata alla gravidanza, resero di nuovo sterile la paziente, che tuttavia mantenne un assetto ormonale pressochè normale, proprio perché la funzione ovarica era abbastanza mantenuta.

L'indicazione che viene dall'esame di questo caso, è che sarebbe oggi possibile (forse doveroso) riconsiderare il caso. Basterebbe infatti esaminare il profilo genetico della paziente o del figlio avuto, per trovare conferme o meno di quanto fin qui discusso. Ma è lecito pensare che la Chiesa, come in casi ben più eclatanti (Sindone di Torino, ampolle con il sangue di s. Gennaro), non abbia alcun interesse a fare ciò.

Dal punto di vista scientifico è invece assolutamente evidente come casi simili, lungi dalle inconcludenti elucubrazioni teologiche, costituiscano un forte stimolo ad indagare in profondità gli aspetti meno noti della biologia.



## Una diagnosi forzata

La guarigione di Delizia Cirolli, ufficialmente la sessantacinquesima ‘miracolata’ di Lourdes, sarebbe scientificamente inspiegabile, nonostante il progresso delle scienze mediche; o almeno così la pensavano nel 1989 i medici del Comitato Scientifico Internazionale di Lourdes ed il clero diocesano di Catania. Tanto più in quanto l’evento inatteso si era verificato in un soggetto con prognosi assolutamente infausta e che non aveva praticato alcuna terapia medica, cosa ai nostri tempi più unica che rara. Ciò ha reso questo probabilmente, a tutt’oggi, il ‘miracolo’ per eccellenza di Lourdes.

La letteratura di parte cattolica abbonda di citazioni e commenti sul caso, mentre quella di parte laica sembra defilata. Da qui l’opinione di autorevoli credenti, secondo i quali i medici laici non sarebbero affatto interessati a questi

«fenomeni eccezionali, contrari alle osservazioni e alle previsioni dell’esperienza medica e quindi scientificamente inspiegabili»,

che essi giudicherebbero «irrazionali» per definizione,<sup>74</sup> e che metterebbero a dura prova la loro incredulità.

Probabilmente non è così, ma la dimostrazione scientifica del ‘non miracolo’ non può essere raggiunta fino a quando le conoscenze scientifiche non sono adeguate. Certamente, col senno di poi, è possibile demitizzare molti presunti miracoli; ma nel caso specifico del tumore di Delizia, anche nel momento in cui fu emesso il giudizio medico e canonico era possibile un inquadramento abbastanza diverso del caso, senza invocare alcunchè di ‘miracoloso’.

È quanto cerco di dimostrare, soffermandomi particolarmente sulla clinica e sulla biologia di un tumore dell’infanzia, il neuroblastoma; evidenziando gli elementi che inducono a credere che questa e non il sarcoma di Ewing fosse la patologia da cui era affetta Delizia, della quale esisteva una remota possibilità di guarigione spontanea.<sup>75</sup>

### **Guarigione inusuale di un tumore osseo**

Delizia Cirolli, nasce a Paternò (Catania) il 17 novembre del 1964. I primi segni della sua malattia compaiono nel mese di marzo 1976: un dolore al ginocchio destro mentre è a scuola, il 20 marzo. Viene consultato il medico di famiglia, dr. Fallica, che prescrive qualche esame di laboratorio ed una terapia analgesica, senza alcun beneficio. Pensando che la causa dei dolori possa essere uno stiramento muscolo-tendineo o qualcosa di simile, la madre si rivolge invano ad una locale ‘guaritrice’. Il medico di famiglia prescrive quindi un esame radiologico, effettuato

---

<sup>74</sup> Mangiapan T., 1994, p. 441.

<sup>75</sup> Purtroppo, per il rifiuto postomi dalla Curia di Catania, non ho potuto visionare il dossier originale diocesano, che sarebbe secretato per cinquant’anni. Ma il dossier della Commissione medica internazionale di Lourdes è disponibile su Internet, in lingua spagnola (sul sito: [www.marcel-lefebvre-tam.com](http://www.marcel-lefebvre-tam.com)); da esso ho ritradotto alcuni passi. Gli elementi fondamentali del caso sono comunque arcinoti e riportati in molte pubblicazioni, in particolare nel prezioso testo su Lourdes del dr. Mangiapan (1994).

il 7 aprile, che evidenzia la presenza di una zona di erosione della corticale della metafisi prossimale della tibia destra con area osteolitica irregolare ed interessamento del periostio. Il giorno 23 aprile viene eseguita una Tomografia computerizzata che conferma la presenza nella tibia destra di una zona osteolitica con erosione della corticale; vengono dunque consigliati una scintigrafia e una biopsia.

Il 30 aprile la bambina viene così ricoverata presso la Clinica Ortopedica dell'Università di Catania, diretta dal prof. Mollica. Una nuova radiografia della tibia fa sorgere il sospetto di un osteosarcoma, mentre altre radiografie dello scheletro e dei polmoni non mostrano anomalie. Gli esami ematologici di routine risultano nella norma.

Il 6 maggio viene praticata una biopsia della tibia. Il preparato è esaminato dal prof. Cordaro, direttore dell'istituto di Medicina Legale dell'Università di Catania, che l'11 maggio stila il seguente referto:

«Materiale: zona epifiso-metafisaria; diagnosi istologica: metastasi di neuroblastoma».

Di fronte a questa grave diagnosi, il prof. Mollica propone una amputazione della gamba o, in alternativa, un trattamento radioterapico.

I genitori si oppongono alla amputazione, cosicché il 17 maggio la bambina viene trasferita nel reparto di Radiologia dell'Ospedale Garibaldi di Catania. Ma la nuova sistemazione è particolarmente sgradevole per Delizia, che si sente come abbandonata; e già il giorno dopo i familiari la riportano a casa, senza che sia stato iniziato alcun trattamento.

Nelle settimane seguenti Delizia viene portata a Torino, dove vive un parente della madre, per essere ricoverata presso la locale Clinica Pediatrica dell'Università; ma ancora una volta non sopporta l'ospedalizzazione e prima che si giunga ad una qualche conclusione, il padre la riporta a casa.

Comincia così per lei un periodo di grande sofferenza e le diviene impossibile continuare a frequentare regolarmente la scuola.

All'inizio dell'estate, una sua insegnante organizza con altre colleghe di lavoro una colletta, i cui proventi consentono un viaggio a Lourdes, dal 7 all'11 agosto, in collaborazione con la sezione locale dell'UNITALSI. Nel corso di questo soggiorno si evita alla piccola, viste le precedenti spiacevoli esperienze, ogni contatto con il personale medico di Lourdes, e per quanto possibile la vicinanza con i malati. Delizia visita più volte la grotta, segue le cerimonie e si bagna regolarmente nelle piscine. Ma il soggiorno le risulta alquanto faticoso; e i dolori si accentuano.

Tornata a casa, il peggioramento continua; aumentano i dolori al ginocchio e le diviene sempre più difficoltoso camminare. Nuove radiografie, eseguite l'11 settembre presso l'Ospedale di Paternò, dimostrano un'estensione del processo osteolitico, con ristrutturazione della trama ossea, un'importante reazione periosteale e iniziale deviazione in geno-valgismo del ginocchio. Continua a non essere praticata alcuna terapia, e la famiglia si limita a bagnare l'arto con l'acqua di Lourdes.

Alla fine di novembre, lo stato generale è compromesso a tal punto che la si crede vicina la morte, e le viene persino preparato il vestitino per la tomba.

Ma alla fine di dicembre, più o meno alla vigilia di Natale, inaspettatamente, la bambina chiede di potersi alzare dal letto. Si mette in piedi senza provare dolori e può perfino essere accompagnata in strada dove cammina per una ventina di metri. Al ritorno nella sua stanza è tuttavia esausta, anche perché negli ultimi giorni non ha mangiato pressochè nulla.

Nei giorni seguenti sembra abbia inizio un rapido miglioramento. I dolori scompaiono; diminuisce la tumefazione al ginocchio; il peso passa nel giro di un mese da 22 a 34 kg.

Soltanto il 10 di maggio 1977 viene comunque praticato un nuovo esame radiologico, che mostra la presenza di un evidente processo di ristrutturazione ossea, con completa scomparsa della reazione periosteale, ed un importante ginocchio valgo.

Il 22 luglio 1977 Delizia torna a Lourdes, dove si trattiene fino al 5 agosto. In questa occasione viene sottoposta, con sua grande avversione, alle prime visite da parte del Bureau Medical, allora diretto dal dr. Mangiapan. Vengono constatati il suo buono stato di salute e la presenza del ginocchio valgo (la visita a Lourdes si ripeterà nel luglio dei tre anni successivi).

A questo punto i medici del Bureau chiedono una documentazione clinica più completa, ed in particolare i primi referti medici con la diagnosi istologica; ottenuto questo materiale, si trovano inaspettatamente di fronte ad una diagnosi di metastasi laddove avevano ritenuto trattarsi di un tumore osseo primitivo. Ciò genera un contraddittorio epistolare con il prof. Cordaro, che aveva posto la prima diagnosi di 'metastasi ossea di neuroblastoma'. Su richiesta del Bureau Medical di Lourdes, il prof. Cordaro invia un certo numero di vetrini che erano stati archiviati (con e senza colorazione) e che dunque possono essere esaminati da altri specialisti, i quali tuttavia giungono a conclusioni diverse.

Il prof. Payan della Facoltà di Medicina di Marsiglia, con dichiarazione del 3 ottobre 1978 ritiene più probabile una diagnosi di 'sarcoma di Ewing', pur ammettendo che può entrare in discussione la possibilità di un neuroblastoma nella sua forma più indifferenziata (simpatonioma).

Il prof. Nezelof, della Facoltà medica di Parigi, con resoconti del 28 febbraio e del 2 agosto, si pronuncia anche lui per una diagnosi più probabile di 'tumore di Ewing'; ma, anche se meno probabile, vista l'età della paziente e la sede unica della localizzazione, ritiene che la diagnosi di metastasi di neuroblastoma non possa essere scartata; dunque consiglia, per risolvere il dubbio, di praticare delle nuove radiografie addominali alla ricerca di calcificazioni di un vecchio tumore primitivo, e sollecita l'invio di nuovi vetrini per preparare altre colorazioni. Avuto quanto richiesto, il 4 settembre 1979 ribadisce la propria convinzione che si tratti più probabilmente di un tumore di Ewing.

Il 10 settembre 1979 il prof. Mollica, rilascia un certificato in cui dichiara che «allo stato attuale l'esame RX mostra una evoluzione in senso riparativo della lesione, seppure con danno alla cartilagine di accrescimento, che ha prodotto una deformità in valgo».

Nonostante i pareri contrari degli altri anatomopatologi, il prof. Cordaro ribadisce il 2 luglio 1980 la propria convinzione che si tratti invece di una metastasi di neuroblastoma, in particolare con queste argomentazioni: nelle metastasi di neuroblastoma mancano proprio le formazioni a rosetta e le neurofibrille che per gli altri anatomopatologi avrebbero invece dovuto essere presenti; il tumore di Ewing non è una entità ben definita; la maggior parte dei tumori diagnosticati come tumori di Ewing si sono dimostrati invece successivamente tumori metastatici; i tumori dei fanciulli e degli adolescenti, definiti come di Ewing, sono in realtà metastasi di neuroblastoma.

Il 28 luglio 1980, Delizia viene sottoposta a Lourdes a nuove radiografie ossee, che mettono in evidenza una normalizzazione della trama ossea della estremità superiore della tibia, con condensazione della parte esterna della metafisi e importante ginocchio valgo. Vengono eseguite anche radiografie del cranio e dell'addome, che non mostrano anomalie (in particolare non si evidenziano calcificazioni nella loggia renale). Nello stesso giorno viene esaminata da un collegio di venti medici che esprime un primo parere sulla storia clinica. A maggioranza, si decide che: 1) la diagnosi probabile è di tumore maligno primitivo; 2) la guarigione è sicura e inspiegabile; 3) il caso può dunque essere sottoposto all'esame del Comitato Medico Internazionale di Lourdes.

Il testo completo del comunicato finale recita:

«La piccola Delizia Cirolli, di Paternò (Sicilia), nata il 17 novembre 1964, ha manifestato al principio dell'anno 1976 i primi sintomi di una malattia apparentemente benigna. Dopo ripetuti esami radiologici, fu ospedalizzata a Catania presso la Clinica Ortopedica dell'Università, dal 30 aprile al 17 maggio 1976. Lì il sospetto di tumore maligno fu confermato grazie ad una biopsia chirurgica, praticata nell'estremità superiore della tibia destra. Data la gravità della malattia e la sua prognosi, furono consigliate terapie palliative (amputazione, cobaltoterapia), che vennero rifiutate dai genitori, che preferirono riportarsela a casa, nel proprio ambiente. Alcune settimane più tardi, fra il 5 ed il 13 agosto, poté intraprendere, grazie alla generosità della gente, un viaggio a Lourdes, in compagnia di sua madre. Tornò a casa sua senza alcun cambiamento, tale come era andata via. Non fu che verso Natale 1976, e quando la sua vita sembrava andare verso il termine, e mentre tutta la comunità dei suoi vicini non cessavano di pregare per lei, che, d'improvviso, apparvero i primi segni di guarigione. Molto rapidamente poté riprendere una vita normale, tornare in classe, mangiare con appetito, crescere e svilupparsi.

Tornò di nuovo a Lourdes, accompagnata da sua madre, nel 1977 e si mise in contatto con il Bureau Medical, dove poté essere apprezzato solo un importante genu-valgum della rotula destra. Furono esaminate delle lastre radiografiche (del settembre 1976 e del maggio 1977, rispettivamente). Queste evidenziavano una soddisfacente evoluzione della lesione, totalmente inaspettata.

Si presentò di nuovo a Lourdes, per il controllo della sua guarigione, nel luglio del 1978 e del 1979, con i pellegrini dell'UNITALSI della Sicilia Orientale. In entrambe le occasioni fu visitata da vari medici i quali la trovarono in perfetto stato di salute, con una crescita ed uno sviluppo normali ed armonici per la sua età.

Viste le radiografie, è stata tuttavia sottoposta a vari controlli. Nulla si è potuto apprezzare a parte la persistenza di un importante genu-valgum della rotula destra, del quale si è stabilito che sarà operata il prossimo anno.

Al riscontro di tutto ciò, oggi 28 luglio 1980, passati già tre anni e mezzo dalle prime manifestazioni di una guarigione assolutamente imprevedibile da un tumore maligno primitivo; il cui diagnostico e prognostico non davano alcun dubbio alla grande maggioranza dei medici che avevano avuto occasione di conoscere i dettagli della storia clinica; e dato che nessun tipo di trattamento può essere invocato per spiegare questa guarigione, né che possa averla facilitata; di fronte a tale ripresa della salute, che persiste in maniera insperata, e nonostante la evidente deformazione dell'arto inferiore destro che accredita il carattere lesionale dell'infermità, il Bureau Medical di Lourdes ha deciso, a maggioranza dei suoi membri presenti, di considerare questa guarigione "nelle condizioni in cui si è prodotta e mantenuta, come un fenomeno contrario alle osservazioni e previsioni dell'esperienza medica e scientificamente inspiegabile".

Perciò questo caso sarà sottoposto all'attenzione e allo studio del Comitato Medico Internazionale di Lourdes.»

A questo punto viene consultato, per un ulteriore parere, il prof. Mazabrand, dell'Istituto Curie di Parigi. Questi, il 5 febbraio 1981, scrive che (in base ai preparati con impregnazione argentea e PAS) la diagnosi più probabile è quella di sarcoma di Ewing, pur non potendo escludersi formalmente la diagnosi di metastasi di neuroblastoma.

In pratica tutti concordano su una diagnosi solo 'più probabile' di tumore di Ewing: per la assenza nei preparati istologici di formazioni a rosetta e di neurofilamenti, ed in funzione del contesto clinico.

Alla fine del 1980 Monsignor Donze, Vescovo di Tarbes e Lourdes scrive all'Arcivescovo di Catania, Monsignor Picchinenna, invitandolo a formare una commissione medica diocesana per l'esame del caso. Vengono chiamati a partecipare a questa commissione il Vescovo Ausiliario dell'Arcidiocesi di Catania mons. Vigo, i suoi due assistenti mons. Pesce e Frasca, l'ortopedico prof. Mollica, l'anatomo-patologo prof. Cordaro, il pediatra dr. Leocata, l'oncologo dr. Failla, il pediatra dr. Fallica, e la dr.ssa Zappia che aveva assistito la bambina nel corso del suo viaggio a Lourdes.

Questa commissione si riunisce una prima volta il 14 gennaio e poi il 18 febbraio 1982. Alla fine dei lavori, i partecipanti concordano tutti sul fatto che il caso in esame è quello di un tumore osseo sicuramente maligno, indipendentemente dalla esatta diagnosi istologica. In quanto alla guarigione, essa viene considerata da tutti 'eccezionale', ma non da tutti 'assolutamente eccezionale', e solo per 4 medici su 6 'scientificamente inspiegabile'.

Nel documento che viene trasmesso al Comitato Medico Internazionale di Lourdes purtuttavia si afferma:

«La guarigione, senza alcun trattamento, verificata dopo sei anni di osservazione [...] costituisce nel senso stretto del termine, un fenomeno contrario ad ogni osservazione e previsione dell'esperienza medica e per questo inspiegabile».

Il 26 settembre 1982, la Commissione Medica Internazionale di Lourdes, riunita a Parigi, emette il proprio giudizio in questi termini:

«La guarigione, avvenuta al di fuori di ogni trattamento e verificata dopo sei anni di evoluzione, della proliferazione maligna dell'estremità prossimale della tibia destra, da cui fu affetta la giovane Delizia Cirulli, costituisce un fenomeno del tutto

eccezionale in senso stretto, contrario a ogni osservazione e previsione dell'esperienza medica e, inoltre, inspiegabile».

La relazione appare a firma del prof. Trifaud (professore della Clinica Chirurgica, Ortopedica e Traumatologica della Facoltà di Medicina di Marsiglia; segretario generale del Gruppo di Studio sui Tumori Ossei; presidente del Gruppo "Osteosarcomi" della Organizzazione Europea per lo studio ed il trattamento del Cancro) e del dr. Colvin (chirurgo ortopedico della Royal Infirmary di Dundee).

Il 28 giugno 1989 la Commissione canonica nominata dal nuovo Arcivescovo di Catania, Mons. Bommarito, dà il proprio parere positivo alla dichiarazione di guarigione miracolosa, che viene ufficialmente annunciata il 6 luglio dello stesso anno.

Nel frattempo, una ulteriore radiografia di controllo eseguita il 6 maggio 1982, mostra una normalizzazione del quadro radiologico, eccettuata la persistenza di un importante ginocchio valgo, che negli anni successivi viene corretto parzialmente chirurgicamente.

### **La discussione sulla guarigione**

Il problema della guarigione di Delizia Cirolli va esaminato alla luce delle due diverse ipotesi diagnostiche: Sarcoma di Ewing e Metastasi di neuroblastoma.

Se la diagnosi fosse con assoluta certezza quella di Sarcoma di Ewing, non avrebbe senso fare alcuna discussione, giacché non è mai stata descritta alcuna regressione o guarigione spontanea di tale tumore; dunque il caso sarebbe decisamente straordinario ed al di fuori (fino ad oggi) dell'esperienza medica.

Occorre dunque discutere solo sulla seconda eventualità, e più precisamente su due suoi aspetti: la certezza della diagnosi e la possibilità di una guarigione spontanea.

Nel dossier di Lourdes si argomenta nel modo che segue. Che alcuni neuroblastomi, anche metastatizzati, possano entro certe condizioni guarire è noto.

Ma questa guarigione avviene solo al di sotto di una età limite. Everson e Cole, nel 1966, hanno riportato una casistica di 176 casi di regressioni spontanee (non sempre ben documentate) di tumori, avvenute fra il 1900 ed il 1965. Fra questi erano inclusi ben 29 casi di neuroblastoma regrediti spontaneamente, e più precisamente: in 21 casi entro i sei mesi di età; in 4 casi fra 6 e 12 mesi; in 4 casi fra 12 e 24 mesi di età. Oltre questa età non si sono mai osservate regressioni spontanee. Riguardo al problema delle metastasi, e assodato il limite dei due anni di cui sopra, al di sotto di questa età la prognosi (anche con terapia) è estremamente grave nel caso di metastasi ossea, mentre una regressione (spontanea o dopo terapia) è possibile solo nel caso di metastasi ganglionari o cutanee. Nella casistica pubblicata da Rainero et. al. (1965), non è presente alcun caso di guarigione di metastasi ossea (neanche in soggetti trattati). Nella serie di 88 casi pubblicati da Richard et. al. (1964) sono incluse due guarigioni in bambini con metastasi ossea: ma uno era appena neonato, e l'altro di 17 mesi. La tesi di Rampert (1968) che riguarda 193 neuroblastomi osservati presso l'Istituto Roussy di Parigi fra il 1949 ed il 1965, evidenzia che 109 di questi bambini (il 58% del totale) avevano una metastasi ossea e prognosi molto grave; fra essi si ebbero 7 guarigioni o remissioni

di lunga durata, ed in tre di questi in assenza di qualsiasi trattamento; l'età di questi bambini era di tre mesi (in tre casi), sei mesi, otto mesi, dieci mesi, dodici mesi.<sup>76</sup> In base a queste considerazioni, veniva del tutto esclusa la possibilità che nel caso di Delizia, anche ammessa l'ipotesi di una metastasi di neuroblastoma, potesse essersi verificata una regressione spontanea del tumore.

### **Il neuroblastoma**

Costituisce circa il 7% dei tumori maligni al di sotto dei 15 anni di età e circa un quarto di quelli diagnosticati nel primo anno di vita; è il terzo in ordine di frequenza, dopo le leucemie ed i tumori cerebrali,<sup>77</sup> ed il più frequente fra i tumori solidi extracerebrali. L'incidenza è stimata in circa 35 casi per milione al di sotto di un anno di età, e declina nelle età successive fino a 1 caso per milione fra i 10 ed i 14 anni.<sup>78</sup> La frequenza nell'adulto è stata stimata in 2 casi per milione.<sup>79</sup> Il rapporto maschi/femmine è di circa 5/4.<sup>80</sup>

Negli Stati Uniti rappresenta circa il 7.8% dei tumori infantili, con una incidenza compresa fra 8 e 9.5 casi per milione, ed ogni anno vengono diagnosticati circa 650 nuovi casi.<sup>81</sup>

Il 35% dei casi viene diagnosticato nel primo anno di vita, il 50% entro i primi due, l'85% prima di 8 anni; il 95% prima dei 10 anni; l'età media al momento della diagnosi è di 22 mesi.<sup>82</sup> Il manifestarsi di neuroblastomi nell'adolescenza e nell'età adulta, per quanto occasionale, è tuttavia bene documentato.<sup>83</sup>

Nelle prime fasi, la diagnosi è spesso difficile, in quanto la sintomatologia può essere del tutto simile a quella di molte altre malattie.

