

ANNALS OF MEDICINE UN ERRORE NEL CODICE

Cosa può raccontarci sul comportamento umano un raro disordine?

Un giorno di Settembre, 1962, una donna che qui chiameremo Debora Morlen apparve al pronto soccorso pediatrico del John Hopkins Hospital di Baltimora, portando il suo bambino di quattro anni e mezzo Matthew. Era spastico. Non poteva camminare né reggersi seduto; da piccolo aveva avuto la diagnosi di paralisi cerebrale e ritardo nello sviluppo. Il pronto soccorso era nella Casa per bambini invalidi Harriet Lane, un vecchio edificio di mattoni nel centro del complesso del John Hopkins, dove la pediatra di nome Nancy Esterly vide Matthew. Aveva le urine di colore strano, disse la Sig.ra Moplen alla Esterly. "E c'è sabbia nel pannolino". La Esterly tolse il pannolino al bimbo. Era colorato di un intenso brillante arancione, con una sfumatura rosa. Toccò il panno e sentì sabbia. Non aveva idea di cosa fosse, tranne che il rosa assomigliava a sangue. Apprese dalla Sig.ra Moplen che Matthew aveva un fratello più grande, Harold, anche lui spastico e ritardato. Harold viveva al Rosewood State Hospital. Un istituto per bambini disabili, fuori Baltimora, mentre Matthew viveva a casa.

Poiché entrambi i fratelli sembravano essere nelle stesse condizioni, la Esterly pensò fosse probabile che si trattasse di un difetto genetico, ma, in quel caso, era uno che non aveva mai visto, né di cui avesse sentito. La Esterly notò anche che, benché fosse un giorno caldo, Matthew indossava delle manopole. Ricoverò il bambino nell'ospedale.

La Esterly prese un campione delle urine di M. e sia lei che un medico interno lo esaminò al microscopio.

Videro che era pieno di cristalli. Erano belli – erano trasparenti come il vetro e sembravano mazzi di aghi o esplosioni di fuochi artificiali. Erano aguzzi ed era chiaro che avevano graffiato il tratto urinario del bambino causando sanguinamento. La Esterly e l'interno si immerse nelle foto di cristalli di un testo medico. L'interno si chiese se non si potesse trattare di acido urico, un prodotto di scarto secreto dai reni, tuttavia la cistina, un aminoacido che può formare calcoli renali, sembrava la candidata più probabile. La Esterly aveva bisogno di una conferma e così portò il campione su all'ultimo piano, dove W.N., un pediatra e ricercatore, aveva un laboratorio. "Bill Nyhan era il guru del metabolismo" mi ha raccontato la Esterly.

Nyhan, allora poco più che trentenne, aveva studiato come le cellule cancerose metabolizzassero gli amminoacidi, nel tentativo di trovare cure per guarire il cancro nei bambini.

"E' stato uno dei miei progetti impossibili", mi ha detto recentemente. Nyhan è ora professore di pediatria presso la School of Medicine di San Diego, Università della California. "Adoro lavorare con i bambini, ma avere a che fare con il cancro pediatrico era deprimente, rattristante, e, a dir la verità, disperante", disse. Nyhan eseguì alcuni test sull'urina di Matthew, usando apparecchiature da lui progettate. I cristalli non erano cistina, né alcuna tipologia di amminoacido. Erano acido urico. Un'elevata concentrazione di acido urico nel sangue di una persona può dar origine alla gotta, una malattia dolorosa in cui i cristalli crescono nelle giunture e nelle estremità, in particolare nell'alluce. La gotta è conosciuta fin dall'epoca di Ippocrate, e colpisce principalmente gli uomini anziani. Eppure in quel caso il paziente era un bambino. Nel laboratorio di Nyhan lavorava uno studente di medicina di nome Michael Lesch, e insieme scesero le scale. Matthew giaceva su un letto in un reparto aperto al secondo piano dell'Harriet Lane Home. Era una ventata di energia in quel reparto, un bambino dagli occhi luminosi con un corpo che sembrava incontrollabile. Il personale aveva legato le sue braccia e gambe alla sponda del letto con nastri di stoffa bianca, per impedirgli di dimenarsi, e avevano avvolto le sue mani in molti strati di garza; sembravano mazze bianche. Le infermiere gironzolavano attorno al ragazzo. "Lui sapeva che ero un dottore e sapeva dove si trovava. Era vigile", afferma Nyhan. Matthew salutò Lesch e Nyhan in un modo amichevole, ma il suo discorso era quasi incomprensibile: era affetto da disartria,

una disabilità che impedisce di controllare i muscoli di articolazione del discorso. Sulla sua bocca si notavano sfregi e tagli recenti.

Ispezionarono i piedi di Matthew. Nessun segnale di gotta. Quindi, una volta liberate le braccia e le gambe del ragazzo, Lesch e Nyhan videro un complesso modello di comportamenti rigidi e involontari, una condizione chiamata distonia. Nyhan teneva in mano la garza rimossa dalle mani del ragazzo.

