

Spiegare scientificamente il “miracolo”. La storia di Cirana.

«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)

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 poter 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 alcun 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 (o di Stein-Leventhal), una poco frequente condizione clinica che comporta l'assenza di ovulazioni, ovvero un'amenorrea secondaria.

Di fronte alla prospettiva di non poter 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 e il Novecento.

Il 18 febbraio 1983 le viene praticata un'isterosalpingografia che evidenzia un'ostruzione tubarica bilaterale prevalente sul lato destro (che di per se comporta un alto grado di sterilità), associata a ipotrofia e retroversione uterina che avrebbero ostacolato, a giudizio dei medici che l'avevano in osservazione, un'eventuale gravidanza.

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

«un alto grado d'infertilità, considerato che la lateralizzazione del corpo uterino e l'ostruzione tubarica sono due situazioni molto gravi, che impediscono la gravidanza» (*Summarium super miro*, p. 54).

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, un'ecografia pelvica viene così refertata:

«L'ovario sinistro di caratteristiche ecografiche normali, misura 3 cm x 1,7 cm. L'ovario 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)

Un'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'ovario 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.

A questo punto, il caso di Cirana viene proposto per la beatificazione di mons. Guizar Valencia. La causa viene discussa e approvata fra il 1994 e 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 Hospkins 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 un'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 e un'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 a 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, epicantero 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» (*Iudicium Medico legale*, p. 1).

Per quest'ultimo la gravidanza non è impossibile a causa della situazione ginecologica, 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 all'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» (*Iudicium Medico legale*, pp. 2-3).

Nessuno dei due ultimi periti ritiene comunque che l'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 infeconda 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 l'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 e il presunto miracolo. E 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 telecanto) e 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 blefaromofinosi, 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 a 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, e 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 Crisponi *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").

La FOXL2 induce lo sviluppo dell'abbozzo oculare e dell'ovaio (sin da prima della follicologenesi) e 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 un'espansione della sequenza polialaninica (oltre 10-14 residui: "proteina estesa") che determina le medesime anomalie

oculari, associate a irregolarità mestruali e ad anomalie ovariche di minore o modesta gravità (che all'indagine ecografica variano da un'apparente normalità a una più o meno accentuata atrofia) e che non comportano sterilità.

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 un'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 1 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 un'*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.

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 1), in cui sono presenti entrambe le forme di BPES. Infatti, una donna affetta da BPES tipo 1 (dunque sterile) ha la madre e il nonno materni affetti da BPES tipo II; ma dopo un'ovodonazione, la donna è capace di portare a termine la gravidanza. Così, secondo questi autori, l'espansione del tratto polialaninico porta certamente a 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).

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 un'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.

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. Questo importante studio 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 dell'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 Tipo 1, mentre è di grado ridotto (e in misura variabile anche fra soggetti con la stessa alterazione: "allele ipomorfo") 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 a 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:

| | 7/12/1991 | 18/9/1992 | Valori normali |
|--|-----------|-------------|----------------|
| FSH plasmatico (mU/ml) | 16 | 25,5 | 3-17 |
| LH plasmatico (mU/ml) | 25 | 24,8 | 3-25 |
| Estradiolo plasmatico (pg/ml) | 100 | 117,0 | 30-500 |
| Progesterone plasmatico (ng/ml) | 1 | 0,81 | 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 a 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 dall'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 obiettivo della BPES, non vi era affatto un pieno accordo sull'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 un'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 a un giudizio dubitativo sulla fertilità.

Attualmente è assodata l'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 a 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» (*Summarium 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, e 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 medicamenti per i parassiti [...] e mi mandò a eseguire il test di gravidanza, che risultò positivo» (*Summarium 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» (*Summarium 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. E 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 a oggi alcuna 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 a ora a poter avere occasionalmente un figlio.

La sua sterilità dipendeva parzialmente dalla sindrome dell'ovaio policistico, ma in buona parte anche dall'ostruzione tubarica; ed è noto che talora, in questi casi, si verificano delle gravidanze proprio dopo l'isterosalpingografia. Dopo d'allora la condizione ovarica e il ripresentarsi dell'ostruzione tubarica, cui si aggiunse un'iperplasia endometriale probabilmente residuata alla gravidanza, resero di nuovo sterile la paziente, che tuttavia mantenne un assetto ormonale pressoché 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 a indagare in profondità gli aspetti meno noti della biologia.