La sintomatologia iniziale dipende dalla sede di origine, da quella delle metastasi e dall'eventuale produzione di prodotti ormonali metabolicamente attivi. Nel 40% dei casi il primo sintomo è la comparsa di dolore, dovuto al tumore primitivo o all'interessamento osseo o del midollo osseo.<sup>84</sup> Uno dei più frequenti sintomi di allarme è la presenza e la rapida crescita di una massa in sede addominale, per la presenza del tumore primitivo in sede surrenalica o di una metastasi epatica. Sintomi caratteristici sono: dimagrimento, ritardo di crescita, malessere generale, anoressia, affaticamento, dolori addominali, febbre, anemia, episodi ipertensivi, diarrea ricorrente, sindrome da malassorbimento.<sup>85</sup> A volte compare, anche come prima manifestazione, una sintomatologia neurologica (mioclonono-opsoclonono, atassia cerebrale, nistagmo),<sup>86</sup> talora causata dall'invasione del canale spinale.

---

<sup>76</sup> Non mi è stato possibile risalire a questi tre lavori citati, in quanto nel dossier da me consultato mancano i riferimenti bibliografici.

<sup>77</sup> Woods W.G. et al., 1996; Bernstein M.L. et al., 1992.

<sup>78</sup> Parker L. et al, 1992.

<sup>79</sup> Blijham G.H., 1982.

<sup>80</sup> Parker L. et al, 1992.

<sup>81</sup> Gurney J.G. et al, 1995 ; National Cancer Institute, <http://www-seer.ims.nci.nih.gov>

<sup>82</sup> Castleberry R.P., 1997a; Abeloff M.D., Armitage J.O., Lichter A.S., et al., 2000.

<sup>83</sup> Kilton L.J. et al., 1976; Look A. T. et al., 1991.

<sup>84</sup> Matthey K.K., 1995.

<sup>85</sup> Dreyer Z.E., Fernbach D.J., 1999.

<sup>86</sup> Alexander F., 2000.

Al momento della diagnosi circa il 20-25% dei pazienti ha una malattia localizzata; il 15% ha una estensione regionale del tumore; il 7% circa presenta una particolare forma del tumore, disseminato ma limitato a pelle, fegato e midollo osseo (cosiddetto neuroblastoma in stadio 4s). In più del 50% dei casi al momento della diagnosi è già presente una metastasi; ma nell'1% di questi soggetti non si riesce a dimostrare la sede del tumore primitivo.<sup>87</sup>

Nel 90% dei casi il tumore produce un eccesso di catecolamine, che causa sintomi vegetativi come sudorazioni, vampate, cefalea, tachicardia, ipertensione, diarrea (con ipokaliemia e disidratazione);<sup>88</sup> in rari casi la malattia si manifesta con una sintomatologia neurologica (opsoclonio-miocloni, atassia).

Nel 75% dei casi la malattia si presenta con una sintomatologia legata alle metastasi.<sup>89</sup> Circa il 60% dei pazienti presenta al momento della diagnosi metastasi nell'osso corticale, nel midollo osseo, linfonodi e fegato.<sup>90</sup> Nei bambini al di sotto di un anno d'età le metastasi del neuroblastoma sono generalmente al fegato, midollo osseo, cute, polmoni. Nelle altre età sono invece frequenti le metastasi allo scheletro assiale, costole, collo e ossa lunghe prossimali.<sup>91</sup> Quando non è dimostrabile il tumore primitivo, va posta una diagnosi differenziale con l'osteomielite acuta, con un tumore osseo primitivo e con altri tumori secondari.

Il neuroblastoma si infiltra negli organi circostanti oppure metastatizza per via linfatica o ematica, raggiungendo i linfonodi regionali o anche quelli più lontani, le ossa (specie facciali, nicali e quelle lunghe degli arti), il fegato, la pelle e raramente il polmone ed il cervello.

Quando la massa cresce in sede retroperitoneale e si diffonde all'interno del canale spinale si possono manifestare paraplegia, sindrome della cauda equina, sindrome di Horner (con miosi, ptosi, anidrosi, pseudoenftalmo).<sup>92</sup> Un neuroblastoma toracico si può rompere causando emotorace. Una massa toracica può essere riscontrata casualmente in bambini che hanno problemi respiratori. Una massa cervicale può causare disfagia. Le metastasi ossee si manifestano con dolore che impedisce al bambino di camminare, oppure ingrossamento e senso di pesantezza localizzati. La sintomatologia può somigliare a quella dell'artrite reumatoide, del reumatismo articolare acuto, dell'osteomielite o della leucemia acuta. Quando il tumore si estende al midollo osseo può comparire anemia.

Nei bambini al di sotto dei 6 mesi di età il neuroblastoma si può manifestare con una piccola massa primitiva ed una metastatizzazione notevole ma limitata a fegato, pelle e midollo osseo.

Attualmente la diagnosi si basa sulla storia clinica, sull'esame obiettivo e su test strumentali e di laboratorio. Fra questi sono inclusi: esami ematologici (emocromo; indici di funzionalità epatica e renale; dopamina); esame delle urine (acido

---

<sup>87</sup> Castleberry R.P., 1997a; Castleberry R.P., 1997b.

<sup>88</sup> Grier H.E., 2002.

<sup>89</sup> Abeloff M.D. et al., 2000; D'Alessandro D.M, et al., [www.vh.org/pediatric/provider/.../Case02.html](http://www.vh.org/pediatric/provider/.../Case02.html)

<sup>90</sup> Dubois S.G. et al., 1999.

<sup>91</sup> Pochedly C., 1976.

<sup>92</sup> Alexander F., 2000.

omovalinico, HVA; acido vanilmandelico, VMA; dopamina); diagnostica per immagini (radiografie, Tomografia computerizzata e Risonanza magnetica; scintigrafia; ultrasuonografia); biopsie (aspirato midollare, tessuto osseo); puntura lombare; biopsia del tumore primitivo o delle metastasi

Un aumento del livello di HVA o VMA oltre 2.5 deviazioni standard dalla norma per l'età è fortemente indicativo per la presenza di un neuroblastoma. Il dosaggio di questi metaboliti è particolarmente utile anche per la ricerca di portatori occulti e per il monitoraggio delle recidive.

La Tomografia computerizzata e la Risonanza magnetica vengono utilizzate per la ricerca del tumore primitivo e delle metastasi. La scintigrafia è utile per ricercare le metastasi ossee. La biopsia (in particolare del midollo osseo) è utile per la conferma diagnostica e per la stadiazione della malattia.

Le indagini di tipo immunologico sono oggi fondamentali per la conferma diagnostica e per il giudizio prognostico.

Secondo i dati del National Cancer Institute, la sopravvivenza a 5 anni dei bambini con neuroblastoma, che era del 24% nel periodo 1960-1963 è aumentata al 55% nel periodo 1985-1994. Per quanto riguarda le diverse fasce di età, la percentuale è dello 83% per i bambini fino a 1 anno, del 55% fra 1 e 5 anni, del 40% oltre i 5 anni. I pazienti con neuroblastoma che si presenta con metastasi disseminate hanno una maggiore mortalità.

Nell'interpretare queste statistiche occorre però tenere conto che attualmente viene diagnosticato un sempre maggiore numero di bambini sotto 1-2 anni con forme di neuroblastoma a basso rischio e ad evoluzione benigna.<sup>93</sup>

### **Storia naturale**

Il neuroblastoma è un tumore embrionario maligno, e si manifesta abitualmente come neoplasia delle ghiandole surrenali. Nel corso dello sviluppo embrionario, i simpatogoni, elementi cellulari pluripotenti, migrano lungo il nevrasse e si differenziano dando origine ai tessuti del sistema nervoso simpatico, ai gangli ed alle cellule cromaffini della midollare del surrene.

Esistono tre differenti tipi istologici di tumori neuroblastici: il neuroblastoma, il ganglioneuroblastoma ed il ganglioneuroma. Questi tre tipi riflettono un ampio spettro di maturazione, differenziazione e comportamento clinico. Neuroblastoma e ganglioneuroblastoma sono le forme immature, abitualmente maligne, mentre il ganglioneuroma è la forma più differenziata, a carattere benigno.

Il neuroblastoma è scolasticamente incluso nel gruppo dei tumori infantili a cellule piccole, blu e rotonde ('small blue round cell'), assieme al sarcoma di Ewing, al linfoma non Hodgkin, ai tumori primitivi ectodermali ed ai sarcomi a cellule indifferenziate. In realtà, più che un singolo tipo di tumore, dovrebbe oramai essere considerato come una famiglia di tumori, con differente eziologia.<sup>94</sup>

Ciò spiega la multiforme localizzazione della sua sede primitiva: circa 40% nella midollare del surrene, 25% nei gangli parasimpatici, 15% nel torace, 5% nella

---

<sup>93</sup> National Cancer Institute: SEER Pediatric Monograph: [www.seer.ims.nci.nih.gov](http://www.seer.ims.nci.nih.gov)

<sup>94</sup> McConville C.M., Forsyth J., 2003.

pelvi, 3% in sede cervicale, 12% in altre sedi (come la fossa cerebrale posteriore e il bulbo olfattorio).<sup>95</sup> La sede del tumore primitivo è anche in relazione all'età di comparsa: nei bambini più piccoli torace e regione cervicale, in quelli più grandi l'addome.

Si ritiene che la trasformazione in cellule tumorali avvenga in seguito ad un difetto di maturazione degli elementi embrionari. Quando le cellule primitive restano totalmente indifferenziate si forma un neuroblastoma; quando lo sviluppo si arresta in fasi successive hanno origine i ganglioblastomi o i ganglioneuromi.

La patogenesi di questo tumore è stata intensamente indagata e si è giunti a molte importanti conclusioni. I neuroblastomi, che originano dalle cellule postgangliari, mostrano aspetti (spontanei o indotti, in laboratorio) che somigliano a quelli che si osservano nella normale differenziazione embrionaria.

Secondo alcuni ricercatori, la patogenesi del fenotipo maligno sarebbe causata da una insufficiente risposta dei recettori cellulari ai fattori che regolano la differenziazione cellulare, in particolare le neurotrofine, fra cui: il *nerve growth factor* (NGF) ed i suoi recettori (*trkA* e *low-affinity nerve growth factor receptor*, LNGFR), il *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) ed i suoi recettori (*trkB*), la *neurotrophin-3* (NF-3) ed i suoi recettori (*trkC*).<sup>96</sup>

Nel 1963, Beckwith e Perrin hanno descritto la presenza di noduli neuroblastici microscopici ('neuroblastomi in situ') in bambini al di sotto di tre mesi, morti per cause accidentali.<sup>97</sup> Lesioni simili sono state descritte anche in molti feti,<sup>98</sup> e sembrano rappresentare normali residui del surrene fetale. Non si sa ancora perché queste cellule possano ad un certo punto andare incontro ad una trasformazione in neuroblastoma con caratteristiche di malignità. Questa sembra essere una caratteristica dei primissimi anni di vita; ma poiché sono state ritrovate cellule ganglionari immature e formazioni a rosetta anche fino alla pubertà, è possibile che il tumore inizi a svilupparsi anche in ragazzi più grandi.<sup>99</sup>

In molti casi, le cellule cancerose possono spontaneamente regredire perdendo il loro carattere di malignità. Questo fenomeno, che occorre solitamente nei primi anni di vita, è oramai ampiamente documentato da osservazioni cliniche<sup>100</sup> e dagli ampi screening eseguiti in Giappone e nel Quebec.<sup>101</sup>

## Genetica

Il neuroblastoma è talora associato ad altre patologie che interessano lo sviluppo della cresta neurale, come la malattia di Hirschsprung e la Neurofibromatosi.

Gli studi epidemiologici non hanno finora fornito dati sicuri circa cause specifiche ed in particolare su fattori esogeni (in particolare ambientali).<sup>102</sup> Il 20% circa dei

---

<sup>95</sup> Grier HE., 2002.

<sup>96</sup> Enfors P. et al., 1990; Hohn et al., 1990; Hempstead B.L., et al., 1991.

<sup>97</sup> Beckwith J., Perrin E., 1963.

<sup>98</sup> Ikeda Y. Et al., 1981.

<sup>99</sup> Visfeldt J., 1963.

<sup>100</sup> Haase D. et al., 1988.

<sup>101</sup> Bessho F. et al, 1991; Woods W.G. et al., 1996.

<sup>102</sup> Olshan A.F., Bunin G.G., 2000.

neuroblastomi sarebbe legato a mutazioni genetiche ereditarie cui se ne aggiungerebbero altre dopo la nascita. Il restante 80% dei casi deriverebbe da mutazioni avvenute esclusivamente dopo la nascita.<sup>103</sup> L'effetto di queste mutazioni sarebbe soprattutto quello di indurre una crescita cellulare incontrollata.<sup>104</sup>

Fra le numerose mutazioni genetiche associate a questo tumore appaiono particolarmente importanti e frequenti la delezione 1p36 e l'amplificazione 17q.<sup>105</sup> Si ritiene che entrambe siano il risultato di un sbilanciata traslocazione fra i due siti,<sup>106</sup> ma il loro preciso ruolo nella patogenesi non è stato chiarito. Più di recente l'attenzione si è focalizzata sul locus 16p12-13.

Il neuroblastoma dell'adulto ha in comune con il sarcoma di Ewing la caratteristica traslocazione t(11:22)(q24;q12).

Uno dei più importanti indicatori prognostici del neuroblastoma è l'oncogene N-Myc,<sup>107</sup> che è localizzato sul cromosoma 2; la sua amplificazione (presente nel 20-25% dei casi) sembra dipendere dalle alterazioni presenti nel cromosoma 1 ed è collegata alla crescita cellulare, alla progressione ed alla aggressività del tumore.

### **Istopatologia**

Il quadro istologico del tumore è molto variabile: dal neuroblastoma indifferenziato altamente maligno, al ganglioblastoma, al ganglioneuroma benigno; sono generalmente presenti cellule gangliari differenziate e neurofilamenti variamente combinati ed in vario stadio di differenziazione. L'aspetto classico delle forme immature è quello di gruppi di neuroblasti separati da setti fibrovascolari. La presenza di necrosi e di calcificazioni è frequente e aiuta nella diagnosi differenziale. Le singole cellule sono piccole, piuttosto uniformi, rotonde, con densi nuclei ipercromatici rotondi, e poche mitosi. Nel 15-20% dei preparati istologici si osservano inoltre caratteristiche formazioni a rosetta (di Homer-Wright), ovvero cellule tumorali che circondano uno spazio centrale riempito da materiale fibrillare intercellulare che al microscopio elettronico appare costituito da prolungamenti neuritici eosinofili. Questi, del tutto patognomonici per il neuroblastoma, possono essere caratterizzati con metodi immunoistochimici.

I tumori più maturi (ganglioblastomi) mostrano nuclei vescicolari e più ampi, grandi nucleoli e abbondanza di materiale fibrillare. La presenza delle formazioni a rosetta e di setti fibrovascolari ben distinti suggerisce un processo di maturazione e rappresenta uno dei segni più precoci della differenziazione cellulare.

Nello stadio più maturo (ganglioneuroma) è generalmente presente una mescolanza di cellule ganglionari differenziate e di cellule indifferenziate;<sup>108</sup> vi sono anche

---

<sup>103</sup> [www.lpch.org/DiseaseHealthInfo/HealthLibrary/oncology/nbt.html](http://www.lpch.org/DiseaseHealthInfo/HealthLibrary/oncology/nbt.html)

<sup>104</sup> Ampia rassegna su: Bown N., 2001.

<sup>105</sup> White P.S. et al., 2001; Grier HE., 2002.

<sup>106</sup> Alexander F., 2000.

<sup>107</sup> un'ampia descrizione di questo oncogene su: [jcp.bmjournals.com/cgi/content/full/54/12/897](http://jcp.bmjournals.com/cgi/content/full/54/12/897)

<sup>108</sup> Alexander F., 2000.

fasci di neuriti e cellule di Schwann. La composizione istologica del tumore può variare ampiamente da zona a zona.<sup>109</sup>

L'esame istologico è fondamentale per la conferma del tumore. Ma la differenziazione fra i vari stadi evolutivi può essere estremamente difficile, per esempio quella fra neuroblastoma maturo e ganglioneuroblastoma.

Istologicamente, il neuroblastoma poco o nulla differenziato è il prototipo dei 'tumori a piccole cellule blu'; ma può essere confuso con il tumore di Wilms, il rhabdomyosarcoma, il linfoma e soprattutto con il sarcoma di Ewing.

Nei neuroblastomi parzialmente differenziati spesso è possibile osservare la formazione di una lamina basale, mai descritta nel sarcoma di Ewing.<sup>110</sup> Talora si evidenziano processi neuritici, assenti negli altri tumori di questo gruppo.<sup>111</sup>

Alla microscopia elettronica frequentemente si riscontrano granuli secretori citoplasmici, a disposizione prevalentemente periferica, contenenti catecolamine; ma granuli lisosomiali del tutto simili, anche se a disposizione più ubiquitaria, si riscontrano nel sarcoma di Ewing.<sup>112</sup> A volte è possibile riconoscere la presenza assolutamente tipica di cluster simil-epiteliali di cellule tumorali.<sup>113</sup>

In meno del 70% dei tumori di Ewing sono generalmente presenti importanti aggregati citoplasmatici di glicogeno, abbastanza specifici per questo tipo di tumore, ma nel 50% circa dei neuroblastomi ve ne è comunque una certa quantità citoplasmatica. Per tale motivo la positività al PAS, al microscopio elettronico, depone per il sarcoma di Ewing solo se particolarmente intensa.<sup>114</sup>

Un carattere tipico dei neuroblastomi (ma anche dei medulloblastomi e dei retinoblastomi) è la presenza di neurofilamenti, ovvero di filamenti intermedi dei neuroni e dei loro processi cellulari.

La proteina S-100 è un antigene specifico dei neuroblastomi, riscontrato soprattutto nelle aree di differenziazione ganglioneuromatosa.

In diversi casi descritti in letteratura, vi era una evidente crescita neuronale con maturazione dei neuroblasti in cellule ganglionari.<sup>115</sup>

### **Diagnosi di laboratorio e strumentale**

Nel 1957, Mason ha descritto la presenza caratteristica di catecolamine nelle urine di un bambino con neuroblastoma, e ciò ha contribuito notevolmente alla conoscenza del tumore e della sua origine neurale.<sup>116</sup> In circa il 90% dei casi si ha infatti un aumento dell'escrezione urinaria (nelle 24 ore) dei prodotti metabolici delle catecolamine: acido omovalinico (HVA), acido vanililmandelico (VMA), dopamina. Quantità di VMA superiori a 25 µg/mg e di HVA superiori a 32 µg/mg sono considerati patologici. Un rapporto VMA/HVA maggiore di 1.5 migliora la

---

<sup>109</sup> <http://www.emedicine.com/ped/topic1570.htm>

<sup>110</sup> Triche T.J., Askin F.B., 1983.

<sup>111</sup> Triche T.J., Askin F.B., 1983.

<sup>112</sup> Triche T.J., Askin F.B., 1983.

<sup>113</sup> Triche T.J., Askin F.B., 1983.

<sup>114</sup> Triche T.J., Ross W.G., 1978; Yunis E.J et al., 1979.

<sup>115</sup> Torres Gómez de Cádiz Silva, 1996.

<sup>116</sup> Mason G.H. et al., 1957.

prognosi.<sup>117</sup> Marker indicativi di cattiva prognosi sono gli elevati livelli di ferritina, latticodeidrogenasi ed enolasi specifica neuronale.<sup>118</sup>

Nel 5% circa dei casi si ha aumento della sola dopamina. I tumori a sede toracica e cervicale raramente producono catecolamine.

La biopsia ossea e l'aspirato midollare, possibilmente in più sedi, sono impiegati per valutare sul materiale fresco fattori tumorali come l'espressione del gene n-Myc e il contenuto in DNA (ploidia) delle cellule tumorali.

Negli ultimi due decenni sono state individuate nei soggetti con neuroblastoma molte anomalie cromosomiche, alcune delle quali hanno un certo valore prognostico. La più importante è la presenza dell'oncogene MYCN, espresso nel 25% circa dei nuovi casi di neuroblastoma a causa dell'amplificazione del braccio distale del cromosoma 2. La presenza di amplificazione dell'oncogene MYCN è correlata ad una più rapida progressione del tumore ed a una peggiore prognosi.<sup>119</sup>

La presenza di amplificazione dell'oncogene H-ras è invece correlata con gli stadi meno gravi della malattia.

La delezione del braccio corto del cromosoma 1, soprattutto nell'area 1p36, è l'anomalia cromosomica più frequente nel neuroblastoma ed è correlata ad una prognosi sfavorevole.

Altri marker tumorali possono avere un certo significato prognostico.<sup>120</sup>

Nelle radiografie standard i neuroblastomi presentano nel 50-60% dei casi calcificazioni fini ed irregolari in sede renale. Calcificazioni simili possono essere evidenziate in altre sedi tumorali. I neuroblastomi retroperitoneali causano spostamento del rene. I neuroblastomi toracici ed addominali possono determinare uno spostamento delle linee paravertebrali e segni di erosione vertebrale.

L'invasione metastatica delle ossa (generalmente: cranio, vertebre, costole e soprattutto ossa lunghe degli arti),<sup>121</sup> può determinare demineralizzazione ossea, bande metafisarie, osteolisi focale, apposizioni periostee, diastasi delle suture del cranio.

La radiografia standard ha una sensibilità prossima al 100% nelle localizzazioni toraciche, ma solo del 38% nelle localizzazioni addominali.<sup>122</sup>

La tomografia computerizzata evidenzia con esattezza la sede e l'estensione del tumorale primitivo e delle metastasi, in particolare quelle al fegato. I neuroblastomi si presentano come masse di densità simile a quella dei tessuti circostanti, contenenti fini calcificazioni nel 79% circa dei casi, associate talora ad adenopatie regionali

La Risonanza magnetica nucleare è più affidabile nello studio delle metastasi ossee e svela la presenza di tumori intrarachidei,<sup>123</sup> ma non riesce ad identificare le fini

---

<sup>117</sup> <http://www.thedoctorsdoctor.com/diseases/neuroblastoma.htm>

<sup>118</sup> <http://www.emedicine.com/ped/topic1570.htm>

<sup>119</sup> Look A.T. et al, 1991.

<sup>120</sup> Una breve rassegna su [www.emedicine.com/ped/topic1570.htm](http://www.emedicine.com/ped/topic1570.htm)

<sup>121</sup> [www.thedoctorsdoctor.com/diseases/neuroblastoma.htm](http://www.thedoctorsdoctor.com/diseases/neuroblastoma.htm)

<sup>122</sup> Stark D.D. et al., 1983.