Matthew sembrava spaventato. Chiese a Nyhan di fermarsi, e poi cominciò piangere. Quando l'ultimo strato fu rimosso, videro che le punte di diverse delle dita del ragazzo mancavano. Matthew iniziò a gridare, e a introdurre le mani in bocca. Con un senso di choc, Nyhan si accorse che il ragazzo aveva staccato, a morsi, parti delle proprie dita. E sembrava anche staccato a morsi pezzi di labbra.

"Quel bambino mi lasciava davvero senza parole", disse Nyhan. "Appena lo vidi, capii che si trattava di una sindrome, e che in qualche modo tutti quei fenomeni erano collegati".

Lesch e Nyhan iniziarono a visitare regolarmente il reparto. Qualche volta, Matthew distendeva le braccia afferrando gli occhiali di Nyhan e gettandoli da qualche parte nella stanza. Il suo lancio era potente, in apparenza perfettamente controllato, e sembrava malizioso. "Mi dispiace! Mi scusi!" gridava Matthew, mentre Nyhan andava a raccogliere gli occhiali.

I dottori persuasero la sig.ra Morlen a portare il figlio maggiore all'ospedale. Si scoprì che Harold si era morso le dita in modo ancor più grave rispetto a Matthew, e si era staccato a morsi il labbro inferiore. Entrambi i ragazzi avevano una paura folle delle proprie mani, e gridavano richieste di aiuto anche mentre le mordevano. Le gambe dei ragazzi si muovevano a forbice, e tendevano a scagliare un braccio e la gamba opposta, come uno schermidore che fa un affondo. I medici scoprirono che i fratelli Morlen avevano una quantità di acido urico nel sangue notevolmente superiore a quella dei ragazzi normali.

Nyhan e Lesch visitarono casa Morlen, una casa a schiera in una zona di operai a Baltimora Est, dove Matthew viveva con la mamma e la nonna. "Era un membro accettato dai suoi familiari, che si rapportavano alla sua condizione con notevole disinvoltura", disse Nyhan. Le donne avevano escogitato un marchingegno per impedirgli di mordersi le mani, un manico di scopa imbottito che gli posizionavano tra le spalle, legando le sue braccia ad esso come uno spaventapasseri. La famiglia lo chiamava "l'uomo al guinzaglio". Matthew chiedeva spesso di indossarlo.

Nyhan e Lesch scoprirono inoltre di piacere ai fratelli Morlen. Lesch, che attualmente è il presidente del Dipartimento di Medicina dell'Ospedale St. Luke's-Roosevelt, a New York, disse: "Matthew e Harold erano bambini davvero simpatici. Era piacevole stare con loro".

Due anni dopo aver conosciuto Matthew Morlen, Nyhan e Lesch hanno pubblicato una prima descrizione della malattia, che venne chiamata sindrome di Lesch-Nyhan. Quasi subito, i medici iniziarono a mandare pazienti a Nyhan. Erano molto pochi i dottori che avevano visto una persona affetta da sindrome di Lesch-Nyhan, e ai ragazzi colpiti dalla malattia era, ed è, spesso diagnosticata, erroneamente, una paralisi cerebrale (di solito le ragazze non contraggono questa malattia). Lo stesso Nyhan trovò alcuni ragazzi affetti da Lesch-Nyhan mentre visitava istituti statali per persone affette da disturbi dello sviluppo. Quando gli

domandai quanto tempo gli servisse per diagnosticare un caso, lui mi disse "Secondi", e continuò: "Cammini in una grande stanza e vedi un mare di facce prive di espressione. Improvvisamente noti che un bambino ti guarda. E' molto attento a te. Di solito si trova in un angolo, ed è il prediletto delle infermiere. E si vedono subito le ferite sulle labbra".

William Nyhan ha ora 81 anni, uomo alto e in forma, con capelli brizzolati tendenti al biondo e occhi azzurri. Ha un laboratorio che si affaccia su un canyon selvaggio vicino al Centro

Medico U.C.S.D.. Un giorno, quando ero andato a trovarlo, due falchi con la coda rossa volavano sopra il canyon, tracciando cerchi nell'aria.

Dopo la scoperta della Lesch-Nyhan, scopri anche, da solo o con altri, diverse malattie metaboliche ereditarie, sviluppando inoltre cure efficaci per alcune di esse. Trovò cure fondamentali per una rara malattia genetica chiamata sindrome da insufficienza congenita multipla delle carbossilasi, in grado di uccidere bambini entro poche ore dalla nascita, somministrando basse dosi di biotina, una vitamina B. La Lesch-Nyhan, tuttavia, si è rivelata più difficile da trattare.

A decenni di distanza dalla scoperta della sindrome di Lesch-Nyhan, è ancora misteriosa. E' forse l'esempio più chiaro di un semplice cambiamento nel DNA umano che conduce a un cambiamento notevole e completo del comportamento. Nel 1971, William Nyhan coniò il termine "fenotipo comportamentale" per descrivere la natura di malattie come la sindrome di Lesch-Nyhan. Un fenotipo è un tratto esterno, o un insieme di tratti esterni, che emerge da un gene o da geni, ad esempio da occhi marroni. Una persona che ha un fenotipo comportamentale mostra un modello di azioni caratteristiche che possono essere collegate al codice genetico. La sindrome di Lesch-Nyhan sembra una finestra sulle parti più profonde della mente umana, che lascia intravedere dei flash sulle dinamiche del codice genetico operante nel pensiero e nella personalità.

H. A. Jinnah, neurologo presso l'ospedale Johns Hopkins, ha studiato la Lesch-Nyhan per più di quindici anni. "Si tratta di una malattia davvero orribile, e un problema cerebrale davvero complesso", disse. "E' anche uno dei modelli privilegiati di cui disponiamo per cercare di tracciare l'azione di un gene sul complesso comportamento umano".

Un bambino nato con la sindrome di Lesch-Nyhan sembra normale all'inizio, ma intorno ai tre mesi di età diventa un bambino "floppy", e non riesce a tenere su la testa né a stare seduto in modo retto. Nei pannolini si può trovare una sabbia arancione. Quando al bambino spuntano i primi dentini, inizia a usarli per mordersi, e urla di terrore durante gli attacchi di auto mutilazione.

"Ho ricevuto telefonate nel cuore della notte da genitori che mi dicevano 'Il mio bambino sta mordendosi, che faccio?'" racconta Nyhan. Il bambino finisce su una sedia a rotelle, perché non può imparare a camminare. A mano a mano che cresce, i suoi comportamenti autodistruttivi divengono sottili o più elaborati, più deviati. Sembra posseduto da un demone che cerca sempre nuovi modi per fargli male. Sputa, grida, e insulta le persone che ama di più; un modo per sapere se una persona non è gradita a un paziente Lesch-Nyhan è vedere se è gentile con te. ("Una volta sono stato malmenato da Matthew", mi disse Lesch. Si era chinato verso il ragazzo chiedendogli come si sentisse, e Matthew lo colpì con un pugno sul naso). Mangia cibi che non sopporta; si vomita addosso; dice di sì quando vuole dire no. Questo è autosabotaggio.

Solo a un centinaio di ragazzi e uomini oggi residenti negli Stati Uniti è stata diagnosticata la sindrome di Lesch-Nyhan. "Credo di conoscere la maggior parte di loro," disse Nyhan. Un ragazzo, conosciuto come J.J., finì per vivere presso l'unità di ricerca di Nyhan per un anno, quando aveva undici anni. Era un bambino socievole, le cui mani sembravano odiarlo. Nel corso del tempo, le sue dita erano arrivate in bocca e nel naso al punto da rompere e rimuovere le ossa della parte superiore del palato e parti del setto nasale, lasciando una caverna sul suo volto. Si era anche staccato a morsi diverse dita. J.J. morì prima di giungere all'età di vent'anni; nel passato, molti pazienti Lesch-Nyhan morivano nell'infanzia o nell'adolescenza, per insufficienza renale. (Entrambi i Morlen sono morti giovani). Oggi, possono superare i trenta e i quarant'anni, ma sono generalmente fragili e muoiono spesso

per infezioni come la polmonite. In alcuni casi, uomini affetti da questa malattia lanciano la testa all'indietro con una forza tale che si rompono l'osso del collo. Molti pazienti Lesch-Nyhan sono morti improvvisamente e spesso in modo inspiegabile.

Una persona affetta da Lesch-Nyhan può stare bene per giorni, fino a quando improvvisamente le sue mani gli balzano in bocca con la repentinà dell'attacco di un cobra, e lui grida aiuto. Le persone affette da Lesch-Nyhan sentono il dolore con la stessa acutezza di chiunque altro, e provano orrore di fronte all'idea delle ferite alle loro dita e labbra. E' come se le mani e la bocca non appartenessero loro più, e fossero sotto il controllo di qualcos'altro. Alcune persone affette da Lesch-Nyhan si sono staccate la lingua a morsi, e alcune presentano un record di auto enucleazione: hanno estratto un occhio oppure l'hanno bucato con un oggetto appuntito. Quando il demone della Lesch-Nyhan si assopisce, loro amano stare in mezzo alla gente, amano essere al centro dell'attenzione, e fanno amici facilmente. "Sono davvero persone grandi, e penso che anche questo faccia parte della malattia", disse Nyhan. Alcune persone affette da Lesch-Nyhan presentano ritardo cognitivi, mentre altre sono brillanti, ma con un'intelligenza che non può essere misurata facilmente. "Come si può misurare l'intelligenza di qualcuno se, quando gli si mette un libro dinanzi, questi ha un irrefrenabile impulso a strappare le pagine?" chiese Nyhan.

Nel 1967, J. Edwin Seegmiller, uno scienziato del National Institutes of Health e due colleghi scoprirono che nei pazienti Lesch-Nyhan non sembrava funzionare una proteina chiamata ipoxantina-guanina-fosforibosil-trasferasi, o HPRT, presente in tutte le normali cellule. Il lavoro di questo enzima consiste nel favorire la trasformazione del DNA. Le cellule scompongono costantemente il DNA nei relativi quattro blocchi di costruzione (rappresentati dalle lettere A.T.C. e G., che corrispondono ad adenina, timina, citosina e guanina). Tale processo produce composti chiamati purine, che possono essere utilizzati per formare un nuovo codice. Se l'HPRT è assente, oppure non funziona, alcune purine si accumulano nelle cellule di una persona, dove vengono scomposte in acido urico, che riempie il sangue e cristallizza nelle urine.