<sup>123</sup> Dreyer Z.E., Fernbach DJ., 1999.

calcificazioni tumorali.<sup>124</sup> Nelle sequenze pesate in T1, i neuroblastomi osteomidollari hanno un segnale superiore a quello del muscolo, ed in quelle in T2 un ipersegnale.<sup>125</sup> La somministrazione di gadolinio accentua il segnale del tumore.<sup>126</sup>

All'ecografia il neuroblastoma si mostra come massa solida ecogena, talora con all'interno piccole zone puntiformi iperecogene dovute alle calcificazioni, che sposta il rene senza deformarlo. In qualche caso è possibile riscontrare zone più o meno vaste di necrosi tumorale.<sup>127</sup>

L'ecografia, anche se di difficile interpretazione, può a volte essere utile nella identificazione della massa tumorale addominale.<sup>128</sup> Ma spesso si ottengono dei falsi negativi, per cui è doveroso associare una tecnica di indagine radiologica.

### **Diagnosi differenziale**

La diagnosi differenziale del neuroblastoma va fatta innanzitutto con gli altri tumori a cellule piccole, rotonde e blu (sarcoma di Ewing, rabdomiosarcoma, linfoma di Burkitt, linfoma/leucemia linfoblastica acuta, tumore di Wilms, retinoblastoma, medulloblastoma).

La diagnosi differenziale fra neuroblastoma e tumore di Ewing può essere particolarmente difficile, in quanto entrambi possono esibire certi caratteri apparentemente caratteristici dell'altro tipo (nel caso del sarcoma di Ewing, per esempio, si possono avere: surrene come sede iniziale, foci di calcificazione, elevato titolo di enolasi specifica neuronale sierica, quadro istologico non univoco); in tali casi solo lo studio del profilo immunoistochimico può attualmente consentire una diagnosi di certezza.<sup>129</sup>

Al momento della diagnosi è importante definire, a fini prognostici, lo stadio clinico del tumore.<sup>130</sup>

La classificazione più usata è quella definita INNS (= International Neuroblastoma Staging System), che prevede cinque stadi.

Nello stadio I il tumore è ben delimitato e limitato alla sua sede di origine; in genere è possibile rimuoverlo completamente chirurgicamente e non è necessario alcun trattamento post-chirurgico. La sopravvivenza è nell'ordine del 90%.

Nello stadio IIA il tumore non è ben delimitato ma è limitato alla sua sede di origine. La sopravvivenza è nell'ordine del 90%.

Nello stadio IIB vi è un interessamento dei linfonodi regionali ipsilaterali. Il tumore sovente non può essere rimosso del tutto, o può invadere il midollo spinale. Spesso è necessario associare alla terapia chirurgica un trattamento chemioterapico. La combinazione di chemioterapia ed irradiazione può consentire una sopravvivenza del 75%.

---

<sup>124</sup> Cohen M.D. et al., 1984.

<sup>125</sup> Berdon W.E. et al., 1992.

<sup>126</sup> Sofka C.M. et al., 1999.

<sup>127</sup> Berdon W.E. et al., 1992.

<sup>128</sup> Dreyer Z.E., Fernbach D.J., 1999.

<sup>129</sup> Kato K. et al., 2001.

<sup>130</sup> Brodeur G.M. et al., 1980; Haase G.M., 1991.

Nello stadio III il tumore è generalmente di dimensioni maggiori. Ha oltrepassato la linea mediana; o vi sono metastasi linfonodali controlaterali; oppure è mediano con metastasi linfonodali bilaterali. Non può essere completamente asportato chirurgicamente, e spesso richiede più interventi successivi. Vi sono metastasi multiple regionali. L'indice di sopravvivenza è compreso fra il 40% e 70%. Nello stadio IV vi è disseminazione metastatica ai linfonodi, ossa, midollo osseo e altri organi. La probabilità di sopravvivenza è legata all'età. I pazienti con meno di un anno hanno una sopravvivenza del 40-50%, anche in presenza di metastasi; oltre i due anni la percentuale scende al 10%. Tutti i pazienti di più di dodici mesi a cui venga diagnosticato un neuroblastoma in sede distante vengono considerati in stadio IV.

Lo stadio IVs è invece una forma particolare di neuroblastoma, osservata solo nei primi mesi di vita, in cui è presente un tumore primitivo di stadio I associato a metastasi limitate a fegato, pelle e midollo osseo. Si tratta di un tumore altamente aggressivo, ma che può regredire totalmente ed in maniera assolutamente spontanea. Nel caso in cui vi sia un notevole interessamento del fegato, la chemioterapia facilita la regressione tumorale. La massa tumorale primitiva deve essere possibilmente rimossa al più presto o quando si è avuta una regressione delle metastasi.

Altri ricercatori hanno elaborato classificazioni basate sulle caratteristiche istopatologiche del tumore. La più nota è quella proposta dal gruppo di Shimada,<sup>131</sup> e poi semplificata da Joshi et al.<sup>132</sup>

In essa vengono presi in considerazione: il grado di differenziazione dei neuroblasti; la presenza o assenza di sviluppo stromale schwanniano; l'indice di proliferazione cellulare (indice mitotico-carioretico, MKI); il pattern nodulare; l'età.

In un primo gruppo (istologicamente favorevole) vengono inclusi i pazienti: di qualunque età con tumore ricco di stroma senza pattern nodulare; sotto i 18 mesi, con tumore povero di stroma, MKI inferiore a 200/5000 e neuroblasti differenziati o indifferenziati; sotto i 60 mesi con tumore povero di stroma, MKI inferiore a 100/5000, cellule tumorali ben differenziate.

In un secondo gruppo (istologicamente sfavorevole) vengono invece inclusi i pazienti: di ogni età con tumore ricco di stroma e pattern nodulare; di ogni età, con tumore povero di stroma, neuroblasti indifferenziati o differenziati, MKI superiore a 200/5000; oltre i 18 mesi, con tumore povero di stroma, neuroblasti indifferenziati, MKI superiore a 100/5000; oltre 18 mesi, con tumore povero di stroma, neuroblasti differenziati, MKI di 100-200/5000; oltre 60 mesi, stroma povero, neuroblasti differenziati, MKI inferiore a 100/5000

### **Prognosi**

La prognosi del neuroblastoma dipende dall'estensione della malattia, dalla grandezza e localizzazione del tumore, dalla presenza di metastasi, dalla risposta

---

<sup>131</sup> Shimada H. et al, 1984; Shimada H. et al., 1999.

<sup>132</sup> Joshi V. et al., 1992.

alla terapia, dall'età, dallo stato di salute complessivo, dalla tolleranza ai trattamenti.

I fattori prognostici più importanti sono l'età, lo stadio clinico, la presenza di amplificazione n-Myc e di deplezione 1p.

La prognosi è migliore quanto minore è l'età, indipendentemente dallo stadio del tumore.<sup>133</sup>

Nell'adulto (in cui viene diagnosticato raramente) e nei bambini più grandi, il neuroblastoma ha solitamente una evoluzione sfavorevole, ma spesso una crescita più lenta che nel bambino,<sup>134</sup> e talora risponde molto bene alle terapie o regredisce spontaneamente.<sup>135</sup>

Lo 1-2% dei pazienti va comunque incontro a remissione spontanea o a maturazione del tumore.<sup>136</sup>

Un alto rapporto VMA/HVA è associato ad una migliore prognosi.<sup>137</sup>

L'amplificazione 1q21-25 è un possibile indicatore di evoluzione sfavorevole.<sup>138</sup> I bambini al sotto di un anno hanno la migliore prognosi, qualunque sia lo stadio clinico (ad esempio allo stadio II si ha una sopravvivenza del 95% in confronto allo 85% al di sopra di questa età).<sup>139</sup>

### **Regressione spontanea del neuroblastoma**

Il neuroblastoma ha la caratteristica, assolutamente inusuale per un tumore, di regredire spontaneamente o di maturare trasformandosi in un ganglioneurona benigno.<sup>140</sup>

Per remissione spontanea si intende una completa o parziale, temporanea o permanente, scomparsa di tutti o almeno di alcuni rilevanti parametri di una malattia diagnosticata come sicuramente maligna, senza che vi sia stato alcun trattamento medico o solo un trattamento considerato inadeguato a produrre tale risultato.<sup>141</sup>

Le prime osservazioni sarebbero quelle di Martius (1913), Freund (1913) e Dunn (1915), che avevano descritto casi in cui nel contesto di un 'simpaticoblastoma' erano state riscontrate aree con chiara presenza di cellule ganglionari, dunque più mature. Ma fu Quirin a descrivere nel 1921 il primo caso di regressione spontanea di un neuroblastoma a localizzazione cutanea.

Nel 1927, Cushing e Wolbach descrissero il primo caso di regressione di un neuroblastoma con maturazione a ganglioneuroma. Si trattava di un bambino in cui all'età di 2 anni era stato diagnosticato biopicamente un tumore paravertebrale che ad una diagnosi retrospettiva risultò essere inequivocabilmente un neuroblastoma;

---

<sup>133</sup> Breslow N, McCann B., 1971.

<sup>134</sup> Hasegawa T. et al., 2001.

<sup>135</sup> Cancer 79: 2028, 1997.

<sup>136</sup> Shimada H. et al., 1984.

<sup>137</sup> Siegel S.E., Laug W.E., 1978.

<sup>138</sup> Hirai M., 1998.

<sup>139</sup> Alexander F., 2000.

<sup>140</sup> McLaughlin J.E., Urich H., 1977; Evans A.E. et al., 1987; Hicks M.J., Mackay B., 1995.

<sup>141</sup> H. Kappauf H., et al, 1997.

venne trattato semplicemente con la tossina di Coley ed ebbe un progressivo graduale miglioramento della sintomatologia iniziale. All'età di 12 anni, per il persistere di una importante sintomatologia neurologica, la massa tumorale fu rimossa e identificata istologicamente come ganglioneuroma. Non erano più visibili gli aspetti istologici del tumore embrionale. Lo stesso paziente venne riesaminato all'età di 48 anni con una nuova biopsia che mostrò la sola presenza di un tessuto connettivo fibroso cicatriziale.<sup>142</sup> Stupito da quanto aveva potuto osservare, Cushing commentò:

«si è forzati a concludere che l'insieme delle cellule di questo tumore hanno risposto all'influenza di fattori che governano la normale differenziazione del sistema nervoso».

Debre et al. nel 1938 e poi nel Brusa e Orlandi nel 1939 descrissero altri casi di neuroblastoma a localizzazione cutanea regrediti spontaneamente. Ober riferì nel 1940 di due casi personali, con maturazione da neuroblastoma a ganglioneuroma. Farber, nel 1940, presentò una casistica 10 pazienti che, dopo avere praticato una biopsia, andarono incontro a differenziazione del tumore in ganglioneuroma benigno trattato poi con radioterapia, con sopravvivenza da 3 a 8 anni; egli ritenne che la regressione del tumore fosse dovuta a necrosi per emorragia intratumorale a causa di una vascolarizzazione inadeguata rispetto alla rapida crescita tumorale. Wyatt nel 1941 riferì di alcuni casi di regressione spontanea nella propria serie di 40 pazienti.

Eden nel 1941 riportò il caso di un paziente che all'età di 5 anni aveva manifestato un tumore vertebrale che venne interpretato come un sarcoma e del quale non fu eseguito inizialmente l'esame istologico. Questo paziente non praticò alcuna terapia fino all'età di 23 anni, allorchè venne operato per la comparsa di nuovi sintomi. Purtroppo morì nel decorso postoperatorio. All'esame autoptico venne riscontrata la presenza di un ganglioneuroma paravertebrale esteso fino alla dura. Nonostante la mancanza di un esame istologico iniziale, questo caso fu interpretato come simile a quello descritto da Cushing nel 1927.

Snyder segnalò nel 1951 che si conoscevano 37 pazienti sopravvissuti ad un neuroblastoma.<sup>143</sup>

Stewart (1952) e poi Uhlmann e Von Essen (1955) ipotizzarono che alcuni casi da loro seguiti per 13 e 19 anni fossero esempi di maturazione del neuroblastoma originario.

Wittenborg, nel 1955, riportò una serie di 73 pazienti (inclusi quelli di Farber), 22 dei quali, sottoposti a terapia radiante, sopravvivevano da oltre tre anni; ma due di essi sembravano essere guariti spontaneamente.

Phillips, nel 1955, esaminando una rassegna di oltre 600 casi di neuroblastoma presenti nella letteratura concluse che il neuroblastoma può essere tenuto sotto controllo una volta superato lo stato di malignità acuta, vista la sua naturale tendenza alla remissione spontanea.

---

<sup>142</sup> Fox et al., 1959.

<sup>143</sup> Citato da Popp, 1955.

Koop et al., (1955) riferirono che solo 4 dei loro 15 pazienti sopravvissuti a lungo al neuroblastoma avevano ricevuto una terapia radiante, dimostrando dunque la capacità del tumore di mutare spontaneamente dalla forma maligna a una benigna.

Nel 1956, Kissane ed Ackerman descrissero il caso di una bambina di due anni con un ganglioblastoma trattato con irradiazione. La bambina morì all'età di sei anni per altra malattia; all'autopsia fu riscontrata la presenza di varie masse tumorali nel polmone, pleura e mediastino, identificate come ganglioneuroma; ma non vi era alcun residuo del tipo istologico iniziale.

Nel 1959, Fox et al. riportarono il caso di un bambino nel quale all'età di quattro mesi erano comparsi dei noduli sottocutanei che all'età di sette mesi vennero definiti istologicamente come neuroblastoma. Fu trattato con tossina di Coley e radioterapia. All'età di 19 anni venne fatta una nuova biopsia su una massa cutanea che si rivelò un ganglioneuroma con evidenti segni cicatriziali legati alla precedente irradiazione. Venne inoltre asportata una massa retroperitoneale che mostrò essere un ganglioneuroblastoma.

Visfeldt pubblicò nel 1963 il caso di un paziente che all'età di 6 mesi aveva avuto diagnosticato un neuroblastoma addominale e che venne irradiato.<sup>144</sup> All'età di 21 anni egli morì per un'ulcera duodenale perforata. All'esame autoptico si evidenziò la presenza di vari ganglioneuromi in sede retroperitoneale, cervicale, linfonodale e su di una vertebra toracica. Lo stesso caso venne poi descritto e confermato da Rosendal<sup>145</sup> e da Hansen<sup>146</sup>.

Beckwith e Perrin, nel 1963, riportarono come piuttosto frequente la regressione dei clusters microscopici (neuroblastomi in situ), stimando che la regressione tumorale avvenga circa 40 volte più frequentemente rispetto al numero di neuroblastomi che si manifestano clinicamente.

Haber e Bennington, nel 1963, hanno descritto il caso di un bambino con neuroblastoma maturato a ganglioneuroblastoma; ma la prima diagnosi istologica apparve controversa per una mescolanza di pattern istologici propri delle due forme tumorali.

Everson and Cole (1966) descrissero come rara la trasformazione benigna del neuroblastoma nei bambini al di sopra dei sei mesi, dando come limite di guarigione spontanea l'età di due anni.

Nel 1967 fu dimostrata istologicamente la maturazione da ganglioneuroblastoma a ganglioneuroma durante un periodo di 7 anni, in un bambino in cui la diagnosi era stata fatta a 10 mesi.<sup>147</sup>

Agli inizi degli anni '70 è dunque già ampiamente nota la rara (ma non insolita) tendenza dei neuroblastomi, di qualunque stadio, a maturare in ganglioneuroma oppure ad andare in involuzione.<sup>148</sup>

---

<sup>144</sup> Visfeldt J., 1963.

<sup>145</sup> Rosendal T., 1942.

<sup>146</sup> Hansen P.B., 1953.

<sup>147</sup> Dyke P.C., Mulkey D.A., 1967.

<sup>148</sup> Si veda: Griffin M.E., Bolande R.P., 1969; Evans A.E. et al, 1976a; Uchino et al., 1978; Stokes S.H., 1984; Rangelcroft L. et al, 1978; Fox et al., 1959; Visfeldt J., 1963; D'Angio G.J. et al., 1971; Haas D. et al., 1988.

Fra gli studi pubblicati negli anni successivi va segnalato, per le sue implicazioni teoriche, quello di Ben Moualli et al. (2001), che hanno descritto il caso di una bambina con diagnosi istologica di neuroblastoma fatta all'età di 14 mesi e sottoposta a resezione parziale della massa tumorale e radioterapia. Un riesame all'età di tre anni mostrava una massa tumorale residua sostanzialmente immodificata ed istologicamente un ganglioneuroblastoma parzialmente differenziato; all'età di 20 anni lo stato clinico era normale.

Con l'affinamento delle tecniche diagnostiche, le segnalazioni di regressioni spontanee di neuroblastomi sono divenute sempre più frequenti, e se ne trova ampio riscontro in letteratura. Si tratta in molti casi di masse diagnosticate in età fetale e spesso regredite già prima della nascita.<sup>149</sup>

Nella letteratura più recente colpisce il notevole numero di neuroblastomi identificati durante larghi programmi di screening in Giappone e nel Quebec.<sup>150</sup> L'incidenza dei casi riscontrati, significativamente superiore alle casistiche note sulla prevalenza ed incidenza della malattia, ha confermato l'ipotesi che una notevole quantità di tali tumori in effetti regredisca spontaneamente nei primi mesi di vita, o comunque nei primi due anni.

Nel 1991, Matsumara et al. hanno riportato il caso di un neuroblastoma (in stadio I) diagnosticato all'età di 8 mesi durante un programma di screening e che era costituito da una massa surrenale di circa 4 cm di diametro.<sup>151</sup> Non si attuò alcuna terapia e il caso fu seguito con continui controlli delle catecolamine e di alcuni indici tumorali. Nei successivi 12 mesi i livelli patologici di tali indicatori si abbassarono progressivamente fino a normalizzarsi, mentre la massa tumorale decresse fino a divenire circa un decimo di quella originaria. A questo punto venne eseguita una resezione del tumore e l'indagine istologica dimostrò la presenza di un ganglioneuroblastoma ben differenziato e marcatamente calcificato, con positività alla S-100 e senza amplificazione dell'oncogene n-Myc. Tale osservazione costituisce di fatto il primo caso di un neuroblastoma del quale sia stata osservata tutta la storia naturale fino alla guarigione, con maturazione completa del tipo istologico, in assenza di qualunque terapia.

La maturazione del neuroblastoma non sembra dipendere dalla radioterapia, che non venne infatti praticata nel caso di Cushing e che potrebbe essere stata influente negli altri. Secondo l'ipotesi di Dyke e Mulkey (1967) le cellule tumorali sono capaci di rispondere alle normali influenze che regolano la differenziazione cellulare. La metastatizzazione avverrebbe durante la fase attiva dello sviluppo del neuroblastoma, mentre la successiva maturazione a ganglioneuroma avverrebbe a livello delle singole metastasi, che in questo modo diverrebbero quiescenti. A maturazione avvenuta, le masse tumorali potrebbero crescere ancora e divenire clinicamente manifeste. In alternativa a questo si dovrebbe invece pensare alla ipotesi, assai improbabile, dello sviluppo di un ganglioneuroblastoma nascosto che produca ancora metastasi.

---

<sup>149</sup> Holgersen L.O et al, 1996; Daneman A. Et al., 1997.

<sup>150</sup> Bessho F. et al., 1991; Woods W.G. et al., 1996.

<sup>151</sup> Matsumara M. e coll, 1991.

Goldstein e Pinkel hanno dimostrato nel 1958 la trasformazione di cellule neuroblastomatose in coltura in cellule ganglionari mature. Negli studi in vitro uno dei più potenti induttori di questa trasformazione è risultato l'acido retinoico.<sup>152</sup>

È stato ipotizzato che nel caso dei neuroblastomi di stadio 4s (ovvero quelli più facilmente soggetti a regressione spontanea) la disseminazione del tumore non sia rappresentativa di una metastatizzazione, bensì di uno sviluppo del tumore direttamente in sedi multiple.<sup>153</sup> Tale comportamento potrebbe essere spiegato dal fatto che durante lo sviluppo embrionale le cellule della cresta neurale possono migrare praticamente in ogni area del corpo (incluso lo scheletro ed i tessuti connettivi) e avere lì in seguito uno sviluppo di tipo tumorale. In pratica, è come se si sviluppasse contemporaneamente molti neuroblastomi di stadio I o II, e questi, come tali, avessero poi tutti una regressione spontanea con le stesse caratteristiche di quella osservata talvolta nel caso di neuroblastomi di stadio I e II.<sup>154</sup> Ciò potrebbe spiegare il paradosso per cui questi soggetti con una maggiore diffusione tumorale hanno invece in genere una migliore prognosi. Va segnalato comunque che questi soggetti non hanno interessamento scheletrico e sono sempre di età inferiore a 2 anni.

Che si accetti o no questa idea, in molti casi di neuroblastoma in stadio IVs non è possibile evidenziare la sede primitiva del tumore.<sup>155</sup>

Si è ritenuto che l'abilità a maturare possa essere legata alla mancanza di amplificazione N-myc. L'acido retinoico, in quanto fa decrescere la amplificazione N-myc, favorisce la maturazione e differenziazione cellulare del neuroblastoma.<sup>156</sup>

Burdman e Goldstein (1964) hanno riscontrato in bambini con neuroblastoma un aumentato livello sierico di fattori di crescita neuronale ed hanno pensato che la maturazione del neuroblastoma possa avvenire a causa di una sopravvenuta autoimmunizzazione a questi fattori, che probabilmente sono richiesti invece per la crescita tumorale del neuroblastoma. In qualche caso, a loro avviso, la terapia radiante potrebbe avere favorito la differenziazione cellulare a causa della distruzione di cloni cellulari produttori i fattori di crescita neuronale.

In un recente studio,<sup>157</sup> è stata descritta l'inusuale differenziazione di un neuroblastoma in tessuto a cellule cromaffini, in un soggetto che era stato sottoposto a chemioterapia e radioterapia. In questo caso il tumore primitivo retroperitoneale era estensivamente necrotico, vi erano metastasi ovariche caratterizzate da tessuto scarsamente differenziato, ma erano presenti metastasi polmonari con aspetto istologico di feocromocitoma/paraganglioma confermato con l'immunoistochimica. Il che conferma la estrema varietà evolutiva del tipo istologico originario.

---

<sup>152</sup> Reynolds C.P. et al., 2003.

<sup>153</sup> D'Angio G.J. et al., 1971.

<sup>154</sup> Evans A.E et al., 1980.

<sup>155</sup> Evans A.E et al., 1980.

<sup>156</sup> Thiele C.J. et al, 1985.

<sup>157</sup> Miyauchi J. Et al., 2004.

Iwanaka et al. (2001) hanno condotto uno studio su bambini trovati affetti da neuroblastoma, individuati mediante uno screening di massa realizzato all'età di sei mesi e seguiti fino all'età di due anni. In questo gruppo di pazienti si è riscontrata istologicamente la presenza di cellule ganglionari (attestanti il procedere di una maturazione da neuroblastoma a ganglioneuroblastoma) nel 36% dei soggetti di età inferiore a 1 anno e nel 100% di soggetti fra 1 e 4 anni. All'età di due anni tutti i soggetti mostrano valori normali di VMA e HVA urinari; i quadri istologici evidenziano una avvenuta maturazione cellulare e l'inizio della trasformazione in ganglioneuroma. Su queste basi, i ricercatori ritengono che l'usuale processo di maturazione da neuroblastoma a ganglioneuroma richieda all'incirca un periodo di 24 mesi.