Nei primi anni ottanta, un gruppo di ricercatori, condotto da Douglas J. Jolly e Theodore Friedmann, decodificò la sequenza di lettere nel gene umano che contiene le istruzioni per produrre la HPRT. Include seicentocinquantasette lettere relative al codice della proteina. I ricercatori iniziarono inoltre a determinare la struttura primaria di questo gene nelle persone affette da Lesch-Nyhan. Ognuno ha una mutazione nel gene ma, straordinariamente, quasi tutti ne hanno una differente; non è quindi stata un'unica mutazione a causare la Lesch-Nyhan. Le mutazioni erano, apparentemente, apparse spontaneamente in ogni famiglia colpita. E nella maggior parte dei casi, il difetto consisteva in un errore di ortografia nel codice. Ad esempio, un ragazzo americano conosciuto come D.G. aveva una G sostituita da una A, una su tre miliardi di lettere del codice del genoma umano. Di conseguenza, distruggeva se stesso.

Il gene HPRT si trova nel cromosoma X. Le donne hanno due cromosomi X in ogni cellula, e gli uomini hanno una coppia XY. La sindrome di Lesch-Nyhan è un disordine recessivo legato al cromosoma X. Ciò significa che se un gene negativo HPRT su un cromosoma X è accoppiato a un gene normale sull'altro cromosoma X, la malattia non si sviluppa. Una donna caratterizzata dalla mutazione Lesch-Nyhan ne è portatrice solo in uno dei suoi cromosomi X, quindi non sviluppa la malattia. Tuttavia, ogni figlio maschio suo, avrà il 50% delle possibilità di ereditare la sindrome, e ogni figlia avrà il 50% delle possibilità di esserne portatrice (Esempi di questo tipo di malattia includono l'emofilia e una forma di daltonismo rosso-verde).

Altre mutazioni genetiche sono state associate a profondi cambiamenti comportamentali. La sindrome di Rett, che colpisce prevalentemente le ragazze, è causata da una mutazione in un gene codificato con la proteina MeCP2. Le persone con questa sindrome si stringono compulsivamente le mani e le sfregano l'una contro l'altra come se le stessero lavando. I bambini con la sindrome di Williams hanno l'aspetto di elfi, e presentano un'attrazione per la musica e il linguaggio, una notevole sensibilità al suono, e sono molto socievoli. La sindrome di Williams è causata dall'eliminazione di una parte del codice dal cromosoma 7. Esiste ancora una grande incertezza, tuttavia, in merito al ruolo dei geni in condizioni gravi come la depressione, il disordine bipolare, e disturbi legati a una personalità borderline. Anche quando esistono prove legate a una storia familiare della malattia, gli scienziati non sono sicuri circa il modo in cui un singolo gene può determinare una serie di comportamenti. Vi sono circa venticinquemila geni attivi nel genoma umano, ognuno con circa millecinquecento lettere del codice. Il genoma può essere immaginato come una sorta di piano con venticinquemila tasti. In alcuni casi, qualche tasto può essere stonato, causando una musica stonata. In altri, se il tasto viene meno la musica diventa una cacofonia, e il piano intero si autodistrugge.

La devastazione causata dalla mutazione Lesch-Nyhan può difficilmente essere eliminata. All'inizio, Nyhan cercò di somministrare ai pazienti allopurinolo, un farmaco che inibisce la produzione di acido urico; è efficace contro la gotta, diminuisce la concentrazione di acido urico nei pazienti Lesch-Nyhan, ma non riduce le azioni autolesionistiche. L'acido urico risultava essere un ulteriore sintomo, e non una causa del comportamento. Nyhan sperimentò altre cure, come forme leggere di contenimento, che sembravano rilassare i pazienti, e la rimozione di alcuni denti. "Sono piuttosto libertino nei confronti di quei denti superiori", diceva Nyhan. Alcuni dentisti, però, rifiutavano di estrarre denti sani, anche dopo avere ascoltato la spiegazione della sindrome di Lesch-Nyhan.

Ho detto a Nyhan che non riuscivo a immaginare come si potesse vivere con la malattia.

"Potrebbe chiederlo a qualcuno che ne è affetto", replicò.

Conobbi per la prima volta James Elrod e Jim Murphy nell'inverno del 1999. Abitavano l'uno vicino all'altro in bungalow affittati in qualche zona periferica di Santa Cruz, in California.

Elrod aveva allora poco più di quarant'anni, e Murphy poco più di trenta. (Murphy è morto nel 2004; Elrod, che ora ha quarantanove anni, è una delle persone più anziane viventi con la Lesch-Nyhan). Questi uomini erano clienti della Mainstream Support, un'azienda privata contrattata dallo Stato della California per aiutare persone con disabilità comportamentali a vivere nella società. Prima che James Elrod arrivasse a Santa Cruz, aveva vissuto per diciott'anni in un istituto statale a San Jose. Murphy aveva trascorso gran parte della propria vita in un istituto a Sonoma. Gli impiegati della Mainstream, chiamati direct-care staff, si prendevano cura di Elrod e Murphy in ogni momento, aiutandoli nei compiti quotidiani, e assicurandosi che non si facessero male. Elrod e Murphy avevano l'autorità di assumere e licenziare i loro assistenti e di dirigere il loro lavoro, anche se un assistente poteva respingere un ordine qualora lo ritenesse tale da creare pericoli per il cliente.

All'epoca, Mainstream era gestita da due uomini, Andy Pereira e Steve Glenn. "James e Jim erano davvero due persone "ruvide", disse Pereira la prima volta in cui parlai con lui. "Non sono due tipi dolci. Sono da macchine veloci e belle donne". Glenn disse di avere ancora difficoltà a comprendere a fondo la Lesch-Nyhan. "Ci sono momenti Lesch-Nyhan in cui senti di capire tutto e di avere in mano la situazione", disse. "James e Jim sono piuttosto bravi nel dirti quando si trovano in pericolo di farsi del male ma, quando stanno facendo qualcosa, ti devi sempre chiedere: si tratta di James o Jim, oppure se si tratta della Lesch-Nyhan?"

James Elrod ha un viso quadrato e carino, con cicatrici, e due occhi castani e superattenti. Le spalle e le braccia sono grandi e possenti, ma il resto del corpo sembra piuttosto esile. Un giorno, prima che arrivasse a Mainstream, un accompagnatore lo lasciò da solo a cena per pochi minuti. Con orrore di Elrod, la sua mano sinistra impugnò una forchetta e se la conficcò nel naso, scavando al punto da mutilare il suo volto in modo permanente. "Il mio lato sinistro è il mio lato demoniaco", mi disse. Quando lo conobbi, indossava guanti in cuoio nero da motociclista, che aveva rinforzato con Kevlar. Se sentiva che la sua mano sinistra minacciava lui o altri, l'afferrava o la colpiva violentemente con la mano destra. Possedeva un furgoncino, e i suoi assistenti lo portavano in giro con quello. Vendeva fiori sul molo di Santa Cruz, e portava con sé biglietti da visita nei quali spiegava di essere affetto da una malattia rara che lo costringeva a farsi male. "Mi sono ferito in molti modi compreso il mio naso, come vedete", diceva il biglietto.

"E a volte tendo a farmi male danneggiando altri".

Un giorno, un uomo comprò fiori da Elrod e disse "Dio ti benedica". "Fottiti", rispose Elrod, e consegnò all'uomo il biglietto da visita. Un'altra volta, mentre attraversava la strada con la sua sedia a rotelle, Elrod fu conscio che avrebbe cercato di farsi investire in mezzo al traffico, urlava: "Rallentate, deficienti! Non sapete che è Lesch-Nyhan?". I suoi assistenti lottarono con lui per salvarlo.

Quando arrivai, Elrod sedeva di fronte a casa sua sulla sedia a rotelle. Era una giornata di sole. Mi porse la sua mano destra per stringere la mia. Quando afferrai il suo guanto, l'indice destro della mano si piegò. "Mi hai rotto il dito" ansimò. Poi fece un ampio sorriso e spiegò che non aveva quel dito. "C'è gente che si arrabbia quando faccio questo", disse. "I bambini ne vanno pazzi. Vogliono rompermi di nuovo il dito".

Chiacchierammo per un po'. "Ehi, Richard - pericolo", disse.

"Che succede?"

Indicò cautamente la matita che stavo usando per prendere appunti. "La tua matita mi spaventa. La mia mano potrebbe afferrarla e piantarmela nell'occhio", disse. "E' meglio che tu vada a vedere il mio vicino".

Jim Murphy sedeva sulla sua sedia a rotelle accanto a un tavolo nel salone di casa sua, e un assistente di nome Michael Roth stava tagliando delle frittelle e glielne porgeva con un cucchiaino. Murphy era un uomo pelle e ossa, con i capelli scuri e un viso magro e bello. Aveva una barbetta ben curata e un taglio a spazzola, e i suoi occhi erano mobili e sensibili. Era senza labbra. Anche due dei suoi fratelli erano affetti da Lesch-Nyhan, ed erano morti giovani. Una delle sue sorelle mi aveva detto al telefono "Jimmy sarà timido con lei, all'inizio". Eppure avrei ricevuto da lui un bel po' di insulti. "Non lo fa apposta", disse. "Quando mi insulta, io dico soltanto: Anch'io ti voglio bene".

Quel giorno, a Santa Cruz, Murphy mi guardava con la coda dell'occhio, con la testa involontariamente all'indietro e girata, fissata a un poggiatesta. Le sue mani erano avvolte in diverse paia di calzini bianchi, e il suo petto era legato con una cinghia che lo teneva nella posizione giusta. Iniziò a darmi pugni e calci. Sembrava resistere alla sua malattia come un uomo che cavalca un cavallo selvaggio. La sedia a rotelle subì un movimento repentino.