Secondo Ijiri et al. (2000), nei preparati istologici di neuroblastomi, in pazienti al di sotto dei diciotto mesi di età, è molto frequente osservare aree a bassa o ridotta cellularità. Questo aspetto istologico è presente nell' 89% dei soggetti al di sotto dei 18 mesi, individuati durante screening e nel 79% dei soggetti della stessa età con neuroblastoma diagnosticato clinicamente e ad esito favorevole; sarebbe invece raro nei soggetti di maggiore età e con esito infausto. Secondo questi autori, la presenza di cluster cellulari di questo tipo è la prova di un processo degenerativo in corso, ed un importante indicatore prognostico.

In un caso pubblicato da Triche e Ross nel 1978, nel neuroblastoma primitivo erano presenti vari gradi di maturazione a ganglioneuroblastoma, che mancavano del tutto nella metastasi ossea.

### **Regressione spontanea e ricerca scientifica**

Fra tutti i tumori dell'infanzia, il neuroblastoma è quello passibile della più ampia varietà di possibili sviluppi e con la meno prevedibile evoluzione, sia nella sua storia naturale che in seguito al trattamento. La sua regressione è più frequente rispetto a quella di qualunque altro tipo di tumore.

I programmi di screening e la stessa chemioterapia pur modificando le statistiche di sopravvivenza e di guarigione, non hanno inciso in modo così evidente come in altri tipi di tumore.

A fronte di questo, la ricerca scientifica ha da lungo tempo ritenuto di potere giungere a comprendere come e perché una guarigione che apparentemente verrebbe da imputare al puro 'caso' sia in effetti il risultato di una serie di eventi spiegabili biologicamente.

La regressione 'programmata', fino alla morte cellulare, è una normale caratteristica del tessuto surrenalico. Alla dodicesima settimana di vita embrionale, infatti, il surrene ha la stessa grandezza del rene, ma la sua massa relativa si riduce nel corso della vita fetale ed anche durante l'infanzia, per motivi che non sono del tutto chiari.

Un fenomeno analogo avviene anche in quelle cellule che sono diventate cancerose; ma con frequenza diversa a seconda dell'età del malato e dello stadio del tumore.

Negli ultimi anni la regressione spontanea dei neuroblastomi è stata segnalata con sempre maggiore frequenza; in particolare, per quelli in stadio 4s in bambini di età inferiore a 12 mesi, è considerata addirittura piuttosto frequente.<sup>158</sup> Per cui la ricerca sulle possibili terapie per il neuroblastoma insiste sempre più nel tentativo di identificare quali sono le condizioni, gli elementi ed i meccanismi attraverso i quali si realizza questa eventualità, riscontrata anche in soggetti con tumori piuttosto estesi, molto aggressivi e metastatici.<sup>159</sup>

Neuroblastomi regrediti vengono spesso riscontrati durante autopsie di routine: occasionalmente nell'adulto e in circa un caso ogni 250 autopsie in bambini sotto i tre mesi.<sup>160</sup> Clinicamente, la regressione è stata descritta innanzitutto nei primi dodici mesi e comunque generalmente entro i due anni di vita.

Si è giunti a questa conclusione analizzando i risultati di screening (su ampie popolazioni nel Regno Unito, Giappone, Germania, Francia, Austria, Nord America, Australia) che hanno dimostrato una incidenza dei neuroblastomi, all'età di sei mesi, notevolmente superiore a quella riportata nelle casistiche cliniche.<sup>161</sup>

L'esempio più eclatante è quello di uno screening attuato a Sapporo su bambini di sei mesi, che ha portato l'incidenza totale del neuroblastoma nel gruppo di età da 0 a 5 anni da 1:8400 a 1:3515.<sup>162</sup>

In uno screening condotto in Quebec, l'incidenza nei primi cinque anni è risultata 2,17 volte superiore a quella riscontrata clinicamente, nello stesso periodo, nell'Ontario.<sup>163</sup>

Complessivamente, i programmi di screening del neuroblastoma durante i primi sei mesi hanno dimostrato che a questa età l'incidenza di questo tumore è tre volte maggiore di quella riscontrata negli studi clinici; ma ciò non ha diminuito l'incidenza di nuovi casi diagnosticati in età superiori.<sup>164</sup>

Si è così potuto stabilire che l'eccesso di casi diagnosticati con programmi di screening riguarda tumori che sarebbero in seguito regrediti spontaneamente; evidenza questa che ha portato a discutere sulle conseguenze pratiche degli stessi screening, che spingerebbero ad effettuare in molti pazienti inutili trattamenti.<sup>165</sup>

Fin dal 1971 la regressione è stata considerata una evoluzione caratteristica e frequente per (e solo per) i neuroblastomi di stadio 4s nel corso del primo anno di vita.<sup>166</sup> Ma successivamente si è attribuita significativa incidenza di regressioni spontanee anche a neuroblastomi in stadio I e II. Come nel caso di uno studio retrospettivo effettuato in Danimarca, relativamente al periodo 1943-1980, che ha

---

<sup>158</sup> Ambros P.F., Brodeur G.M., 2000.

<sup>159</sup> Cole W.H., 1976.

<sup>160</sup> Beckwith J.B., Perrin E.V., 1963.

<sup>161</sup> Matthay K.K., 1997; Shimada H. et al., 1999; Yamamoto K. Et al., 1998; Yoneda et al., 2001; Nishihira H. et al., 2000.

<sup>162</sup> Craft A.W, Parker L., 1992; Huddart S.N. et al. , 1993.

<sup>163</sup> Tuchman M. et al., 1990.

<sup>164</sup> Sawada T., 1992; Woods W.G. et al., 1996; Chauvin F. et al., 1997; Huddart S.N. et al. , 1993.

<sup>165</sup> Treuner J., Schilling F.H., 1995; Yamamoto K. Et al., 2002; Schilling F. et al. 2002; Woods W. et al., 2002.

<sup>166</sup> D'Angio G.J. et al., 1971.

documentato un percentuale complessiva di regressioni accertate (inclusi i casi in stadio I e II) di circa il 2% dei casi, ma in realtà probabilmente molto più alta.<sup>167</sup>

Attualmente si ritiene che il fenomeno della regressione occorra in maniera significativa anche al di là del primo anno.<sup>168</sup> E negli studi più recenti è stato confermato un certo numero di casi in stadio I, II e III totalmente regrediti senza alcun trattamento citotossico.<sup>169</sup>

L'inusuale frequenza di queste regresioni spontanee ha portato a ipotizzare la presenza di un naturale meccanismo di sviluppo che agisce entro una finestra temporale specifica all'interno della quale il neuroblastoma può sia svilupparsi che regredire.<sup>170</sup> Gli studi disponibili, dimostrano che durante lo sviluppo fetale, sin dalla 14a-18a settimana di gestazione,<sup>171</sup> si costituiscono gruppi di cellule neuroblastiche, classificabili come 'neuroblasti in situ', che poi gradualmente vanno incontro ad involuzione e scomparsa nel periodo postnatale, principalmente nei primi sei mesi di vita e generalmente entro i dodici. Una conferma a questa ipotesi è stata data dal riscontro di neuroblastomi nelle autopsie di bambini del tutto asintomatici e deceduti per altre cause.<sup>172</sup> Strumentalmente, è possibile dimostrare la presenza di questi 'neuroblastomi in situ' già alla 26a settimana di gestazione.<sup>173</sup> Secondo qualche autore, l'abbondante riscontro di questi 'neuroblastomi in situ' pone uno stimolante interrogativo: è possibile che tali formazioni giochino un ruolo in qualche processo fisiologico e che la loro successiva involuzione e scomparsa sia espressione di un processo di 'morte cellulare programata'?'<sup>174</sup> Tale processo potrebbe ordinariamente avvenire per le popolazioni cellulari in eccesso.<sup>175</sup> In definitiva, a livello di ipotesi, gli stessi meccanismi che regolano le variazioni di volume e di distribuzione fra i vari tessuti di questi tipi cellulari potrebbero essere successivamente responsabili sia della regressione dei noduli neuroblastici che della regressione dei neuroblasti in stadio 4s.

Berthold et al. (1991) hanno proposto una spiegazione del diverso comportamento dei neuroblastomi di stadio 4s rispetto alle altre forme, ipotizzando che il realtà il neuroblastoma sia un tumore costituito da due componenti: un residuo embrionario, che da luogo alle forme caratteristiche dello stadio 4s e che tende a regredire spontaneamente, ed il tumore maligno vero e proprio.

Secondo alcuni, la presenza di processi di apoptosi è strettamente legata alla regressione tumorale.<sup>176</sup> Ma vi sono dati di letteratura contrastanti, riguardo questa

---

<sup>167</sup> Carlsen N.L., 1990.

<sup>168</sup> Tuchman M. et al., 1990; Berthold F. et al., 1991; Craft A.W., Parker L., 1996; Kerbl R. et al., 1997.

<sup>169</sup> Hutter J.J. et al., 1994; Kushner B.H. et al., 1996; Berthold F., 1997.

<sup>170</sup> Turkel S.B., Itabashi H.H., 1974; Beckwith J.B., Perrin E.V., 1963.

<sup>171</sup> Jennings R.W. et al, 1993.

<sup>172</sup> Hasegawa R. et al., 1982.

<sup>173</sup> Ikeda Y. et al, 1981.

<sup>174</sup> Tucker G.R., 2002.

<sup>175</sup> Deshmukh M., Johnson E.M., 1997.

<sup>176</sup> Iwata M. et al., 1995.

ipotesi. Per esempio, la presenza di fenomeni di apoptosi, connessi alla morte cellulare, è notevole nelle cellule neuroblastomatose, ma tanto nelle forme iniziali che in quelle in remissione; ed inoltre la si riscontra in tutte le sedi del tumore (sia primitive che metastatiche), ed in tutti gli stadi; ma non nello stadio IVs, che è proprio quello a migliore prognosi, il che pone importanti interrogativi sul suo significato.<sup>177</sup>

In questo senso è stata saggiata la possibilità che alcuni fattori biologici giochino un preciso ruolo in questo processo: norepinefrina, insulin growth factor I e II (IGF-I, IGF-2), nerve growth factor (NGF), glucocorticoidi, gangliosidi, ormone adrenocorticotropo (ACTH). Secondo Tucker (2002), l'ACTH svolge un ruolo centrale, come sembra dimostrato in almeno un caso descritto in letteratura, in cui un soggetto affetto da neuroblastoma ebbe una remissione apparentemente spontanea dopo un trattamento con steroidi per dolori ossei.

Dal punto di vista genetico, la ricerca sembra oramai fornire dati probanti su alcune caratteristiche associate alla regressione/maturazione dei neuroblastomi: la regressione avviene generalmente in pazienti con triploidia dei cromosomi, perdita della amplificazione n-Myc e del cromosoma 1p, perdita di espressione della telomerasi,<sup>178</sup> aumentata espressione di H-RAS,<sup>179</sup> espressione del recettore delle neurotrofine TrkA. Studi più recenti hanno precisato il ruolo della caspasi 8, un elemento genetico che regola l'attività vitale delle cellule favorendone l'apoptosi e che può essere attivato da altre molecole (come citochine e farmaci antineoplastici) con attività pro-apoptotica,<sup>180</sup> che opera nelle cellule neuroblastomatose, bloccandone la metastatizzazione; l'alterazione o la carenza di caspasi 8 determina in oltre il 70% dei casi una maggiore invasività e malignità del tumore.<sup>181</sup>

Esistono infine in letteratura molte evidenze che legano la regressione tumorale in genere a fattori quali infezioni,<sup>182</sup> stato gravidico<sup>183</sup> e post-partum,<sup>184</sup> eventi questi che modificano significativamente gli equilibri ormonali dell'organismo. Uno di questi casi descritti è proprio quello di un neuroblastoma andato in remissione in gravidanza.<sup>185</sup>

L'idea generale è che le cellule tumorali neuroblastomatose esprimano un avvenuto arresto di sviluppo e differenziazione dei tipi cellulari embrionali;<sup>186</sup> il tumore si potrebbe manifestare in un secondo tempo in quanto, pur in presenza di tale arresto, le cellule mantengono le loro capacità moltiplicative;<sup>187</sup> tuttavia sono oramai ampiamente note le capacità di sdifferenziazione e ridifferenziazione delle

---

<sup>177</sup> Tonini G.P. et al., 1997.

<sup>178</sup> Hiyama E. et al, 1995; Hiyama E., Reynolds C.P., 2000.

<sup>179</sup> Kitanaka C. et al, 2002.

<sup>180</sup> Casciano I. et al., 2004.

<sup>181</sup> Stupack D.G. et al., 2006.

<sup>182</sup> Niakan B., 1998.

<sup>183</sup> Comtois R. et al., 1987.

<sup>184</sup> Luosto R. et al, 1974; Ikeda H., Okudaira Y., 1987.

<sup>185</sup> Chaudhury A.,1971.

<sup>186</sup> Copper M.J. et al., 1992.

<sup>187</sup> Combs S.E et al., 2000; Bohn M.C., 1987.

cellule cromoaffini,<sup>188</sup> che potrebbero spiegare perchè i neuroblastomi si sviluppano talora anche in bambini oltre i cinque anni di età.<sup>189</sup>

### **Regressione spontanea dei tumori in genere**

Si parla di regressione spontanea, secondo Everson e Cole (1966), quando un tumore maligno va incontro ad involuzione parziale o completa senza una specifica terapia; oppure, secondo una definizione più recente, quando il tumore sparisce parzialmente o completamente senza un trattamento adeguato o sufficiente.<sup>190</sup> Già nel 1901, Osler, riportava il caso di due carcinomi mammari guariti in tal modo. La prima importante rassegna pubblicata è quella su 176 casi (personali o rinvenuti nella letteratura medica comparsa fra il 1900 ed il 1964), con documentazione clinica soddisfacente, raccolta da Everson e Cole nel 1966.

A questo lavoro ne sono seguiti altri che hanno ampliato considerevolmente la casistica: ben 3000 casi nella rassegna di Kent et al. del 1989; 489 in quella di Challis e Stam del 1990, 1051 in quella di O'Reagan e Hirshberg del 1993.

La frequenza di tali regressioni era stimata, in base ai dati di letteratura disponibili fino al 1981, nell'ordine di circa un caso su 60-100.000.<sup>191</sup>

Il dato più significativo è che la metà circa dei casi di regressione spontanea riguarda tre soli tipi istologici: il carcinoma renale, il neuroblastoma ed il melanoma maligno.<sup>192</sup>

Fra i dati di letteratura è possibile comunque trovare descrizioni di occasionali remissioni spontanee per un largo spettro di tumori: feocromocitoma,<sup>193</sup> carcinoma del colon,<sup>194</sup> leucemia promielocitica,<sup>195</sup> leucemia dell'adulto a cellule T,<sup>196</sup> linfoma di Hodgkin,<sup>197</sup> carcinoma dell'endometrio,<sup>198</sup> carcinoma del testicolo,<sup>199</sup> tumore ipofisario,<sup>200</sup> prolattinoma,<sup>201</sup> carcinoide bronchiale,<sup>202</sup> linfoma maligno dello stomaco,<sup>203</sup> cancro polmonare differenziato a grandi cellule metastatizzato,<sup>204</sup> adenoma bronchiogenico metastatizzato,<sup>205</sup> adenocarcinoma polmonare poco differenziato,<sup>206</sup> sarcoma a cellule reticolari,<sup>207</sup> carcinoma renale,<sup>208</sup> carcinoma

---

<sup>188</sup> Doupe A.J et al., 1985.

<sup>189</sup> Kaye J.A., 1986.

<sup>190</sup> Markowska J., Markowska A., 1998.

<sup>191</sup> Cole W.H., 1976b; Cole W.H., 1981.

<sup>192</sup> Cole W.H., 1976b; Cole W.H., 1981.

<sup>193</sup> Huston N., 1988.

<sup>194</sup> Serpick A.A., 1976.

<sup>195</sup> Enck R.E., 1985.

<sup>196</sup> Murakawa M. et al., 1990.

<sup>197</sup> Mangel J., 2003.

<sup>198</sup> Beller U. et al., 1984.

<sup>199</sup> Mueh J.R. et al., 1980.

<sup>200</sup> Ikeda H., Okudaira Y., 1987.

<sup>201</sup> Comtois R. et al., 1987.

<sup>202</sup> Luosto R. et al., 1974.

<sup>203</sup> Ogawa D. et al., 1998.

<sup>204</sup> Kappauf H. et al., 1997.

<sup>205</sup> Kappauf H. et al., 1997.

<sup>206</sup> Cafferata M.A. et al., 2004.

epato-cellulare,<sup>209</sup> carcinoma epatocellulare con metastasi multiple polmonari,<sup>210</sup> carcinoma epatocellulare con metastasi ossee,<sup>211</sup> cancro vescicale,<sup>212</sup> cancro mammario,<sup>213</sup> leiomiomasarcoma dell'esofago metastatizzato,<sup>214</sup> astrocitoma fibrillare diffuso pontino.<sup>215</sup> In tutti questi casi, la regressione spontanea è attualmente ritenuta un evento fortuito, legato a fattori non conosciuti, che hanno agito nel singolo specifico caso.

Per alcuni tipi di tumore, come il carcinoma mammario, già da tempo esistono ampie casistiche di insolita regressione spontanea, ed alcuni autori ne hanno potuto osservare molti casi personalmente (vedi ad esempio i 12 casi osservati da Lewison nel corso di 25 anni.<sup>216</sup>

Per quattro tipi di tumore (neuroblastoma, coriocarcinoma, carcinoma renale, melanoma maligno) la regressione non è invece considerata fortuita, ma quasi sicuramente connessa a specifici meccanismi biologici; rappresenterebbe dunque una delle possibili evoluzioni 'normali' del tumore, anche se in una percentuale molto bassa di casi, ed andrebbe considerata fra i possibili esiti 'naturali' della malattia.<sup>217</sup>

A tale proposito va notato che il melanoma maligno ed il neuroblastoma hanno una comune origine embrionale; ma nel melanoma maligno la regressione tumorale avviene a varie età e non quasi esclusivamente nei primi dodici mesi di vita, come nella maggior parte dei casi di neuroblastoma.

Il carcinoma renale, che è raro nell'infanzia (4 casi per milione di bambini),<sup>218</sup> ha dimostrato di potere regredire nell'adulto; è stata anche documentata la regressione delle sue metastasi polmonari dopo la rimozione del tumore primitivo.<sup>219</sup> In un caso di seminoma del testicolo si è dimostrata la regressione del tumore primitivo pur in presenza di una crescita delle metastasi.<sup>220</sup>

Talora la remissione dei tumori è solo temporanea. La leucemia acuta può entrare in remissione per settimane o mesi in coincidenza con infezioni batteriche; il linfoma può entrare in remissione per mesi o addirittura anni, frequentemente per

---

<sup>207</sup> Campbell A. et al., 1991.

<sup>208</sup> Lacquaniti S. et al., 1999.

<sup>209</sup> van Halteren HK, et al., 1997; Suzuki M. et al, 1989; Tocci G. et al., 1990; Gaffey M.J., et al., 1990; Ayres R.C., et al., 1990; Mochizuki t. et al., 1991; Chien., R.N. et al, 1992. Molti altri casi sono presenti nella letteratura degli anni successivi.

<sup>210</sup> Ikeda M. et al., 2001.

<sup>211</sup> Sato Y. et al., 1985.

<sup>212</sup> Hellström P.A., 1992.

<sup>213</sup> Lewison E.F., 1976.

<sup>214</sup> Takemura et al, 1999.

<sup>215</sup> <http://www.elbolsonpatagonia.com.ar/a/pabluster/articulos/glioma.htm>

<sup>216</sup> Lewison E.F., 1976.

<sup>217</sup> Cole W.H., 1976a.

<sup>218</sup> Fiori E. et al., 1996.

<sup>219</sup> National Cancer Institute (NCI), <http://www.uhseast.com/114414.cfm>

<sup>220</sup> Holmes A.S. et al., 1986.

associazione con infezioni virali; la leucemia linfocitica può anch'essa regredire a lungo (in un terzo dei casi quando le si associa un altro carcinoma primario).<sup>221</sup>

Per spiegare questa inusuale evoluzione sono stati ipotizzati vari meccanismi:<sup>222</sup> uno è la morte cellulare (per suicidio cellulare, attacco immunologico o deprivazione trofica); un altro è la maturazione o differenziazione fenotipica.

Quando la regressione del tumore si verifica in associazione con infezioni,<sup>223</sup> gravidanza,<sup>224</sup> e post-partum,<sup>225</sup> la spiegazione potrebbe legarsi al fatto che in tutti questi casi vi è nell'organismo un particolare impegno dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, e l'ormone adrenocorticotropo (ACTH) potrebbe essere implicato sia nella genesi che nella regressione dei tumori.

Secondo Cole (1981) la stimolazione del sistema immunitario, ottenuta in vario modo (prodotti batterici, enzimi, infezioni, ormoni, traumi, etc.), è il più importante fattore implicato nella regressione spontanea dei tumori.

In un caso di carcinoma polmonare la remissione è avvenuta dopo un coma da mixedema; ed i dati di letteratura segnalano proprio che l'ipotiroidismo accentua la predisposizione dei tumori a regredire spontaneamente o dopo terapia, abbassando la soglia dell'apoptosi.<sup>226</sup>

### **Il sarcoma di Ewing**

Il cosiddetto "sarcoma di Ewing", descritto agli inizi del Novecento,<sup>227</sup> è il secondo più frequente tumore osseo dell'infanzia; appare all'età media di 13 anni (3-25 anni), due volte di più nelle femmine che nei maschi; e metastatizza più spesso nei polmoni. Si manifesta con febbre, anemia, comparsa di una massa dolorosa (che spesso erode la corticale ossea) in sede metafisaria o diafisaria, generalmente nel femore (25% dei casi), tibia (11%), ed omero (10%).

Nonostante le dettagliate descrizioni, la diagnosi differenziale con il neuroblastoma è spesso piuttosto incerta. Non per nulla, molti dei casi originariamente descritti da Ewing si sono poi rivelati, in studi retrospettivi, essere proprio metastasi ossee di neuroblastoma.<sup>228</sup>

Anche certe caratteristiche istologiche appaiono assolutamente non discriminanti nella diagnosi differenziale fra neuroblastoma e sarcoma di Ewing. La presenza di glicogeno, ad esempio, era inizialmente considerata un elemento caratteristico del sarcoma di Ewing mentre mancherebbe nel neuroblastoma; ma oramai è noto che può aversi in entrambi i casi l'evenienza opposta.<sup>229</sup>

Di assoluto rilievo appare, in relazione al caso Cirolli, la mancanza di formazioni a rosetta nelle metastasi ossee di neuroblastoma in diversi casi studiati

---

<sup>221</sup> Wiernik P.H., 1976.

<sup>222</sup> Pritchard J., Hickman J.A., 1994.

<sup>223</sup> Murakawa M. et al., 1990; Niakan B., 1998.

<sup>224</sup> Chaudhury A., 1971.

<sup>225</sup> Cole W.H., 1976a.