Io restavo indietro. "Piacere di conoscerti", dissi.

"Vaffanculo. Piacere di conoscerti". Murphy aveva una voce poco chiara ma piacevole da sentire. Le sue parole erano difficilissime da capire. Guardò Roth. "Sono agitato", disse.

"Vuoi essere bloccato?", chiese Roth.

"Sì".

Roth pose i polsi e le caviglie di Murphy in morbidi manicotti fissati con Velcro.

"Anch'io sono un po' agitato", dissi, e mi sedetti sul divano.

"Non me ne frega niente. Arrivederci".

Mi alzai per andare via, ma Roth spiegò che quella era una di quelle situazioni Lesch-Nyhan in cui le parole significano l'opposto.

Più tardi, Murphy cercò di raccontarmi com'era la sua malattia. "Cerchi di irritare tutti, e poi soffri mentre lo fai", disse. "Se ti avvicinassi troppo a me, io potrei..." disse; la fine fu indecifrabile.

"Scusami, non ho capito".

"Colpirti, Richard. Ti direi 'Porgimi l'acqua' e ti darei un cazzotto".

Alla vicina parete erano appesi due guantoni da box rossi. Ogni giorno, i suoi assistenti lo mettevano su un tappeto da wrestling sul pavimento, dove lui si rotolava e si allungava, e poi combatteva con loro. "Sarei capace di metterti KO", mi disse. E io non avevo dubbi in proposito.

Sono state eseguite circa venti autopsie di pazienti Lesch-Nyhan nel corso degli anni. I loro cervelli risultavano perfettamente normali. "Si tratta di un problema di connessioni, che condizionano il funzionamento cerebrale" disse H.A. Jinnah, neurologo del Johns Hopkins. Durante alcune delle autopsie, i medici testarono campioni di tessuti cerebrali per vedere se contenevano livelli normali di neurotrasmettitori - sostanze chimiche utilizzate per segnalazioni tra neuroni. Nei cervelli Lesch-Nyhan, un'area, avente le dimensioni di un limone, contenente strutture chiamate gangli della base, vicino al centro del cervello, hanno l'ottanta per cento in meno di dopamina -un importante neurotrasmettitore- rispetto a un cervello normale. I gangli di base sono collegati in circuiti che scorrono nell'intero cervello e interessano un'ampia gamma di funzioni: controllo motorio, pensieri di livello superiore, e movimenti degli occhi, così come il controllo degli impulsi e l'entusiasmo.

"Le persone affette da Lesch-Nyhan hanno un numero eccessivo di movimenti involontari", disse Jinnah. "E' come se premessero eccessivamente sull'acceleratore quando cercano di fare qualcosa. Se chiedi loro di guardare una pallina rossa, ad esempio, i loro occhi guardano tutto tranne la pallina rossa, e non sanno spiegare come mai. E se invece introduci una pallina gialla nel loro campo visivo, ma non dici nulla, loro la guardano". Tuttavia nel momento in cui tu attiri su di essa la loro attenzione, loro guardano altrove.

"La Lesch-Nyhan è all'estremo di una gamma di comportamento autoaggressivo" proseguì Jinnah.

"Tutti noi facciamo cose che ci sono nocive, Ci sediamo davanti alla televisione e mangiamo un quarto di gelato. Abbiamo anche impulsi autoaggressivi. Guidando l'automobile, possiamo avere lo strano impulso di guidare dal lato sbagliato e scontrare qualcosa" Edgar Allan Poe chiamava tali suggestioni "il diavoletto del capriccio maligno". Il diavoletto può essere i segnali provenienti dai gangli di base. Le persone normali sentono le suggestioni del diavoletto, ma la maggioranza delle volte non agiscono in base ad esse. La Lesch-Nyhan può suggerire un modo in cui pensieri originali e idee sembrano presentarsi come impulsi che non sono soppressi e come è familiare il terreno fra creativo e autodistruttivo. Molte persone si mordono le unghie," affermò Jinnah "Vi diranno che è disgustoso e che non vogliono farlo - 'A volte sono nervoso e comincio a mordermi le unghie' diranno. Ci sono persone che si mordicchiano le labbra nervosamente. Ora alziamo un po' il volume: alcuni si mordono le pellicine. Alziamo ancora un po' il volume: alcuni si mordono le pellicine fino a sanguinare. Ora alziamo il volume. Ora abbiamo qualcuno che morde tessuto e ossa delle sue dita, che strappa a morsi l'intero dito e si mastica l'intero labbro. Dov'è in questa gamma di comportamenti la volontà libera?"

In qualche modo la sindrome di Lesch-Nyhan assomiglia al morbo di Parkinson alla rovescia. Le persone con il morbo di Parkinson hanno difficoltà a iniziare azioni fisiche e si dice sono ipocinetici. Le persone con Lesch-Nyhan cominciano le azioni troppo facilmente e non riescono a fermare l'azione una volta iniziata; sono chiamati ipercinetici. Poiché anche il Parkinson è associato a una carenza di dopamina nei gangli di base, gli scienziati hanno guardato a ciascuna malattia per trovare indizi di comprensione dell'altra.

Nel 1973 un ricercatore di nome Gorge Breese, alla Scuola di medicina dell'Università del North Carolina, stava lavorando con topi che riproducevano il morbo di Parkinson. Stava trattando i nuovi nati con un composto che cambiava i livelli di dopamina nel cervello, quando, con sua sorpresa, i topi cominciarono a mordersi le zampe. Aveva inavvertitamente creato un topo con i sintomi della Lesch-Nyhan. "Non andrò oltre nel dettaglio di ciò che stavano facendo i topi. Non si stavano mordendo i tessuti della bocca come succede ai pazienti umani". Mi ha raccontato Breese. Se dava ai topi autoaggressivo un altro composto, questi smettevano di mordersi le zampe – cioè aveva trovato un modo per invertire i sintomi.

"Trattavamo l'animale nel momento in cui vedevamo che l'animale faceva la prima insignificante ferita alle sue zampe." Raccontò. Il composto, tuttavia, non fu mai approvato per uso umano.

Nell'aprile del 2000 un neurochirurgo di nome Takaomi Taira al Women's Medical University di Tokio eseguì un intervento chirurgico al cervello di un diciannovenne con la Lesch-Nyhan. Il giovane viveva con i suoi genitori in un distretto a nord di Tokio. Oltre a mostrare un comportamento autoaggressivo, aveva i movimenti spastici, rigidi, scattanti della distonia. "Questi movimenti distonici si aggravavano di giorno in giorno e i suoi genitori ne erano disperati" mi ha detto recentemente Taira.

Decise di attuare una procedura chiamata stimolazione cerebrale profonda per cercare di attutire i movimenti.

La stimolazione cerebrale profonda fu sviluppata dai medici più di vent'anni fa per trattare persone affette da Parkinson. Uno o più fili elettrici sono inseriti in aperture nel cranio e i fili sono accuratamente fatti passare nel cervello fino a un punto dei gangli di base chiamato "globus pallidus". I fili sono collegati ad una batteria che è impiantata sotto la pelle del torace del paziente, e una debole, modulata corrente elettrica li percorre fino al globus pallidus, paralizzando uno spot dalla misura di un pisello. Il paziente non sente niente. La procedura spesso aiuta a calmare i tremori nelle mani e nelle braccia dei pazienti Parkinson e li aiuta a camminare più facilmente.

"Dopo l'intervento i movimenti distonici del ragazzo scomparvero completamente," mi disse Taira. Mandò il ragazzo a casa con lo stimolatore, sentendo che l'operazione aveva aiutato. Molti mesi più tardi, i genitori del giovane raccontarono a Taira che aveva smesso di mordersi. Era ancora in carrozzella, i livelli di acido urico restavano alti, ma leggeva fumetti e guardava la tv e sembrava godersi la vita come mai prima.

"Era completamente, inaspettatamente, rimarchevolmente quasi incredibile," affermò Taira. Pochi anni più tardi, il giovane improvvisamente ricominciò a mordersi le mani e i genitori glielo riportarono. "Verificai il dispositivo e trovai la batteria esaurita. La rimpiazzai e i suoi sintomi furono di nuovo sotto controllo" disse Taira.

Un gruppo di ricercatori in Montpellier, Francia, guidati da un neurochirurgo di nome Philippe Coubes, ha impiantato stimolatori cerebrali in cinque pazienti Lesch-Nyhan. Il suo metodo comporta l'inserzione di quattro fili elettrici nel cervello.

"Finora abbiamo tre pazienti che vanno molto bene e due che stanno avendo una risposta intermedia -

- la risposta di uno di questi non è così scarsa , ma nemmeno buona come quella degli altri, “affermò Coubes. “Non sono sicuro che saremo in grado di controllare tutto il loro comportamento nel tempo, ma procediamo per arrivare ad una migliore comprensione della stimolazione cerebrale profonda per questi pazienti.” Il diavoletto maligno può essere messo a dormire, ma nessuno sa come cacciarlo.

Gli studiosi non sono sicuri del perché la stimolazione cerebrale profonda sembri funzionare in alcuni pazienti, o se può aiutarne altri; sicuramente i risultati sono un promemoria di quanto siano ancora oscuri i meccanismi del cervello. William Nyhan fu prudente sulla potenzialità della procedura. “Vedo così fragili questi ragazzi e non rispondono molto bene alle invasioni chirurgiche” affermò.

Tuttavia, al John Hopkins, Jinnah era ansioso di cominciare uno studio su un gruppo di almeno otto pazienti Lesch-Nyhan, usando la stimolazione profonda. Sta ancora aspettando finanziamenti sicuri e l’approvazione dal governo federale . (La procedura non è stata specificatamente approvata per pazienti Lesch-Nyhan)

Jinnah non ha mai avuto vita facile nel trovare finanziamenti e attenzione per la ricerca sulla lesch-Nyhan. Dice:”La gente mi chiede ‘Perché non studiare malattie più comuni?’ La mia risposta è che se noi neurologi lo facessimo, studieremmo tutti l’Alzheimer, il Parkinson e le convulsioni. Ci sono migliaia di altre malattie neurologiche al di fuori di queste e sono tutte orfane. Ma queste malattie rare possono insegnarci qualcosa di nuovo sul cervello. Qualcosa di rilevante per le comuni malattie del cervello di cui sono affette così tante persone”.