<sup>226</sup> Hercbergs A., 1999.

<sup>227</sup> Ewing J., 1922.

<sup>228</sup> Cfr.: Willis R.A., 1940; Dahlin D.C. et al., 1961.

<sup>229</sup> Triche T.J., Ross W.E., 1978.

approfonditamente da Colville e Willis (1933), Willis (1940) e Triche e Ross (1978), nei quali la diagnosi iniziale era stata proprio quella di sarcoma di Ewing.

### **Esordio di un neuroblastoma apparentemente come sarcoma di Ewing**

Nel 1933, Colville e Willis descrissero un caso di tumore del femore che aveva tutte le caratteristiche del Sarcoma di Ewing, ma che in uno studio postmortem si era rivelato invece la metastasi precoce di un piccolo medulloblastoma a sede surrenale. Spinti da questa osservazione, i due autori avevano operato una rassegna di casi diagnosticati come sarcoma di Ewing, senza trovare osservazioni autoptiche soddisfacenti a confermare la diagnosi iniziale, e rilevando invece la presenza di elementi in favore dell'ipotesi che si trattasse piuttosto di localizzazioni metastatiche di neuroblastoma.

Nel 1940, Willis scrisse di un'altra paziente che presentava apparentemente anch'essa le caratteristiche della sindrome di Ewing. All'età di 15 anni si era manifestato un tumore del femore che corrispondeva alla diagnosi di sarcoma di Ewing, per cui era stato trattato con radioterapia. A distanza di due anni si era resa evidente una larga massa addominale in sede retroperitoneale. In entrambi i casi le masse avevano risposto favorevolmente alla radioterapia, ma poi la situazione si era rapidamente aggravata al punto che la paziente morì prima dei vent'anni, con ampia diffusione metastatica. Se si guarda alla clinica, il caso sembrava quello tipico della sindrome di Ewing: la paziente era un adolescente, con un tumore di forma fusiforme che interessava diffusamente il femore, con modesta reazione periosteale, un aspetto istologico caratteristico, una buona sensibilità all'irradiazione, metastasi linfonodali, polmonari ed ossee. In realtà, l'evidenza autoptica fu quella di un primitivo neuroblastoma, con un aspetto istologico tipico in sede retroperitoneale, mentre a livello del femore mancavano del tutto elementi specifici ed in particolare le tipiche formazioni a rosetta (lo stesso era accaduto nel caso descritto da Colville e Willis). È importante sottolineare come, nelle considerazioni conclusive di questo articolo, l'autore abbia rimarcato il fatto che i due soli casi di supposto sarcoma di Ewing giunti alla sua osservazione si erano poi rivelati essere proprio metastasi ossee di neuroblastoma, che avevano simili caratteristiche istologiche. Secondo Willis, il termine 'tumore di Ewing' nascondeva dunque un caos ascientifico, nel quale venivano comprese forme tumorali diverse, spesso inadeguatamente studiate.

## La rivalutazione del caso clinico

Una volta presentati lo stato attuale e lo sviluppo storico delle conoscenze sulla biologia e sulla clinica del neuroblastoma, passiamo ad esaminare criticamente il lavoro svolto dalla commissione medica internazionale di Lourdes, a cominciare da alcuni quesiti.

### **Lo studio clinico del caso è stato accurato ed adeguato alle conoscenze mediche del tempo?**

Come è evidente dalla storia clinica, per motivi assolutamente personali la piccola malata non venne praticamente sottoposta a quasi nessun accertamento clinico né ad alcuna terapia. La diagnosi di tumore maligno fu posta unicamente in base ad una biopsia, cui non fece seguito nessun ulteriore approfondimento diagnostico, neanche il dosaggio urinario delle catecolamine (allora già comunemente praticato) che avrebbe quasi certamente potuto dirimere il dubbio circa il neuroblastoma. Ed i pochi esami radiologici eseguiti non permisero di monitorare l'evoluzione della lesione, specie nel periodo che va dal primo viaggio a Lourdes fino al dicembre successivo. La maggiore carenza documentaria iniziale riguarda comunque gli esami istologici, presi in considerazione dalla Commissione di Lourdes solo a posteriori. A questo proposito, è stupefacente notare quanto poco interessasse ai medici di Lourdes la precisa natura istologica del tumore, prima delle obiezioni del prof. Cordaro, quasi che, a priori, l'evento avesse comunque valore probante di 'miracolo', indipendentemente dalla precisazione diagnostica, ed in particolare senza tenere presente quanto già si conosceva in tema di guarigioni spontanee da neoplasie maligne.

### **La diagnosi differenziale istologica è attendibile?**

Si tratta di una questione fondamentale. Tracciamone i contorni attraverso gli scritti dei protagonisti, dando spazio dapprima a quanti si sono pronunciati in favore della diagnosi di Sarcoma di Ewing.

«Il prof. Payan, il prof. Nezelof e il dr. Mazabrand, sulla base di argomenti istologici ed in funzione del contesto clinico, ritengono che la diagnosi più probabile sia di sarcoma di Ewing e che la eventualità di una metastasi di neuroblastoma, senza poter essere esclusa, sia la meno probabile» (Bureau Medical).

«Potrebbe entrare in discussione la diagnosi di neuroblastoma, nella sua forma più indifferenziata (simpatogonioma); tuttavia non si apprezza nessun prolungamento cellulare, nessuna formazione in rosette, nessuna struttura fibrillare in seno alla trama. Questi elementi negativi, il carattere generale della lesione, la sua estensione all'interno di vasti campi ematici, orientano meglio verso una diagnosi di reticolosarcoma di Ewing» (prof. H. Payan).

«Non vedo altra possibilità diagnostica che il tumore di Ewing o, in difetto, la metastasi di neuroblastoma. Come ho già detto, la diagnosi di metastasi di neuroblastoma è poco verosimile all'età della paziente. Nonostante ciò, anche con

queste nuove preparazioni [...] non è possibile avere una diagnosi certa che escluda formalmente la ipotesi di un neuroblastoma» (prof. C. Nezelof).

«...occorre pensare in primo luogo, data l'assenza di osteogenesi, ad un sarcoma di Ewing; tuttavia non posso escludere formalmente l'ipotesi di un neuroblastoma» (dr. A. Mazabraud)

Unica voce contraria, quella del prof. Cordaro, che sin dall'inizio si dichiarò convinto della diagnosi di metastasi di neuroblastoma:

«E' ormai accettato che le metastasi ossee non presentano immagini di rosette né neurofibrille e mostrano una struttura diffusa di cellule rotonde. Tuttavia, in alcuni casi è evidente la tendenza alla formazione di rosette e ciò può fornire la chiara dimostrazione biotipica del vero carattere del tumore osseo»;

segnalando, in quanto all'età della paziente

«casi apparsi in adolescenti e adulti sono stati diagnosticati con certezza in epoca relativamente recente [...] questi casi sono tuttavia diagnosticati erroneamente dagli anatomopatologi clinici come tumore di Ewing. I neuroblastomi dell'adolescente e dell'adulto hanno generalmente un crescita più lenta e possono presentare una differenziazione accentuata di rosette e struttura fibrillare. Tuttavia, si ritiene che esistano molte eccezioni alla regola generale del parallelismo fra la età di comparsa e il grado di malignità del tumore [...] Nella maggioranza di casi diagnosticati fino ad ora come tumore di Ewing, si trattava di tumori metastatici. I cosiddetti tumori di Ewing nei fanciulli e negli adolescenti sono generalmente metastasi di neuroblastoma [...] Una questione di grande importanza e ampiamente dibattuta è la possibilità che un tumore inizialmente di tipo blastomatoso si evolva con una maturazione ed una perdita della malignità nel corso del tempo. La possibilità teorica che uno di questi tumori possa in futuro smettere di proliferare e differenziarsi in un tumore a cellule ganglionari quiescenti si è realizzata in numerosi casi pubblicati. Anche neuroblastomi con estese metastasi possono evolvere con un rallentamento della crescita e la diminuzione o la perdita della malignità e maturare fino a trasformarsi in ganglioneuroma benigno».

<b>attualità</b>	<b>Catania Medica</b>
<b>A PROPOSITO DI CERTI...MIRACOLI</b>	
<b>di SEBASTIANO CORDARO</b>	
Nel mese di marzo 2000 il prof Salvatore Castorina ha organizzato a Baia Verde un interessante incontro di studio sul tema: "Malattia: guarigione biologica e guarigione inspiegabile". Era ospite anche il sig. Patrick Theillier, Presidente del Bureau Médical di Lourdes, che ha presentato e discusso la osservazione clinica riguardante la giovane	deformazione dell'arto inferiore destro, il Bureau Médical di Lourdes decise a " maggioranza dei membri presenti " di ritenere la guarigione un " fenomeno contrario alle osservazioni e alle previsioni della esperienza medica e scientificamente inspiegabile". Infine, nel 1989 Mons. Bommarito, Arcivescovo di Catania, ha riconosciuto so-

Su "Catania Medica" di Aprile 2001 il prof. Cordaro si dichiarava ancora convinto della sua diagnosi

Come chiaramente si deduce dalla sua biologia, il neuroblastoma è probabilmente il più enigmatico dei tumori, a causa del suo ampio polimorfismo clinico e della sua imprevedibilità di decorso. Per questo viene spesso confuso, anche istologicamente, con il tumore di Wilms, il raddomiosarcoma, il linfoma e

soprattutto con il sarcoma di Ewing, come ampiamente e da lungo tempo segnalato in letteratura.

In una ampia rassegna sulla diagnosi differenziale fra i tumori a piccole cellule rotonde e blu, Triche e Askin (1983) hanno scritto in proposito:

«Poiché la distinzione fra il sarcoma di Ewing e le metastasi di neuroblastoma è forse la più comune fonte di una importante confusione diagnostica, essa ha una grande importanza prognostica e terapeutica. La sopravvivenza fino al 70% dei pazienti con sarcoma osseo di Ewing confrontata con meno del 2.5% di sopravvivenza nello stadio IV del neuroblastoma attesta la grande importanza del differenziare questi due tipi di tumore. In una età di trattamento mirato per specifici tumori, una diagnosi di tumore a cellule piccole e rotonde, non altrimenti specificata, è chiaramente inaccettabile».

Premesso questo, è possibile accettare una diagnosi di sarcoma di Ewing che fa riferimento solo ad una maggiore 'probabilità' rispetto ad una diagnosi alternativa? Sia nel caso descritto da Willis nel 1940 (neuroblastoma erroneamente diagnosticato in vita come sarcoma di Ewing), che in molti altri successivi, le tipiche formazioni a rosette erano presenti nel tessuto tumorale primitivo ma non nelle metastasi ossee, proprio come sottolineato dal prof. Cordaro.

### **L'esordio clinico con localizzazione ossea rendeva improbabile la diagnosi di metastasi di neuroblastoma?**

E' ampiamente noto che circa un terzo dei neuroblastomi si manifesta clinicamente con una metastasi.<sup>230</sup> Nei bambini di maggiore età, le metastasi ossee più comuni sono quelle allo scheletro assiale, alle costole ed alle ossa lunghe prossimali.<sup>231</sup>

Sin dal 1934 Connor aveva riconosciuto che molti casi da lui originariamente descritti come tumori di Ewing erano invece indubbiamente delle metastasi di neuroblastoma.

Nel 1936 Geschickter e Copeland avevano segnalato alcuni casi di supposto tumore di Ewing i cui dati clinici ed istologici erano del tutto sovrapponibili a quelli delle metastasi di neuroblastoma, ma nei quali era stata da loro preferita la diagnosi di sarcome di Ewing solo perché non si era potuta trovare la localizzazione primitiva del tumore, anche e soprattutto (a giudizio di Willis) a causa di una insufficiente ricognizione autoptica.

I casi segnalati da Colville e Willis nel 1933 e da Willis nel 1940 in particolare (precoce metastasi ossea in una adolescente con tumore primitivo in sede retroperitoneale), pubblicati su autorevoli riviste e probabilmente ben noti fra gli anatomopatologi, avrebbero dovuto suscitare dubbi e riserve fra i membri della Commissione Medica.

### **La diagnosi di neuroblastoma è accettabile in relazione all'età della paziente?**

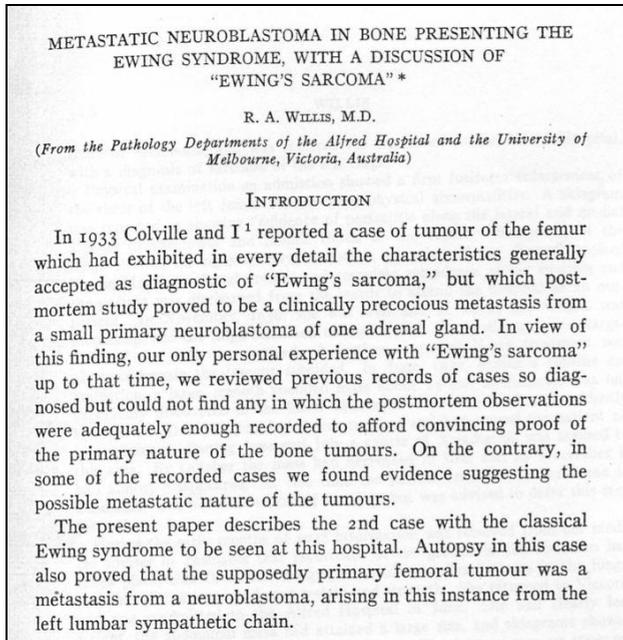
Per quanto la stragrande maggioranza dei casi venga diagnosticata entro al massimo i primi due anni di vita, la scoperta di un neuroblastoma in soggetti oltre i dieci anni non è un fatto inusuale. Fin dal 1935 erano stati segnalati casi di

---

<sup>230</sup> Evans A.E. et al., 1976a.

<sup>231</sup> Pochedly C., 1976.

neuroblastoma esorditi negli adolescenti e negli adulti;<sup>232</sup> perfino all'età di 51 anni in un caso esaminato da Willis.<sup>233</sup> In uno studio europeo pubblicato nel 1998, su 1672 neuroblastomi diagnosticati in quattro nazioni (Francia, Austria, Germania e Regno Unito) fra il 1987 ed il 1991, la percentuale rinvenuta fra 10 e 14 anni di età variava fra l'1.9 e il 4.0%.<sup>234</sup>



### **La guarigione spontanea era possibile in relazione allo stadio clinico?**

All'epoca del giudizio sul caso Cirolli, non era ben chiara l'importanza della stadiazione del tumore, ed in particolare la peculiarità di quelle forme tumorali più benigne attualmente etichettate come stadio IVs.

Secondo la classificazione odierna, il caso di Delizia, considerata l'età di insorgenza e la sede di comparsa di una metastasi (supponendo ovviamente che all'epoca esistesse un tumore primitivo mai identificato), andrebbe incluso fra i neuroblastomi in stadio IV. Ogni discussione retrospettiva sulla sua guarigione deve dunque tenere conto innanzitutto di questo elemento.

In pratica, la prognosi per un adulto in stadio IV non è molto diversa da quella di un bambino allo stesso stadio, dunque ordinariamente infausta.<sup>235</sup> Infatti, nella casistica di D'Angio et al. (1971), solo il 3% dei bambini di età superiore a 24 mesi e con neuroblastoma in stadio IV trattati con radioterapia e/o chemioterapia sopravvivevano dopo due anni dalla diagnosi.

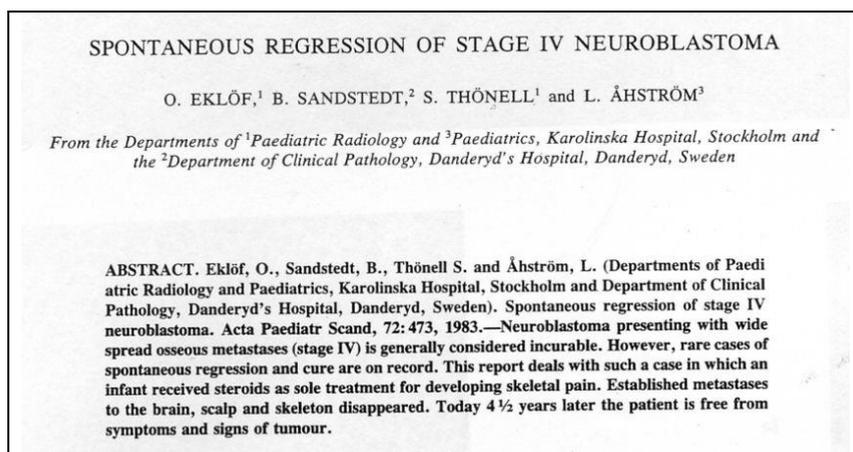
<sup>232</sup> McFarland J., Sappington S.W., 1935; Wahl H.R., Craig P.E., 1938.

<sup>233</sup> Willis R.A., 1940.

<sup>234</sup> Powell J.E. et al., 1998.

<sup>235</sup> Evans A.E. et al., 1976b; Coldman A.J. et al., 1979.

Tuttavia, sono ben noti casi in cui neuroblastomi in questo stadio sono andati incontro a regressione del tutto spontanea o dopo un trattamento minimo. Eklof et al. (1983) hanno ad esempio descritto il caso di un bambino cui venne diagnosticato nel primo anno di vita un neuroblastoma in stadio IV con diffuse metastasi ossee. Non venne praticata alcuna terapia specifica per il tumore (a parte quella analgesica ed antibiotica), ritenendolo assolutamente incurabile; per qualche mese venne praticata terapia cortisonica. Dopo la sua sospensione, il numero delle metastasi continuò a crescere e le catecolammine urinarie si mantennero alte, finchè improvvisamente i valori si normalizzarono e parallelamente le metastasi regredirono fino ad una quasi totale normalizzazione delle strutture scheletriche, confermata negli anni successivi.



Nel 1999 Trebo et al. hanno descritto il caso di un bambino al quale all'età di 2 anni e mezzo venne posta diagnosi di neuroblastoma in stadio IV, e che venne sottoposto a chemioterapia. Dopo circa 8 anni il paziente era ancora in vita e la biopsia del midollo osseo aveva potuto documentare in due diverse occasioni una progressiva maturazione dei tessuti tumorali a ganglioneuroma, in periodi successivi a quelli di trattamento chemioterapico, lasciando pensare che questa maturazione fosse intervenuta per caratteristiche biologiche intrinseche del tumore, piuttosto che per effetto della terapia. È interessante segnalare come gli autori di questo lavoro dichiarino di non avere personalmente trovato (tramite ricerca su Medline) nella letteratura di lingua inglese, alcun caso di regressione di neuroblastoma in stadio IV in pazienti di età superiore a 18 mesi (il che come si è visto non corrisponde a verità).

Si è già detto prima dei contributi di Kushner e di altri autori circa la regressione di casi in stadio I, II e III, senza alcun trattamento citotossico.<sup>236</sup>

Va notato, in ogni caso, che la diagnosi di neuroblastoma dell'adulto in stadio I o II potrebbe in realtà nascondere la eventualità di altre localizzazioni delle masse

<sup>236</sup> Hutter J.J. et al., 1994; Kushner B.H. et al., 1996; Berthold F., 1997.

tumoriali, tali da consentire, se individuate, una differente diagnosi di stadio III o IV. In questo caso segnalazioni come quella di Chaudhury, del 1971, potrebbero essere rilette diversamente. Trattavasi di una donna con una grossa massa tumorale addominale pararenale riscontrata all'età di 29 anni, trattata solo con cianocobalamina, poi sospesa per l'inizio di una gravidanza. Dopo il parto, ad una successiva esplorazione dell'addome, la massa tumorale appariva totalmente e spontaneamente regredita. Se questo caso fosse quello di un neuroblastoma di stadio IV, la sua guarigione spontanea, apparirebbe assolutamente più stupefacente di quella della Cirolli.

### **La validazione del presunto miracolo**

Alcuni elementi spingono a dubitare che la guarigione di Letizia si avvenuta nei tempi e nei modi proposti dalla Commissione medica. In primo luogo, il fatto che i primi segni della guarigione sarebbero percepibili (retrospettivamente) già nella radiografia del maggio 1977. In secondo luogo la presenza del genu-valgum per alterazione della parte esterna della tibia destra, legato ad un ritardo di crescita dell'osso verificatosi dopo la guarigione del tumore.

Al di là di questo, tutto quanto verificatosi nella paziente è stato ampiamente descritto nella letteratura medica e quindi, per quanto inusuale o raro, non va considerato improbabile o impossibile. Può certamente suscitare stupore il fatto che tanti elementi infrequenti o rari (ma pur sempre nell'ordine della natura) abbiamo concorso in uno stesso caso, ma in medicina esiste sempre la descrizione di una prima volta.

Secondo la documentazione della commissione internazionale di Lourdes, è chiaro che se la diagnosi fosse con certezza quella di sarcoma di Ewing la guarigione spontanea della Cirolli apparirebbe un fatto assolutamente straordinario, senza alcun riscontro in letteratura. Il dubbio critico sul presunto 'miracolo' sorge in base alla verosimiglianza di una diagnosi alternativa di metastasi di neuroblastoma. Occorre dunque valutare a fondo questa possibilità.

Preso atto che esiste il riscontro in letteratura di guarigioni spontanee del neuroblastoma, la Commissione Medica di Lourdes si sofferma in particolare sul lavoro di Everson e Cole del 1968, secondo il quale l'età di 2 anni è quella massima alla quale sarebbero avvenute; e sottolinea come la prognosi sia comunque estremamente grave nei casi con metastasi ossea (meno grave se con metastasi ganglionari o cutanee).

La Commissione cita una serie di casi pubblicata da Richard e coll. nel 1965, con due guarigioni su 88 casi di metastasi ossee, ma all'età massima di 17 mesi, ed una serie di 109 casi con metastasi ossea osservati presso l'istituto Roussy di Parigi fra il 1949 ed il 1965, fra i quali si ebbero 3 guarigioni o remissioni di lunga durata, ma in bambini con al massimo 12 mesi di età.

In base a questi soli dati epidemiologici, la Commissione ritiene la guarigione di Delizia Cirolli (anche nell'ipotesi «poco probabile» che si trattasse piuttosto di una metastasi di neuroblastoma, e considerata l'età) un fenomeno assolutamente straordinario ed inspiegabile.

Ma da tutto quanto esposto finora, credo possa serenamente dedursi che fra gli elementi di giudizio adottati dalla commissione medica internazionale di Lourdes, abbia avuto un peso rilevante anche una incompleta ricognizione dei dati disponibili in letteratura. Non vengono infatti citati importanti lavori (disponibili anche da decenni) che indicano la inequivocabile guarigione di neuroblastomi (anche metastatizzati) in età adulta. Ma soprattutto viene misconosciuta la singolare peculiarità del neuroblastoma di andare incontro ‘naturalmente’ anche se in una bassa percentuale di casi, a maturazione e regressione, fatto che rende questo tumore un caso del tutto particolare rispetto ad altri tipi istologici. Eppure, tale caratteristica del tumore era stata ipotizzata e segnalata in letteratura sin dal caso di Cushing e poi in un buon numero di altre pubblicazioni, di cui non si trova traccia nel documento di Lourdes. Non vorrei insinuare che si sia trattato di una omissione compiacente; ma è indubbio che l’assenza di considerazioni in proposito ha pesato molto sul giudizio finale.

### **La regressione del tumore è stata istantanea?**

Nel caso Cirolli, non è possibile in alcun modo conoscere i veri tempi della regressione del tumore. Gli unici dati disponibili sono quelli relativi alla percezione della paziente e dei suoi familiari, che ovviamente non ha alcun valore scientifico. La tempistica della guarigione non ha comunque, probabilmente, nessun valore particolare in relazione alla problematica più generale di questo caso.

In ogni caso, la regressione spontanea dei tumori in genere è documentata per tempi che variano da qualche settimana a molti mesi o anni.

Nel 1998 è stata descritta la regressione spontanea di un linfoma maligno.<sup>237</sup> Si trattava di una donna di 63 anni, alla quale era stata riscontrata la presenza di una massa tumorale ulcerata, posta sulla grande curvatura dello stomaco. La diagnosi istologica era stata di linfoma a cellule B. A distanza di 18 giorni dalla prima diagnosi, ed in assenza di una specifica terapia, non venne più evidenziata alcuna massa tumorale, mentre si riscontrò la presenza di helicobacter pilori, che venne eradicato con chemioterapia. Tredici mesi dopo, non vi era stata alcuna ricomparsa del tumore. Secondo il parere degli autori, la presenza dell’helicobacter pilori potrebbe avere giocato un ruolo decisivo nella inattesa regressione del tumore.

In un caso descritto nel 1997,<sup>238</sup> un uomo di 61 anni era affetto da estese metastasi di adenocarcinoma polmonare bronchiogenico a larghe cellule indifferenziate, già trattato con pneumectomia. Una grossa metastasi addominale era stata confermata istologicamente e vi erano altre metastasi al fegato ed al polmone residuo. Otto mesi dopo, in occasione di un intervento di ernia inguinale, non venne più riscontrata la massa addominale, e dopo cinque altri mesi erano scomparse radiologicamente le metastasi polmonari ed epatiche. Nei successivi cinque anni non si evidenziò alcuna recidiva del tumore.

Nel caso di un uomo di 31 anni d’età, con linfoma di Hodgkin in stadio IIIA, fu osservata una regressione della linfadenopatia nel corso di tre anni, in assenza di

---

<sup>237</sup> Ogawa D. et al., 1998.

<sup>238</sup> H. Kappauf H. Et al., 1997.

qualunque trattamento. In un altro uomo, di 47 anni d'età, con linfoma di Hodgkin in stadio IIB, con una massa tumorale mediastinica, venne osservata alla TC una riduzione del suo volume di circa il 75% nei due mesi successivi alla diagnosi, e prima che fosse iniziato qualunque trattamento.<sup>239</sup>

### **Considerazioni finali**

Secondo l'insegnamento cattolico tradizionale, il miracolo comporta una 'sospensione della legge naturale'. Esempi classici sarebbero la resurrezione di un morto, la creazione di materia dal nulla, la moltiplicazione dei pani e dei pesci, o la guarigione naturale di un cancro. Questi eventi andrebbero differenziati dai 'falsi miracoli' che possono essere prodotti dalla abilità umana o dal demonio, mentre nessun uomo e nessun demonio possono fare resuscitare un morto o guarire un canceroso.

Ragionando con mentalità scientifica, appare invece del tutto logico pensare, quando un determinato evento si verifica un certo numero di volte in situazioni analoghe, che ci si trovi piuttosto di fronte ad un fatto 'naturale' a noi sconosciuto.

Il caso Cirolli, alla luce della diagnosi certamente più attendibile di 'metastasi di neuroblastoma', non è isolato, giacché si conoscono diverse storie cliniche con diagnosi sicura (immunoistochimica, etc.) in pazienti con quadri clinici simili.

Esaminando i dati di letteratura, inclusi quelli più recenti, questo caso può: (a) rientrare in quel 5% circa di quelli in cui il neuroblastoma si manifesta dopo i 10 anni di età; (b) appartenere a quel 1% circa in cui esordisce con una metastasi, ma non si riesce a evidenziare il tumore primitivo.

A ciò va aggiunto che: (a) non è stata eseguita nessuna analisi di laboratorio per la ricerca dei marker ematici ed urinari del neuroblastoma; (b) al tempo della diagnosi non erano disponibili specifiche indagini genetiche ed immunologiche; (c) la classificazione clinica del tumore, nell'ipotesi di un neuroblastoma, era probabilmente quella di stadio IV; (d) la regressione spontanea di un neuroblastoma non costituisce un evento casuale, ma, a qualunque età ed in qualunque stadio, rappresenta una delle forme possibili di evoluzione del tumore, in dipendenza della sua stessa natura.

La scelta di una diagnosi (incerta) di 'sarcoma di Ewing' da parte di alcuni autorevoli specialisti anatomopatologi a suo tempo consultati e la successiva decisione delle autorità ecclesiastiche di accettare per vincolante questa ipotesi diagnostica, evidenziano lo scarso distacco scientifico di fronte ad una certa 'urgenza' di proclamare il presunto soprannaturale. Non va inoltre dimenticato che l'inizio clinico della guarigione sarebbe avvenuto solo diversi mesi dopo il pellegrinaggio a Lourdes.

---

<sup>239</sup> Mangel J., 2003.

## I criteri di giudizio delle ‘guarigioni miracolose’

Il progresso delle scienze e della tecnologia, specialmente nella seconda metà del Novecento, ha favorito la convinzione che l'uomo abbia concrete possibilità di conoscere approfonditamente il mondo fisico e di intervenire in modo rilevante su di esso. La stragrande maggioranza delle malattie vengono oramai ricondotte a cause e meccanismi sufficientemente definiti e le possibilità di intervenire su di essi crescono inarrestabilmente. Espressioni come ‘patologia di natura sconosciuta’ oppure ‘malattia incurabile’ vengono relegate sempre più in ambiti marginali della scienza medica.

Perfino il cancro è divenuto quasi una malattia fra le tante, anche se più seria; sempre più compresa nelle sue cause, sempre meglio curata e dalla quale sempre più si guarisce.

Ma oggi sappiamo anche che esistono, indipendentemente dalle terapie praticate, possibilità marginali di prolungata sopravvivenza (il che nell'età avanzata della vita può quasi apparire come una sostanziale guarigione, in quanto alla fine il paziente muore per vecchiaia e non per il tumore) o perfino di guarigione spontanea di certe forme di cancro.

Il fatto, come abbiamo visto, è perfettamente valutabile in termini statistici; il che conferma la sua natura ‘non occasionale’.

Al di fuori della stretta logica dei numeri, la bassa ricorrenza e la relativa percezione di straordinarietà di questi eventi di ‘guarigione spontanea’ equivale nell'impressione del profano ad una sua inspiegabilità. Dal punto di vista medico le due cose vanno però scisse, come abbiamo visto. L'eccezionalità è tale solo quando la si giudichi fuori dalle statistiche, dunque con un approccio non razionale ma emotivo. L'inspiegabilità è invece un concetto d'altra natura: si riferisce solo alla relativa limitatezza attuale delle cognizioni mediche, che si accresceranno inevitabilmente nel tempo, fino a spiegare i misteri di oggi.

### **Cos'è un miracolo?**

Un tempo non sembrava possibile risolvere fondamentali questioni relative alla nostra esistenza ed a quella della terra in cui viviamo e dell'universo in genere.

Un'idea comune del miracolo fa riferimento alla presunta inesplicabilità immediata del mondo materiale e soprattutto del mondo vivente. Un esempio fra tutti è il cosiddetto ‘miracolo della nascita della vita’. Ma anche la presunta armonia del cosmo, la presenza in esso di regole non spiegabili intuitivamente sono state ampiamente collocate in altri tempi nel novero del miracoloso. A questo concetto assai ampio si ricollegava quello assai tradizionale di ‘Provvidenza’ (ormai quasi del tutto scomparso dal linguaggio teologico e devozionale) ovvero di ‘ciò che mantiene le regole’ misteriose del mondo.

Una seconda forma del concetto di miracolo appartiene ad un livello più alto della teologia. In questa prospettiva, il miracolo per eccellenza è ‘quel’ fatto che si differenzia in maniera assoluta dagli accadimenti cosiddetti ‘naturali’; che si pone

‘al di fuori’ delle regole della natura. Il concetto non è nuovo rispetto alle culture precristiane. Anche gli dei pagani operavano direttamente sulla realtà (su di una realtà che sostanzialmente essi stessi non dirigevano) con interventi occasionali, e questo appariva del tutto naturale ad esempio all’uomo greco, che poteva così interpretare i capricci della sorte con una particolare volontà degli dei.

Nella cultura cristiana, il legame fra uomo e Dio è più stretto, assolutamente personalizzato ed intimistico, per cui l’intervento di Dio viene percepito ed interpretato come un intervento implicitamente legato ad un ‘significato’, e ciò è essenziale in tutta la logica del ‘miracoloso’.

Prima della rivoluzione scientifica il miracolo era tale in quanto ‘evidentemente tale’ o ‘intuitivamente tale’; in altre parole, il ‘segno’ del miracolo era più importante del ‘fatto’ in sé del miracolo. Ad esempio il salvataggio di un marinaio dopo un naufragio poteva essere inteso come miracolo indipendentemente dal fatto che da un naufragio ci si possa sempre salvare in qualche modo fortuito; oppure veniva interpretato come intervento miracoloso quello di un santo che aveva prestato assistenza durante un intervento chirurgico difficile (ma comunque per lo più ad esito favorevole).

Con l’avanzare delle conoscenze scientifiche, i credenti hanno invece capito che la definizione di miracolo deve venire a patti, in pratica deve arrendersi, alla logica scientifica; così la sottolineatura del ‘miracolo-segno’ è stata oramai pressoché sostituita dalla ricerca del ‘fatto miracoloso scientificamente inspiegabile’.

Ma è facile obiettare: se il miracolo, quale veniva tradizionalmente inteso, non esiste; se i racconti di miracoli presenti nelle sacre scritture sono solo una invenzione a beneficio della fede ed un genere letterario ampiamente diffuso all’epoca in cui vennero compilate; se tutti i clamori su alcuni presunti miracoli fisici dei nostri tempi sono solo errori di valutazione di persone tecnicamente non competenti; se i presunti miracoli di natura medica sono solo eventi del tutto naturali ma ancora orfani di una spiegazione scientifica; se tutto ciò è vero, cosa differenzia la credenza nel miracolo da una pura e semplice superstizione?

### **I criteri di accertamento del miracolo**

Che dire oggi dei tanti ‘miracolati’? Nella maggior parte dei casi una cortina di riserbo impedisce che si possano approfondire i loro dossier ed ottenere delle controanalisi. Dunque non è possibile esaminare a distanza di tempo i tessuti e gli organi che si ritengono guariti. La diagnosi ed i reperti clinico-patologici adottati dai credenti e dalle commissioni medico-religiose sono spesso controversi e non si trova un pieno accordo fra i singoli esaminatori e fra le diverse scuole di pensiero. Pressoché sempre, per ovvie ragioni, non è possibile esprimere opinioni su quale sarebbe stata l’evoluzione naturale della malattia in assenza di trattamento oppure in presenza di un trattamento insufficiente; e proprio su ciò poggia una delle più consistenti difficoltà poste dagli scettici.

Ma al di là di questi problemi, la sola descrizione dei ‘miracoli’ fatta da fonte credente evidenzia spesso la mancanza dei requisiti probanti stabiliti dalla stessa Chiesa.

Per la maggior parte della storia di Lourdes, i miracoli di natura medica sono stati definiti facendo riferimento ai criteri stabiliti nel 1734 dal cardinale Prospero Lambertini, futuro Papa Benedetto XIV:<sup>240</sup> 1) la malattia deve essere grave, incurabile, o difficoltosa a trattarsi; 2) non deve essere all'ultimo stadio o al punto da guarire spontaneamente; 3) non deve essere stato impiegato alcun farmaco o, se impiegato, ne è stata accertata la mancanza di effetti; 4) la guarigione deve avvenire all'improvviso ed istantaneamente; 5) la guarigione deve essere perfetta e non difettosa o parziale; 6) ogni eventuale crisi della malattia deve essere avvenuta in un tempo precedente la guarigione; 7) la malattia curata non deve ripetersi.

Attualmente il Comitato Medico Internazionale di Lourdes ritiene invece che sia avvenuta una guarigione 'certa e medicalmente inspiegabile' quando: 1) siano state stabilite preventivamente ed in modo perfetto la diagnostica e la veridicità della malattia; 2) la prognosi sia stabilita a termine, o fatale a breve scadenza; 3) la guarigione sia improvvisa, senza convalescenza, del tutto completa o definitiva; 4) il trattamento prescritto non possa essere giudicato alla base della guarigione o comunque propiziatorio della guarigione stessa.

Come è bene evidente, il primo e terzo di questi criteri non sono riscontrabili nella guarigione di Delizia.

Se, più in generale, fossero stati applicati alla lettera i suddetti criteri, ben difficilmente si sarebbe mai dichiarato alcun miracolo a Lourdes, almeno fra i casi con sufficiente documentazione; soprattutto perchè non si è verificata mai una guarigione istantanea e perfetta (al di là di quei casi del passato, che possiamo ben definire 'mitici').

Oltretutto non vi è mai istantaneità rispetto al momento della applicazione dell'acqua miracolosa, come sarebbe avvenuto nel primo caso vantato a Lourdes: la guarigione istantanea della mano di Catherine Latapie. La cosiddetta 'guarigione istantanea' sarebbe solo percepita come tale dal malato e così raccontata e apparentemente constatata dagli altri. Ma i segni non direttamente percepibili della malattia, ovvero le modificazioni patologiche d'organo, svaniscono anch'esse tutto d'un tratto?

La maggior parte delle malattie che si ritengono guarite 'miracolosamente', guariscono attraverso un lungo processo, spesso con tappe ben evidenti, e di solito lasciano evidenti esiti, come la deformità del ginocchio nel caso di Delizia.

Per questo, da parte della chiesa cattolica, si è scelto di considerare miracolose anche guarigioni avvenute con insolita rapidità, o guarigioni che lasciano delle cicatrici; che anzi costituirebbero proprio la prova testimoniale residua della precedente patologia.

Un caso emblematico, per altri versi, è quello del supposto sessantaquattresimo miracolato di Lourdes. Serge Perrin aveva una ostruzione bilaterale della carotide che ad un certo punto 'guarì' miracolosamente; in realtà egli continuò ad avere problemi vascolari al punto che 19 anni dopo il presunto miracolo e 11 anni dopo la sua approvazione ufficiale, morì proprio a causa di una emorragia cerebrale,

---

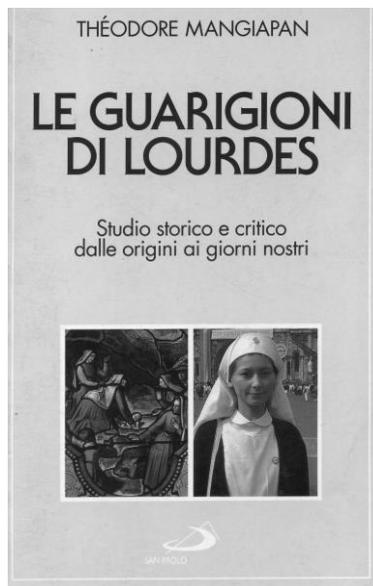
<sup>240</sup> *De Servorum Beatificazione et Beatorum Canonizatione*. Liber IV, cap.VIII, n. 2.

causata dalla stessa patologia. Ciò pone degli importanti quesiti sul concetto di guarigione definitiva: per guarigione definitiva si può intendere anche la ‘semplice’ scomparsa della malattia per un periodo di tempo ragionevolmente lungo?

### **Lourdes e i miracoli.**

Nell’immaginario dei credenti, Lourdes è essenzialmente la ‘miracolosa’ Lourdes; così come per i non credenti è l’impostura di Lourdes.

Dopo un secolo e mezzo di persistenza del ‘fenomeno Lourdes’, sono sempre meno quelli che si interessano alla cronaca dei presunti eventi, ai messaggi, alla vita della veggente. Si viaggia verso Lourdes perché a Lourdes si spera di potere guarire una malattia dell’anima o soprattutto del corpo. Se davvero si credesse solo in Dio, in Gesù, o nella Madonna, lì si potrebbe pregare in ogni luogo ed in ogni momento, e chiedere loro una grazia. Ma Lourdes è lì, con i suoi cerimoniali, con la fonte ‘miracolosa’, con le sue piscine, con il suo centro medico ‘alternativo’.



Il testo del dr. Mangiapan è un utile supporto per lo studio delle presunte guarigioni miracolose di Lourdes. In copertina vi è proprio la foto di Delizia Cirolli.

Il compito del Bureau di Lourdes è la constatazione dei miracoli, ovvero, in senso stretto, la redazione di una casistica medica sulle percentuali di guarigioni che si ritengono legate solo alla particolare ‘terapia’ praticata nelle piscine locali. Se esaminiamo la questione sotto questo punto di vista, le statistiche ci dimostrano invece che a Lourdes non si verifica alcunché di straordinario. Nel confronto con la popolazione di controllo (ovvero ‘quelli che non vanno a Lourdes’) le guarigioni sono più o meno equivalenti: si tratta di un confronto fattibile, in quanto sia chi va a Lourdes sia chi non ci va attinge anche e soprattutto alle risorse della medicina (e

dunque i due gruppi in esame sono omogenei); anzi qualcuno ha calcolato che siano riportate meno guarigioni in funzione di Lourdes che al di fuori di Lourdes (ad esempio, dei tumori guariti spontaneamente, nessuno è mai guarito a Lourdes e non più di tre vengono in qualche modo ricollegati a Lourdes).

C'è un aspetto nel fenomeno 'guarigioni miracolose' che mi sembra utile sottolineare, e che differenzia, a fini medici, il turismo religioso dalle pratiche mediche non convenzionali. Nel contesto religioso cristiano non esiste attualmente (ma esisteva in passato) alcun atteggiamento di ostilità verso la medicina; nessuna pratica religiosa si pone ad esempio in contrasto con le pratiche dell'oncologia, e dunque i risultati dei trattamenti medici non possono essere confrontati con quelli di gruppi equivalenti di soggetti non trattati medicalmente e sottoposti solo alla 'miracolosità' di Lourdes.

Questo appare chiaro nei resoconti sui miracoli: uno dei criteri di discernimento del miracolo è proprio il fatto che le cure eventualmente praticate debbono essere conosciute come inefficaci per ottenere una guarigione.

Il caso di Delizia Cirolli appare assolutamente singolare, in quanto realizza un vero e proprio 'experimentum naturae', con una guarigione spontanea inattesa, avvenuta in un soggetto che per peculiari eventi biografici non era stato sottoposto ad alcun trattamento antitumorale. Ma abbiamo ampiamente visto come nella letteratura medica questo aspetto sia stato riscontrato varie volte e come proprio la constatazione della guaribilità spontanea di certi neuroblastomi sia alla base di una importante discussione sulla reale utilità dei programmi di screening di questa malattia.

Di fronte a casi come questo, l'atteggiamento iniziale dei medici è solitamente quello di sorpresa, per una evoluzione clinica che contraddice le aspettative derivanti dalla propria esperienza clinica e dalla personale conoscenza della letteratura. A questa prima reazione segue il tentativo di dare una spiegazione a quanto avvenuto, il che non è sempre possibile.

A lato dell'interrogativo scientifico si attivano sempre due canali diversi di amplificazione del fenomeno. Innanzitutto la stampa, che diffonde rapidamente la notizia basandosi essenzialmente su quanto raccontato dal paziente o dai suoi familiari. Il secondo fronte è quello dei religiosi, disponibili a sottoscrivere miracoli, ma che non hanno autonomi criteri di valutazione. Ne consegue che mentre le spiegazioni mediche sono di difficile e lunga acquisizione, anche il giudizio dei religiosi viene ampiamente procrastinato.

Il giudizio teologico è praticamente sempre il riconoscimento di una finitezza umana nel dare spiegazioni. Ed anche se è vero che per attestare l'avvenuto miracolo la Chiesa afferma di guardare anche ai frutti spirituali che da esso derivano (nascita di una devozione, conversioni, etc.) in realtà questi aspetti non hanno mai alcun ruolo laddove il miracolo potrebbe essere avvenuto in altre forme (ad esempio, non si potrebbe guarire 'miracolosamente' da una malattia curabile e curata, cioè indipendentemente dalla cura?).

### **Perché certe guarigioni restano misteriose?**

Fra i credenti nelle guarigioni “miracolose” è diffusa la convinzione che i supposti miracoli medici possano essere discussi, rifiutati, dibattuti, ma mai spiegati razionalmente. Si tratta evidentemente di una conclusione inevitabile, in base alle premesse, giacché si parte proprio dall’idea di chiamare ‘miracolo’ ciò che non sappiamo spiegarci razionalmente o scientificamente.

La prima posizione dello scienziato non credente, di fronte alla affermazione di miracolo, è solitamente quella di esitazione e dubbio. Quindi subentra la riflessione sui fatti, in base alle proprie competenze. Alla fine di questo procedimento si aprono due strade: la prima è quella di abbandonare le ragioni dell’empirismo e ‘accettare’ una interpretazione religiosa dell’evento; la seconda è quella di riconoscere che la spiegazione è solo rimandata. É quanto avviene con i casi di Lourdes, specialmente allorché si rivalutano con il senno di poi le presunte guarigioni miracolose dei tempi passati, e soprattutto le molte dei primi decenni.



La pubblicistica cattolica è generalmente piuttosto accondiscendente sui ‘miracoli’. Questo volume vorrebbe proprio dimostrare l’impotenza della scienza nel contestarli. Uno dei casi ‘inattaccabili’ presentati è quello, invece spiegabile, della sterilità di Cirana. La scienza infatti non si arrende, e prima o poi tutti i misteri vengono risolti con l’uso dell’osservazione e della ragione.

Nel caso delle guarigioni inspiegabili, occorre notare che il giudizio finale medico viene espresso sempre a distanza di tempo dal presunto evento, dunque sulla base di conoscenze scientifiche più approfondite rispetto all’epoca di rilevazione del cosiddetto miracolo; questo giudizio, generalmente, può essere solo una valutazione ‘a posteriori’ degli elementi già raccolti, senza alcuna integrazione sulla base delle acquisizioni scientifiche più recenti.

Ritornando al caso Cirolli, è bene evidente come il dubbio sulla esatta natura istologica del tumore non sia mai stato fugato. È chiaro che si sarebbe potuto sottoporre i vetrini allora conservati alle nuove specifiche tecniche di indagine istochimica; ma ciò non è avvenuto, e non credo possa oramai avvenire. Né sono stati effettuati dei nuovi e più moderni esami radiologici sulla paziente, tesi ad accertare la sussistenza di alterazioni (le calcificazioni surrenali, ad esempio) evocative di un pregresso neuroblastoma, ed a precisare quale fosse la sua sede primitiva.