Tornai diverse volte a visitare James Elrod e Jim Murphy e cominciai ad aiutare il loro staff nelle mansioni giornaliere. Elrod mi sputò faccia alcune volte e mi diede un pugno con la sinistra alla mascella. Una volta le sue dita coperte di Kevlar si chiusero sulla mia pelle come una pinza; mi chiese scusa mentre lavoravamo per liberarle. Murphy, alla festa del suo trentatreesimo compleanno, piantò la faccia nella torta e poi mi prese a pugni. Ciononostante mi erano simpaticissimi. Murphy aveva una passione per la guida fuori strada che non poteva normalmente assecondare. Un giorno, nel 2001, feci una brutta figura in Santa Cruz su una Ford Expedition presa in affitto. Un' assistente, Tracye Overby era con Murphy, mentre un altro, Chris Reeves fu assegnato a Elrod. Io guidai il gruppo nella spianata di un lago asciutto vicino a Watsonville chiamata College Lake, che si diceva fosse un buon posto per i fuori strada. Sulla strada fui fermato da un agente della stradale della California. “Non vi consiglierai di andare là con gente disabile”, mi disse.

College Lake risultava essere una distesa di argilla viscida coperta di sabbia, larga un miglio. Il letto del lago ha un centro scuro e dall’aspetto umido circondato da fitti salici. Costeggiai con l’auto la sabbia. “Vai più forte” disse Murphy. “Stai guidando come una vecchietta”. Accelerai il motore, la macchina fece un balzo avanti e corremmo sulla sabbia. Quando sterzai bruscamente, gli uomini urlarono deliziati. Disegnai con l’auto un otto, quindi puntai verso il centro del lago e ci passai sopra a tutta birra. Sorpassammo un camion affondato nell’argilla fino al soffitto. L’auto rallentò. Poi cominciò ad inclinarsi e mi resi conto che guidavamo sopra ciò che chiamereste fango mobile. Se ci fossimo fermati, saremmo affondati. Accelerai, ma era troppo tardi. Le ruote cominciarono a girare a vuoto, ci fermammo, affondammo fino alla portiera e il motore si spense. Ci fu un momento di silenzio, poi Elrod e Murphy esplosero in oscenità verso di me.

I due accompagnatori sembravano tranquilli. “Questa è appunto la natura del nostro lavoro” disse Reeves. “Ogni cosa che pianifichi non va mai come l’avevi pianificata”.

Dopo diversi tentativi col mio cellulare, comunicai con una ditta di rimorchi che avrebbe provato a tirarci fuori, ma avremmo dovuto pagarla in anticipo, preferibilmente in contanti, senza garanzia di riuscita.

“Sono nervoso”, Murphy disse mentre aspettavamo. Sangue usciva dalla sua bocca - si era morsicato. La Overby lo sollevò dall’auto, lo portò attraverso la sabbia all’ombra dei salici e sedette tenendolo sul suo grembo.

Gli pulì la bocca con un tovagliolino, cullando la sua testa tra le sue braccia e cominciò a cantare per lui. Elrod, sedendo sul sedile anteriore dell’auto, cominciò anche a ridere. Gli uomini erano a conoscenza di ciò che avevo fatto: avevo ignorato il consiglio del poliziotto e guidato due disabili ad alta velocità nel fango. Videro qualcosa di familiare nel mio comportamento.

Tre anni dopo, nel 2004, Murphy si ammalò di polmonite. Quando diventò chiaro che stava morendo, lo chiamai per dirgli addio. Quando venne al telefono, potei sentire voci sullo sfondo; più di trenta persone erano venute a trovarlo.

“Andrà bene”, disse e aggiunse “stai attento alla tua guida”.

Un altro giorno, prima della morte di Murphy, visitai James Elrod. Tracye Overby, che stava lavorando come sua assistente, aveva bisogno di cambiare le fodere di seta che egli indossava dentro i suoi guanti da motociclista.

Elrod non amava vedere le sue mani nude. Mi chiese di tenere i suoi polsi mentre la Overby gli toglieva i guanti. Le mani che emersero erano pallide, con dita sottili che erano state morsicate in alcuni punti fino all’osso e un dito mancava.

“Pericolo” disse. I suoi occhi presero uno strano, luminoso, sguardo vuoto. Stava fissando la sua mano destra. Il suo braccio era teso e tremante. Come se una calamita la stesse attirando, la mano si mosse verso la sua bocca. “Aiuto!” chiamò con voce smorzata. Ci gettammo su Elrod. Ci volle tutta la nostra forza per trattenere la sua mano. Appena ne prendemmo il controllo, si rilassò. La Overby gli rimise i guanti.

“Nessuno conosce questa malattia. Ogni giorno spero in una cura”, disse Elrod. “volevo che tu lo vedessi”.

Richard Preston