In queste situazioni viene purtroppo messa in gioco da parte credente anche la 'privacy' della persona 'miracolata' (peraltro solitamente generosamente proposta come testimonial sui media), eventualmente utilizzata in modo inequivocabilmente strumentale, con la conseguenza di esporre a pubblico giudizio solo ciò che si reputa utile alla propria causa.

Citando Pascal, gli scienziati credenti usano dire che

«una piccola scienza ci allontana da Dio, una grande scienza ci riavvicina a lui».

Non mi sembra che nel caso delle presunte guarigioni miracolose questo possa dirsi vero; altrimenti ben volentieri questi casi 'miracolosi' verrebbero sottoposti agli esami più aggiornati della scienza laica.

### **Guarigione inspiegabile o guarigione eccezionale?**

Il concetto originario di guarigione inspiegabile, nato in un contesto storico in cui non si credeva che potesse nascere una scienza capace di 'svelare' i misteri della vita e della malattia, ha lasciato forzatamente il passo ad un nuovo concetto di 'guarigione inspiegabile alla luce delle conoscenze attuali'. Resta comunque una grande confusione. Da un lato c'è chi vorrebbe ritornare ad un primato delle ragioni teologiche, proponendo che guarigione inspiegabile e guarigione eccezionale siano considerate solo due aspetti di un evento che comunque va visto soprattutto nella sua dimensione religiosa e nel significato di segno. Dall'altro lato, la linea ufficiale del mondo cattolico in genere sembra arroccata sulla più comoda posizione di subordinazione in fase di indagine alle opinioni del mondo medico, con tutti i suoi limiti. Di fatto, la teologia più recente sembra preferire un ritorno alla dichiarazione di 'evento straordinario' piuttosto che quella di 'scientificamente inspiegabile', sempre più improponibile.

Nel più recente e meglio documentato libro su Lourdes, il dr. Theodor Mangiapan, medico permanente del Bureau Medical di Lourdes, sostiene con sicurezza che

«le ultime tre guarigioni [...] sono reali, definitive e inspiegabili [e] il fatto che malattie certamente fatali e diagnosticate in maniera ineccepibile evolvano senza alcuna terapia verso una guarigione completa, sfugge completamente a un'analisi medica, per quanto approfondita».<sup>241</sup>

Sempre secondo il suddetto medico, una delle obiezioni dei razionalisti all'idea del miracolo medico è che

---

<sup>241</sup> Mangiapan T., 1994, pag. 479.

«in materia di patologia, tutto è possibile: poiché non esistono “norme”, non si possono avere “anomalie”». <sup>242</sup>

Entrambe queste affermazioni non sembrano applicabili né al caso di Delizia, né a quello di Cirana.

Questo per quanto riguarda i ‘miracoli’ riconosciuti.

Per gli altri, a mio avviso, la questione andrebbe considerata anche sotto altri aspetti: perché accade che la magistratura intervenga allorchè viene ‘simulato’ un miracolo, come a Messina, e non quando un miracolo viene inopportuno pubblicizzato tale nonostante ne manchi assolutamente l’evidenza scientifica, come a Castel di Iudica? Non si tratta in entrambi i casi di ‘abuso della credulità popolare’?



La "Gazzetta del Sud" del 9 marzo 2002

---

<sup>242</sup> Mangiapan T., 1994, pag. 442.

## Bibliografia

- Abeloff M.D., Armitage J.O., Lichter A.S., et al. Pediatric Tumors. In: Abeloff M.D., Armitage J.O., Lichter A.S., et al. (eds). *Clinical Oncology*, 2nd edition. Churchill Livingstone, New York, 2000
- Alexander F.: Pediatric urologic oncology: Neuroblastoma. *Urol Clin North Am*, 27(3), 383-392, 2000.
- Allegri R.: Padre Pio. L'uomo della speranza. Mondadori, Milano. 1986.
- Amati, P., Gasparini, P., Zlotogora, J. et al.: A gene for premature ovarian failure associated with eyelid malformation maps to chromosome 3q22-q23. *Am. J. Hum. Genet.*, **58**, 1089-1092, 1996.
- Ambros P.F., Brodeur G.M. Concept of tumorigenesis and regression. In: Brodeur G.M., Sawada T., Tsuchida Y.: *Neuroblastoma*. New York, NY: Elsevier Science, pp 21-32, 2000.
- Ayres R.C., Robertson D.A., Dewbury K.C., Millward-Sadler G.H., Smith C.L.: Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. *Gut* 31, 722-4, 1990.
- Beckwith J.B., Perrin E.V.: In situ neuroblastoma: a contribution to the natural history of neural crest tumours. *Am J Pathol* 43, 1089-1104, 1963.
- Bell R., Murday V.A., Patton M.A., Jeffery S.: Two families with blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus syndrome have mutations in the putative forkhead transcription factor FOXL2. *Genet. Test.* 5 (4): 335-8, 2001.
- Beller U., Beckman E.M., Twombly G.H.: Spontaneous regression of advanced endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 17(3), 381-5, 1984.
- Ben Moualli S., Hajri M., Derouiche A., Chebil M., Ayed M.: Le neuroblastome rétro-péritoneal chez l'adulte: à propos d'un cas et revue de la littérature. *Ann Urol* 35, 51.55, 2001.
- Berdon W.E., Ruzal-Shapiro C., Abramson S.J., Garvin J.: The diagnosis of abdominal neuroblastoma: relative roles of ultrasonography, CT, and MRI. *Urol Radiol* 14(4), 252-262, 1992.
- Bernstein ML, et al.: Screening for neuroblastoma in North America: 2-year results from the Quebec Project. *American Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 14(4), 312-319, 1992.
- Berthold F., Hunneman D.H., Käser H., et al.: Neuroblastoma screening: Arguments from retrospective analysis of three German neuroblastoma trials. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 13, 8-13, 1991.
- Berthold F.: Commentary on Castleberry R.P.: Neuroblastoma. *Europ J Cancer* 33(9), 1438, 1997.
- Besso F., Hashizume K., Nakajo T., Kamoshita S.: Mass screening in Japan increased the detection of infants with neuroblastoma without a decrease in cases in older children. *Journal of Pediatrics* 119, 237-241, 1991.
- Blijham G.H., Barlogie B., Richman S., Iatreille J., Welle-Koop L.: Medulloblastoma and neuroblastoma in adults. *Neth J Med* 25, 94-99, 1982.
- Bohn M.C.: Division of small intensely fluorescent cells in neonatal rat superior cervical ganglion is inhibited by glucocorticoids. *Neuroscience* 20(3), 885-894, 1987 1987.

- Bown N.: Neuroblastoma tumour genetics: clinical and biological aspects *J Clin Pathol* 54, 897-910, 2001.
- Breslow N, McCann B.: Statistical examination of prognosis for children with neuroblastoma. *Cancer Res.*, 31, 2098-2113, 1971.
- Brodeur G.M., Seeger R. C., Barrett A., Berthald F. et al.: International criteria for diagnosis, staging and response to treatment in patients with neuroblastoma. *Journal of Clinical Oncology* 6, 1874-1881, 1980.
- Brusa P., Orlandi N.: Simpatoma embrionario benigno plurinodulare sottocutaneo. *Riv Neurol* 12, 291, 1939.
- Burdman J.A., Goldstein M.N.: Long-term tissue culture of neuroblastomas. *J. Nat. Cancer Inst.* 33, 123-133, 1964.
- Cafferata M.A., Chiaramondia M., Monetti F., Ardizzoni A.: Complete spontaneous remission of non-small-cell lung cancer: a case report. *Lung Cancer* 45(2), 263-6, 2004.
- Calabrò M.: Padre Pio a Castel di Iudica. *Diario di emozioni.* Catania, 2002.
- Campbell A., Jack T., Cameron E.: Reticulum cell sarcoma. Two complete "spontaneous" regressions, in response to high dose of ascorbic acid therapy. A report on subsequent progress. *Oncol.* 48(6), 495-7, 1991.
- Carlsen N.L.: How frequent is spontaneous remission of neuroblastomas? Implications for screening. *Br J Cancer.* 61(3):441-6, 1990.
- Casciano I., Banelli B., Croce M., De Ambrosis A., Di Vinci A., Gelvi I., Pagnan G., Brignole C., Allemanni G., Ferrini S., Ponzoni M., Romani M.: Caspase-8 Gene Expression in Neuroblastoma. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 35, 1029-1037, 2004.
- Castleberry R.P.: Neuroblastoma. *Europ J Cancer* 33(9), 1430-1438, 1997a.
- Castleberry R.P.: Biology and tratment of neuroblastoma. *Pediatric Clinics of North America*, 44-4, 1997b.
- Chaudhury A.: Regression of neuroblastoma during pregnancy. *Lancet* 2(7732), 1041-1042, 1971.
- Challis G.B., Stam H.J.: The spontaneous regression of cancer: a review of cases from 1900 to 1987. *Acta Oncologica*, 29/5, 549 , 1990.
- Chauvin F., Mathieu P., Frappaz D., et al: Screening for neuroblastoma in France: Methodological aspects and preliminary observations. *Med Pediatr Oncol* 28, 81-91, 1997.
- Chien R.N., Chen T.J., Liaw Y.F.: Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 87:903-5, 1992.
- Coldman A.J., Fryer C.J.H., Elwood J.M., Sonley M.J.: Neuroblastoma: influence of age at diagnosis, stage, tumor site, ad sex on prognosis. *Cancer* 46, 18961901, 1979.
- Cohen M.D., Weetman R., Provisor A., et al.: Magnetic resonance imaging of neuroblastoma with a 0.15-T magnet. *Am J Roentgenol* 143(6), 1241-1248, 1984.

Cole W.H.: Spontaneous regression of cancer and the importance of finding its cause. *Natl Cancer Inst Monogr* 44, 5,9, 1976a.

Cole W.H.: Relationship of causative factors in spontaneous regression of cancer to immunologic factors possibly effective in cancer. *J Surg Oncol* 391–411, 1976b.

Cole W. H.: Efforts to explain spontaneous regression of cancer., *J. Surg. Oncol.* 17, 201-209, 1981.

Colville H.C., Willis R.A.: Neuroblastoma metastases in bones, with a criticism of Ewing's endothelioma. *Am. J. Pathol.*, 9, 421-429, 1933.

Combs S.E, Kriegelstein K., Unsicker K.: Reduction of endogenous TGF-beta increases proliferation of developing adrenal chromaffin cells in vivo. *J Neurosci Res* 59(3), 379-383, 2000.

Comtois R., Bertrand S., Beaugard H., Leger J., Serri O.: Spontaneous regression of prolactin-producing pituitary adenoma during pregnancy. *Am J Med* 83(5), 1005-1006, 1987.

Connor C.L.: A further consideration of Ewing's sarcoma. *Am J. Cancer*, 22, 41-51, 1934.

Copper M.J., Steinberg S.M., Chatten J., Evans A.E., Israel M.A.: Plasticity of neuroblastoma tumour cells to differentiate along a fetal adrenal ganglionic lineage predicts for improved patient survival. *J Clin Invest* 90(6), 2402-2408, 1992/1992.

Craft A.W, Parker L.: Poor prognosis neuroblastoma: is screening the answer? *Br J Cancer* 65(suppl), 96-101, 1992.

Craft A.W., Parker L.: Screening for neuroblastoma: 20 years and still no answer. *Eur J Cancer* 32,1540-1543, 1996.

Crisponi L., Deiana M., Loi A., Chiappe F., Uda M., Amati P., Bisceglia L., Zelante L., Nagaraja R., Porcu S., Ristaldi M.S., Marzella R., Rocchi M., Nicolino M., Lienhardt-Roussie A., Nivelon A., Verloes A., Schlessinger D., Gasparini P., Bonneau D., Cao A., Pilia G. : The putative forkhead transcription factor FOXL2 is mutated in blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus syndrome. *Nat Genet* 27:159–166, 2001.

Cushing H., Wolbach S.B.: The transformation of malignant paravertebral sympatheticoblastoma into a benign ganglioneuroma. *Am J Pathol* 3, 203-216, 1927.

Dahlin D.C., Coventry M.B., Scanlow P.W.: Ewing's sarcoma; a critical analysis of 165 cases. *J. Bone Joint Surg*, 43-a, 185.192, 1961.

Daneman A., Baunin C., Lobo E., Pracros J.P., Avni F., Toi A., Metreweli C.: Disappearing suprarenal masses in the fetus and neonate *Pediatric Radiology* 27: 675-681, 1997.

D'Angio G.J., Evans A., Koop C.E.: Special pattern of widespread neuroblastoma with a favourable prognosis. *Lancet*, I, 1046-1949, 1971.

De Baere E., Dixon M.J., Small K.W., Jabs E.W., Leroy B.P., Devriendt K., Gillerot Y., Mortier G., Meire F., Van Maldergem L. et al. : Spectrum of FOXL2 gene mutations in blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus (BPES) families demonstrates a genotype – phenotype correlation. *Hum Mol Genet* 10, 1591–1600, 2001.

De Baere E., Beysen D., Oley C., Lorenz B., Cocquet J., De Sutter P., Devriendt K., Dixon M., Fellous M., Fryns J.P., Garza A., Jonsrud C., Koivisto P.A., Krause A., Leroy B.P., Meire F., Plomp A., Van Maldergem L., De Paepe A., Veitia R., Messiaen L.: FOXL2 and BPES: mutational hotspots, phenotypic variability, and revision of the genotype–phenotype correlation. *Am J Hum Genet* 72, 478–487, 2003.

Debre R., Lhermitte J., Uhry P., Parris R., Oemichen M.: Tumeur sympathique embryonnaire chez un enfant. *Ann Anat Patol (Paris)*, 15.1, 1938.

Deshmukh M., Johnson E.M.: Programmed cell death in neurons: focus on the pathway of nerve growth factor deprivation-induced death of sympathetic neurons. *Mol Pharmacol* 51(6), 897-906, 1997.

Doupe A.J., Landis S.C., Patterson P.H.: Environmental influences in the development of neural crest derivatives: glucocorticoids, growth factors, and chromaffin cell plasticity. *J Neurosci* 5(8), 2119-2142, 1985.

Dreyer Z.E., Fernbach D.J.: Neuroblastoma. In: Johnson K.B., Oski F.A. (eds). *Oski's Essential Pediatrics*. 1999, Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, pp. 375-376.

Dubois S.G. Kalika Y., Lukens J.N. et al.: Metastatic sites in stage IV and IVs neuroblastoma correlate with age, tumor biology, and survival. *J Pediatr Hematol Oncol* 21, 181-189, 1999.

Dunn J.S.: A ganglioneuroma of the sphenomaxillary fossa. *Glasgow M.J.*, 84, 98, 1915.

Dyke P.C., Mulkey D.A.: Maturation of ganglioneuroblastoma to ganglioneuroma. *Cancer*, 20, 1343-1349, 1967.

Eden K.: The dumb-bell tumors of the spine. *Brit. J. Surg.* 28, 549-570, 1941.

Eklof O., Sandstedt B., Thonell S., Ahstrom I.: Spontaneous regression of stage IV neuroblastoma. *Acta Paediatr Scand* 72(3), 473-476, 1983.

Enck RE. Spontaneous complete remission in acute promyelocytic leukemia. *N Y State J Med* 85(11): 662, 1985.

Ernfors P., Ibanez C.F., Ebendal T., et al: Molecular cloning and neurotrophic activities of a protein with structural similarities to nerve growth factor: Developmental and topographical expression in the brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:5454, 1990.

Evans A.E., Gerson J., Schnauffer L.: Spontaneous regression of neuroblastoma. *Cancer* 20, 1343-1349, 1967.

Evans A.E., D'Angio G.J., Koop C.E.: Diagnosis and treatment of neuroblastoma. *Pediatr Clin North Am* 23, 161, 1976a.

Evans A.E., Gerson J., Schnauffer L.: Spontaneous regression of neuroblastoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 44, 49-54, 1976b.

Evans A.E., Chatten J., D'Angio G.J., Gerson J.M., Robinson J., Schnauffer L.: A review of 17 IV-S neuroblastoma patients at the Children Hospital of Philadelphia. *Cancer*, 45, 833-839, 1980.

Evans A.E., D'Angio G.J., Propert K., Anderson J., Hann H.L.: Prognostic factors in Neuroblastoma. *Cancer*, 59, 1853-1859, 1987.

- Everson T.C., Cole W.H. (Eds.): Spontaneous Regression of Cancer. W.B. Saunders, Philadelphia, 1966.
- Ewing J.: A review and classification of bone sarcomas. *Arch. Surg.*, 4, 485-533, 1922.
- Farber S.: Neuroblastoma. *Am. J. Dis. Child.*, 60, 749-751, 1940.
- Fiori E., Leone G., Gazzanelli S., et al.: Renal cell carcinoma in adolescents. A case report and review of the literature. *Panminerva Med* 38 (2), 121-8, 1996.
- Forman M.S., Trojanowski J.Q., Lee V.M.: Neurodegenerative diseases: a decade of discoveries paves the way for therapeutic breakthroughs. *Nature Medicine* **10**, 1055–1063, 2004.
- Fox F., Davidson J., Thomas L.B.: Maturation of sympathicoblastoma into ganglioneuroma. *Cancer* 12, 108-116, 1959.
- Freund P.: Ein Ganglioneurom des rechten Halssympathikus. *Frankfurt. Ztschr. f. Path.*, 13, 266, 1913.
- Gaffey M.J., Joyce J.P., Carlson G.S., Esteban J.M.: Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. *Cancer* **65**:2779–83, 1990.
- Geschickter C., Copeland M.M.: Tumors of bone (including the jaws and joints). *The American Journal of Cancer*, New York, Rev. Ed., 381-440, 1936.
- Goldstein M.N., Pinkel D.: Longterm tissue culture of neuroblastomas. *J. Nat. Cancer Inst.* 20, 675-680, 1958.
- Grier H.E.: Osteosarcoma. In: Rudolph A.M., Rudolph C.D. (Eds). *Rudolph's Pediatrics*, 21st edition. McGraw-Hil, New York, 2002.
- Griffin M.E., Bolande R.P.: Familial neuroblastoma with regression and maturation to ganglioneurofibroma. *Pediatrics* 43, 377, 1969.
- Guarino M.: *Beato impostore. Contro storia di Padre Pio*. Kaos edizioni, Milano, 1999.
- Gurney J.G., Severson R.K., Davis S., Robison L.L.: Incidence of cancer in children in the United States. *Cancer* 75, 2186, 1995.
- Haas D., Ablin A.R., Miller C., Zoger S., Matthay C.: Complete patologic maturation and regression of Stage IVs neuroblastoma without treatment. *Cancer* 62, 815-825, 1988.
- Haase G.M.: Staging system for neuroblastoma: a look on the old and the new. *Pediatr Surg Int* 6 14-18, 1991.
- Haber S.L., Bennington J.L.: Maturation of congenital extra-adrenal neuroblastoma. *Arch. Path.* 76, 121-125, 1963.
- Hansen P.B.: sympathicoblastoma of the adrenal medulla with osseous metastases. *Acta Radiol* 40, 500-510, 1953.
- Hasegawa R., Tatematsu M., Imaida K., et al.: Neuroblastoma in situ. *Acta Pathol Jpn* 32(3), 537-546, 1982.

- Hasegawa T., Hirose T., M.D., Ayala A.G., Ito S., Tomaru U., Matsuno Y., Shimoda T., Hirohashi S.: Adult Neuroblastoma of the Retroperitoneum and Abdomen Clinicopathologic Distinction From Primitive Neuroectodermal Tumor. *Am J Surg Pathol* 25, 918-924, 2001.
- Hellström P.A., Malinen L., Malinen H.: Spontaneous remission of bladder neoplasm. *Eur J Surg Oncol*, 18(5), 521-3, 1992.
- Hempstead B.L., Martin-Zanca D., Kaplan D.R., et al: High-affinity NGF binding requires coexpression of the trk proto-oncogene and the low-affinity NGF receptor. *Nature* 350:678, 1991.
- Herbergs A.: Spontaneous remission of cancer. A thyroid hormone dependent phenomenon? *Anticancer Res*, 19(6A), 4839-44, 1999.
- Hicks MJ, Mackay B. Comparison of ultrastructural features among neuroblastic tumors: maturation from neuroblastoma to ganglioneuroma. *Ultrastruct Pathol* 19(4): 311-322, 1995.
- Hirai M., Yoshida S., Kashiwagi H., Kawamura T., Ishikawa T., Kaneko M., Nakagawara A., Miwa M., Uchida K.: Potential prognostic indicators for the progressive and non-progressive neuroblastomas. *Cancer Detection and Prevention* 1998; 22 (Supplement 1).
- Hiyama E., Hiyama K., Yokoyama T., et al.: Correlating telomerase activity levels with human neuroblastoma outcomes. *Nat Med* 1 (3): 249-55, 1995.
- Hiyama E., Reynolds C.P.: Telomerase as a biological and prognostic marker in neuroblastoma. In: Brodeur G.M., Sawada T., Tsuchida Y.: *Neuroblastoma*. New York, NY: Elsevier Science, pp 159-174, 2000.
- Hohn A, Leibrock J, Bailey K, Barde Y-A: Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor/brain-derived neurotrophic factor family. *Nature* 344:339, 1990.
- Holgerson L.O., Subramanian S., Kirpekar M. et al : Spontaneous resolution of antenatally diagnosed adrenal masses. *Journal of Pediatric Surgery* 31: 153-155, 1996.
- Holmes A.S., Klimberg I.W., Stonesifer K.J., Kramer B.S., Wajsman Z.: Spontaneous regression of testicular seminoma: Case report. *J Urol* 135(4), 795-796, 1986.
- Huddart S.N., Muir K.R., Parkes S., et al: Neuroblastoma: A 32-year population-based study. Implications for screening. *Med Pediatr Oncol* 21, 96-102, 1993.
- Huston N.: Spontaneous remission of pheochromocytoma. *N Z Med J* 101(845): 248, 1988.
- Hutter J.J., Doner C., Ghory M.H., et al: Conservative management of unresectable neuroblastoma in infants less than six months of age. *Med Pediatr Oncol* 23:205, 1994.
- Ijiri R., Tanaka Y., Kato K., Misugi K., Nishihira H., Toyoda Y., Kigasawa H., Nishi T., Takeuchi M., Aida N., Momoi T.: Clinicopathologic Study of Mass-Screened Neuroblastoma With Special Emphasis on Untreated Observed Cases. A Possible Histologic Clue to Tumor Regression. *Am J Surg Pathol* 24:807-815, 2000.
- Ikeda H., Okudaira Y.: Spontaneous regression of pituitary mass in temporal association with pregnancy. *Neuroradiology* 29(5), 488-492, 1987.

- Ikeda Y, Lister J, Bouton JM, Buyukpamukcu M: Congenital neuroblastoma, neuroblastoma in situ, and the normal fetal development of the adrenal. *J Pediatr Surg* 16:636, 1981.
- Ikeda M., Okada S., Ueno H., Okusaka T., Kuriyama H.: Spontaneous Regression of Hepatocellular Carcinoma with Multiple Lung Metastases: a Case Report. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 31, 454-458, 2001.
- Ikeda Y., Lister J., Bouton J.M., Buyukpamucku M.: Congenital neuroblastoma, neuroblastoma in situ, and the normal fetal development of the adrenal. *J Pediatr Surg* 16(4 suppl 1), 636-644, 1981.
- Iwanaka T., Yamamoto K., Ogawa Y., Arai M., Kishimoto H, Hanada R., Imaizumi S.: Maturation of mass-screened localized adrenal neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 36, 1633-1636, 2001.
- Iwata M., Koshinaga T., Okabe I., Kurosu Y., Esumi M.: Biological characteristics of neuroblastoma with spontaneous tumor reduction: a case report. *J Pediatr Surg* 30, 722-723, 1995.
- Jennings R.W., LaQuaglia M.P, Leong K., Hendren W.H., Adzick N.S.: Fetal neuroblastoma: prenatal diagnosis and natural history. *J Pediatr Surg* 28(9), 1168-1174, 1993, 1993.
- Joshi V., Cantor A., Altshuler G., et al: Age-linked prognostic categorization base on a new histologic grading of neuroblastoma. *Cancer* 69, 2197, 1992.
- Kappauf H., Gallmeier W. M., Wünsch P. H., Mittelmeier H.O., Birkmann J., Büschel G., Kaiser G., Kraus J.: Complete spontaneous remission in a patient with metastatic non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology* 8 (10), 1031-1039, 1997.
- Kato K., Kato Y., Ijiri R., Misugi K., Nanba I., Nagai J., Nagahara N., Kigasawa H., Toyoda Y., Nishi T., Tanaka Y.: Ewing's sarcoma family of tumor arising in the adrenal gland—Possible diagnostic pitfall in pediatric pathology: Histologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular study. *Hum Pathol* 32, 1012-1016, 2001.
- Kaye J.A., Warhol M.J., Kretschmar C., Landsberg L., Frei E.: Neuroblastoma in adults. Three case reports and a review of the literature. *Cancer* 58(5), 1149-1157, 1986.
- Kent, J., Coates, T., Pelletier, K., O'Reagan, B.: Unexpected recoveries: spontaneous remission and immune functioning. *Advances*, 6, 66-73, 1989.
- Kerbl R., Urban C.E., Ladenstein R., et al: Neuroblastoma screening in infants postponed after the sixth month of age: A trial to reduce "overdiagnosis" and to detect cases with "unfavorable" biologic features. *Med Pediatr Oncol* 29, 1-10, 1997.
- Kilton L.J., Ashenbrenner C., Burns C.P.: Ganglioneuroblastoma in adults. *Cancer* 37, 974, 1976.
- Kissane J.M., Ackerman L.V.: Maturation of tumors of the sympathetic nervous system. *J. Facul Radiol* 7, 109-114, 1955-1956.
- Kitanaka C., Kato K., Ijiri R., et al. Increased Ras expression and caspase-independent neuroblastoma cell death: possible mechanism of spontaneous neuroblastoma regression. *J Natl Cancer Inst* 94 (5), 358-68, 2002.
- Koop C.E., Kiesewetter W.B., Horn R.C.: Neuroblastoma in childhood; An evaluation of surgical management. *Pediatrics*, 16/5, 652-657, 1955.

- Kushner B.H., Cheung N.K.V., La Quaglia M.P., et al: Survival from locally invasive or widespread neuroblastoma without cytotoxic therapy. *J Clin Oncol* 14:373-381, 1996.
- Lacquanti S., Pierconti F., Servello C., Pisanti F., Destito A.: Spontaneous partial fibrotic regression of a primary renal carcinoma: a case report. *Arch Ital Urol Androl*, 71(1), 35-6, 1999.
- Larmande A.M., Delplace M.P., Moraine C., Devlamynck S.: Existence d'une stérilité féminine au cours du syndrome familial ptosis-blépharophimosis-épicanthus. *Bull Mem Soc Fr Ophtalmol.*, 90:257-260, 1978.
- Lewis E.F.: Spontaneous regression of breast cancer. *Natl Cancer Inst Monogr*, 44, 23-6, 1976.
- Loffler K.A., Zarkower D., Koopman P.: Etiology of ovarian failure in blepharophimosis-ptosis-epicanthus-inversus syndrome (BPES): FOXL2 is a conserved, early-acting gene in vertebrate ovarian development. *Endocrinology*, 144, 3237-3243, 2003.
- Look A.T., Hayes F.A., Shuster J.J., et al: Clinical relevance of tumor cell ploidy and N-myc gene amplification in childhood neuroblastoma. A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 9, 581, 1991.
- Luosto R., Koikkalainen K., Sipponen P.: Spontaneous regression of a bronchial carcinoid tumor following pregnancy. *Ann Chir Gynaecol Fenn* 63(4), 342-345, 1974.
- Mangel J., Barth D., MacEachren J., Berinstein N.L., Imrie K.R.: Spontaneous Regression of Hodgkin's Disease: Two Case Reports and a Review of the Literature. *Hematology* 8 (3), 191-196, 2003.
- Mangiapan T.: Les guerisons de Lourdes. Etude historique et critique depuis l'origine à nos jours. Édition Oeuvre de la Grote, Lourdes, 1994. Trad. it.: Le guarigioni di Lourdes. Studio storico e critico dalle origini ai nostri giorni. Edizioni San Paolo, Cinisello Balsamo, 1997.
- Markowska J., Markowska A.: Spontaneous tumour regression. *Ginekol Pol* 69(1): 39-44, 1998.
- Martius K.: Maligner Sympathoblastentumor des Halssympathikus, teilweise ausdifferenziert zu gutartigen Ganglioneurom. Frankfurt. *Ztschr. f. Path.*, 12, 442, 1913.
- Mason G.H., Hart-Nercer J., Miller E.J.: Adrenalin-secreting neuroblastoma in an infant. *Lancet* 1, 2, 322, 1957.
- Matsumura M, Tsunoda A., Nishi T., Nishimira H., Sasaki Y.: Spontaneous regression of neuroblastoma detected by mass screening. *Lancet* 338, 447-448, 1991.
- Matthay K.K.: Neuroblastoma: a clinical challenge and a biologic puzzle. *Cancer J Clin* 45, 179-192, 1995.
- Matthay K.K.: Neuroblastoma: Biology and therapy. *Oncology* 11, 1857-1866, 1997.
- McConville C.M., Forsyth J.: Neuroblastoma – a developmental perspective. *Cancer Letters* 197, 3-9, 2003.
- McFarland J., Sappington S.W.: A ganglioneuroma in the neck of a child. *Am. J. Pathol.*, 11, 429-448, 1935.

- McLaughlin J.E., Urich H.: Maturing neuroblastoma and ganglioneuroblastoma: a study of four cases with long survival. *J Pathol* 121, 19, 1977.
- Miyauchi J., Kiyotani C., Shioda Y., Kumagai M., Honna T., Matsuoka K., Masaki H., Aiba M., Hata J., Tsunematsu Y.: Unusual chromaffin cell differentiation of a neuroblastoma after chemotherapy and radiotherapy: report of an autopsy case with immunohistochemical evaluations. *Am J Surg Pathol.*, 28(4):548-53, 204.
- Mochizuki T, Takehara Y, Nishimura T, Takahashi M, Kaneko M. Regression of hepatocellular carcinoma. *Am J Roentgenol* **156**:868–9, 1991.
- Moraine, C., Titeca, C., Delplace M.-P., Grenier, B., Lenoel, Y., Ribadeau-Dumas, J.L.: Blepharophimosis familial et stérilité féminine: pleiotropisme ou genes lies? *J. Genet. Hum.* 24 (suppl.): 125-132, 1976.
- Mueh J.R., Greco C.M., Green M.R.: Spontaneous remission of metastatic testicular carcinoma in a patient with bilateral sequential testicular tumour. *Cancer* 45(11), 2908-2912, 1980.
- Murakawa M., Shibuya T., Teshima T., Kudo J., Okamura T., Harada M., Nagafuchi S., Niho Y., Mukae T.: Spontaneous remission from acute exacerbation of chronic adult T-cell leukemia. *Blut*, 61(6), 346-9, 1990.
- Nallathambi J., Moumné L., De Baere E., Beysen D., Usha K., Sundaresan P., Veitia R.A.: A novel polyalanine expansion in FOXL2: the first evidence for a recessive form of the blepharophimosis syndrome (BPES) associated with ovarian dysfunction. *Human Genetics*, 121, 2007.
- Niakan B.: A mechanism of the spontaneous remission and regression of cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 13(3), 209-210, 1998.
- Nishihira H., Toyoda Y., Tanaka Y., et al: Natural course of neuroblastoma detected by mass screening: A 5-year prospective study at a single institution. *J Clin Oncol* 18, 3012-3017, 2000.
- Ogata T., Hasegawa T., Tamai S., Sato S., Hasegawa Y., Matsuo N.: Hypergonadotropic Hypogonadism in a 3-Year-Old Girl with Blepharophimosis, Ptosis, and Epicanthus inversus Syndrome. *Hormone research*, 50, 190-192, 1998.
- Ogawa D., Uemura N., Sasaki N., Mukai T., Yamaguchi S., Okamoto S., Yamamoto S., Mashiba H., Taniyama K.: Spontaneous regression of malignant lymphoma of the stomach. *J Med.* 29(5-6): 381-93, 1998.
- Olshan A.F., Bunin G.G.: Epidemiology of neuroblastoma. In Brodeur G.M., Sawada T., Tsuchida Y., Voute P.A. (Eds.): *Neuroblastoma*. Amsterdam, The Netherlands. Elsevier, 2000, pagg. 33-39.
- O'Reagan B., Hirshberg C.: Spontaneous remission bibliography. Institute of Noetic Sciences. 1993
- Osler W.: The medical aspects of carcinoma of the breast, with a note on the spontaneous disappearance of secondary growth. *Amer Med*, 13, 17:63, 1901.
- Parker L., Craft A.W., Dale G., et al.: Screening for neuroblastoma in the north of England. *British Medical Journal* 305(6864), 1260-1263, 1992.
- Phillips R.: Neuroblastoma. *Ann. Roy. Col. Surg. Eng.* 12, 29-47, 1953.
- Pochedly C.: Neuroblastoma. Acton, Mass., Publishing Sciences Group, 1976.

- Powell J.E., Esteve J., Mann J.R., Parker L., Frappaz D., Michaelis J., Kerbl R., Mutz I.D., Stiller C.A.: Neuroblastoma in Europa: differences in the pattern of disease in UK. *Lancet*, 352, 682-687, 1998.
- Pritchard J., Hickman J.A.: Why does stage 4s neuroblastoma regress spontaneously? *Lancet* 344(8926), 869-70, 1994.
- Quirin A.: Beitrag zur kenntnis der embryonalen sympathome. *Zentralbl Allg Pathol* 32, 184, 1921.
- Raile K., Stobbe H., Tröbs R.B., Kiess W.W., Pfäffle R.: A new heterozygous mutation of the FOXL2 gene is associated with a large ovarian cyst and ovarian dysfunction in an adolescent girl with blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus syndrome. *European Journal of Endocrinology*, Vol 153, Issue 3, 353-358, 2005.
- Rangecroft L., Lauder I., Wagget J.: Spontaneous maturation of stage IV-s neuroblastoma. *Arch Dis Child* 52, 815-817, 1978.
- Reynolds C.P., Matthay K.K., Villablanca J.G., Maurer B.J.: Retinoid therapy of high-risk neuroblastoma. *Cancer Letters* 197, 185-192, 2003.
- Rosendal T.: Two cases of sympathicoblastoma of the suprarenal gland with metastasis to the cranium and the tubular bones. *Acta radiol* 23, 462-472, 1942.
- Ruffo F.: Padre Pio da Pietrelcina. Brancato editore, 2000.
- Sato Y, Fujiwara K, Nakagawa S, Kanishima S, Hayashi S, Oka H. A case of spontaneous regression of hepatocellular carcinoma with bone metastasis. *Cancer* 56:667-71, 1985.
- Sawada T.: Past and future of neuroblastoma screening in Japan. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 14, 320-326, 1992.
- Schilling F., Claudia S., Berthold F., et al.: Neuroblastoma screening at one year of age. *The New England Journal of Medicine*. 346, 1047-1053, 2002.
- Serpick A.A.: Spontaneous regression of colon carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 44, 21, 1976.
- Shimada H., Chatten J., Newton W.A. Jr et al.: Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: Definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas. *J Natl Cancer Inst* 73(2), 405-416, 1984.
- Shimada H., Ambros M., Dehner L.P. et al.: Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: Recommendation by the International Neuroblastoma Pathology Committee. *Cancer*, 86, 348-363, 1999.
- Siegel S.E., Laug W.E.: Initial urinary catecholamine metabolites and prognosis in neuroblastoma. *Pediatrics*, 62, 77-87, 1978.
- Sofka C.M., Semelka R.C., Kelekis N.L., Worawattanakul S., Chung C.J., Gold S., Fordham L.A.: Magnetic resonance imaging of neuroblastoma using current techniques. *Magn Reson Imaging* 17(2), 193-198, 1999.
- Stark D.D., Moss A.A., Brasch R.C., deLorimier A.A., Albin A.R., London D.A., Gooding C.A.: Neuroblastoma: diagnostic imaging and staging. *Radiology* 148(1), 101-105, 1983.

- Stewart F.W.: Experiences in spontaneous regression of neuroplastic disease in man. *Texas Rep. Biol. Med.* 10, 239-253, 1952.
- Stokes S.H., Thomas P.R.M., Perez C.A., Vietti T.J.: Stage IV-s neuroblastoma. *Cancer* 53, 2083-2086, 1984.
- Stupack D.G., Teitz T., Potter M. D., Mikolon D., Houghton P.J., Kidd V.J., Lahti J.M., Cheresch D.A.: Potentiation of neuroblastoma metastasis by loss of caspase-8. *Nature*, 439, 95-99, 2006.
- Suzuki M, Okazaki N, Yoshino M, Yoshida T. Spontaneous regression of a hepatocellular carcinoma. A case report. *Hepatogastroenterology* 36:160-3, 1989.
- Takemura, Osugi, Tokuhara, Kinoshita, Higashino: Case of spontaneous regression of metastatic lesions of leiomyosarcoma of the esophagus. *Diseases of the Esophagus* 12(4), 317, 1999.
- Thiele C.J., Reynolds C.P., Israel M.J.: Decreased expression of N-myc precedes retinoic acid-induced morphological differentiation of human neuroblastoma. *Nature* 313, 404-406, 1985.
- Thownes P.L., Muechler E.K.: Blefarophimosis, ptosis, epicanthus inversus, and primary amenorrhea. A dominant trait. *Archives of ophthalmology*, 97, 1664-1666, 1979.
- Tocci G, Conte A, Guarascio P, Visco G. Spontaneous remission of hepatocellular carcinoma after massive gastrointestinal haemorrhage. *Br Med J*, 300:641-2, 1990.
- Tonini G.P., Mazzocco K., di Vinci A., Geido E., de Bernardi B., Giaretti W.: Evidence of apoptosis in neuroblastoma at onset and relapse. *J Neurol Oncol* 31, 209-215, 1997.
- Toomes, C., Dixon, M.J.: Refinement of a translocation breakpoint associated with blepharophimosis, ptosis epicanthus inversus syndrome to a 280 kb interval at chromosome 3q23. *Genomics*, 53, 308-314, 1998.
- Torres Gómez de Cádiz Silva A., Fernández Nodarse R., Taylor Porter V., Corona Rodríguez P., Longchong Ramos M.: Biopsia de médula ósea. Patrones morfológicos de las hemopatías y tumores sólidos en pediatría. *Rev Cubana de Pediatría*, Vol. 68, n. 3, 1996.
- Trebo M.M., Thorner P.S., Bowman W.P., Weitzman S.: Long-term survival of a stage 4 neuroblastoma patient despite persistent bone marrow disease following autologous bone marrow transplantation. *Medical and Pediatric Oncology*, 33, 585 – 587, 1999.
- Treuner J., Schilling F.H.: Neuroblastoma mass screening: the arguments for and against. *Europ J Cancer*, 31A(4), 565-568, 1995.
- Triche T.J., Ross W.G.: Glycogen-containing neuroblastoma with clinical and histological features of Ewing's sarcoma. *Cancer* 41, 1425-1432, 1978.
- Triche T.J., Askin F.B.: Neuroblastoma and the differential diagnosis of small- round blue-cell tumors. *Hum Pathol* 14, 569-595, 1983.
- Tuchman M., Lemieux B., Auray-Blais C., et al: Screening for neuroblastoma at 3 weeks of age: Methods and preliminary results from the Quebec neuroblastoma screening project. *Pediatrics* 86, 765-773, 1990.
- Tucker G.R.: Adrenocorticotrophic hormone in the aetiology and regression of neuroblastoma. *Medical Hypotheses* 59(2), 117-128, 2002.

- Turkel S.B., Itabashi H.H.: The natural history of neuroblastic cells in the fetal adrenal gland. *Am J Pathol* 76(2), 225-244, 1974.
- Uchino J., Hata Y., Kasai Y.: Stage IVs neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 13, 167-172, 1978.
- Uhlmann E.M., von Essen C.: Neuroblastoma-Neuroblastoma sympatheticum. *Pediatrics* 15, 402-411, 1955 1955.
- Uda M., Ottolenghi C., Crisponi L., Garcia J.E., Deiana M., Kimber W., Forabosco A, Cao A., Schlessinger D., Pilia G.: Foxl2 disruption causes mouse ovarian failure by pervasive blockage of follicle development. *Human Molecular Genetics*, 13, 1171-1181, 2004.
- van Halteren HK, et al.: Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 1997.
- Vignes: Epicanthus hereditaire. *Rev. Gen. Opthal.* 8: 438, 1889.
- Visfeldt J.: Transformation of sympathycoblastoma into ganglioneuroma. *Acta Path Microbiol Scand* 58, 414-428, 1963.
- Wahl H.R., Craig P.E.: Multiple tumors of the sympathetic nervous system; report of case showing a distinct ganglioneuroma, neuroblastoma and cystic calcifying ganglioneuroblastoma. *Am. J. Pathol.*, 14, 797-808, 1938.
- Watkins W.J., Harris S.E., Craven M.J., Vincent A.L., Winship I.M., Gersak K., Shelling A.N.: An investigation into FOXE1 polyalanine tract length in premature ovarian failure. *Molecular Human Reproduction*, (3):145-149, 2006.
- White P.S., Thompson P.M., Seigfried B.A. et al.: Detailed molecular analysis of 1p36 in neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 36, 37-41, 2001.
- Wiernik P.H.: Spontaneous regression of hematologic cancers. *Natl Cancer Inst Monogr*, 44, 35-8, 1976.
- Willis R.A.: Metastatic neuroblastoma in bone presenting the Ewing syndrome, with a discussion of Ewing's sarcoma". *Am. J. Pathol.*, 16, 317-331, 1940.
- Winowska M.: *Il vero volto di Padre Pio*. San Paolo, Cinisello Balsamo (MI), 1988.
- Wittenborg M.H.: Roentgen therapy in neuroblastoma. A review of seventy-three cases. *Radiology*, 54, 679-688, 1950.
- Woods W.G., Tuchman M., Robison L.L. et al.: A population-based study of the usefulness of screening for neuroblastoma. *Lancet* 348, 1682-1687, 1996.
- Woods W., Gao R., Shuster J., et al.: Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *The New England Journal of Medicine*. 346, 1041-1046, 2002.
- Wyatt G.M.: Abstract of discussion of Wyatt G.M. and Farber S.: Neuroblastoma sympatheticum. *Am. J. Roentgen*. 46, 485-496, 1941.
- Yamamoto K., Hanada R., Kikuchi A. et al.: Spontaneous regression of localized neuroblastoma detected by mass screening. *J Clin Oncol* 16, 1265-1269, 1998.

Yamamoto K, Ohta S, Ito E, et al. Marginal decrease in mortality and marked increase in incidence as a result of neuroblastoma screening at 6 months of age: cohort study in seven prefectures in Japan. *J Clin Oncol* 20 (5), 1209-14, 2002.

Yoneda A., Oue T., Imura K. Et al.: Observation of untreated patients with neuroblastoma detected by mass screening: A “wait and see” pilot study. *Med Pediatr Oncol* 36, 160-162, 2001.

Yunis E.J., Walpusk J.A., Agostini R.M. et al.: Glycogen in neuroblastomas. *Am J Surg Patol* 3, 313, 1979.

Zlotogora J., Sagi M., Cohen T.: The blepharophimosis, ptosis, and epicanthus inversus syndrome: delineation of two types. *Am J Hum Genet.*, 35(5): 1020–1027, 1983.



«L'Illuminismo è la sortita dell'uomo da un colpevole stato di minorità. Minorità è l'incapacità di servirsi del proprio intelletto senza la guida di un altro. Questa minorità è colpevole se la sua causa non è un difetto di intelligenza, ma di decisione e di coraggio di servirsi della propria intelligenza senza la guida di un altro.

'Sapere aude!'.

Abbi il coraggio di servirti della tua intelligenza! Questo è dunque il motto dell'Illuminismo. Ma per questo Illuminismo non si richiede altro che la libertà e precisamente la più innocua tra tutto ciò che può chiamarsi libertà, ossia di fare pubblicamente uso della propria ragione sotto ogni aspetto. L'uso pubblico della ragione dev'essere sempre libero ed è il solo che può attuare l'Illuminismo tra gli uomini».

Immanuel Kant, *Was ist die Aufklärung?*, 1784

Finito di stampare nel mese di febbraio 2008  
presso la "Tipografia E. Leone s.r.l."  
Via Firenze, 12 - Catania - Tel. 095 387020  
[www.tipografialeone.it](http://www.tipografialeone.it)

Due eventi fisici, sul momento apparentemente senza spiegazione, sono interpretati come miracolo dalla 'vox populi', e la natura 'prodigiosa' di uno di essi sembra addirittura confermata da una indagine scientifica. Due guarigioni al momento inspiegabili sono ufficialmente riconosciute come miracolo dalla Chiesa, e dichiarate incontestabili.

Smontare i primi è abbastanza agevole; comprendere le complesse ragioni biologiche delle seconde è più complesso, ma non impossibile. Così la scienza, data per sconfitta dagli apologeti del soprannaturale, si prende le sue puntuali rivincite.

Questo saggio mette in evidenza, sulla base di un inedito studio su quattro casi, aspetti diversi della miracolistica: la superficialità delle testimonianze, le illusorie prove fisiche, l'insufficienza critica dei soggetti coinvolti, la non evidenza medica.

Francesco D'Alpa (1952), neurofisiologo clinico, si occupa di pseudoscienze e di critica razionale al cattolicesimo.

Collabora con l'UAAR («Unione degli Atei e degli Agnostici Razionalisti»). È redattore della rivista «L'Ateo» e responsabile dell'«Osservatorio UAAR sui fenomeni religiosi».

Ha pubblicato saggi sulle apparizioni mariane di Fatima, sull'entievolutionismo, e sull'idea cristiana di anima.

ISBN 978-88-95357-04-1

EURO 10,00

