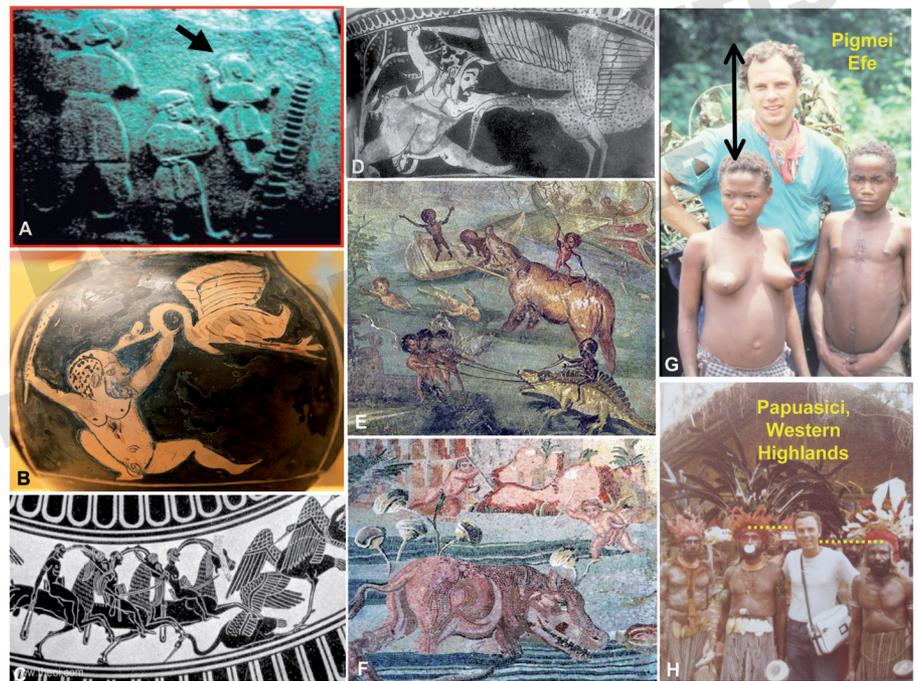


## *Nanismo “insulare”, nanismo di Laron e bassa statura idiopatica*

Roberto Toni

Centro Interdipartimentale di Morfometria, Biometria e Composizione Corporea, Università degli Studi di Parma,  
Department of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism,  
Tufts Medical Center - Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA

Popolazioni umane a statura ridotta e soma armonico furono, per la prima volta, descritte durante la 6<sup>a</sup> dinastia egizia (2300 A.C.) dall'esploratore Harkhuf che, al ritorno dalla Nubia (odierno Sudan), riportò al faraone Pepi II (Neferkare) un piccolo danzatore catturato nelle foreste a ovest delle Montagne della Luna (Tanzania), corrispondenti al Congo (1). Nell'VIII sec. A.C. Omero (*Iliade, libro III*), paragonò lo scontro tra Troiani e Greci a quello delle gru contro i Pigmei (dal greco antico *πιγμαῖος* = lunghezza di 1 cubito = 38,5 cm), considerati da Esiodo discendenti di Zeus. L'origine mitologica dei Pigmei fu ripresa, tra il VI sec. A.C. e il III sec. D.C., da Esopo, Eliano, Ovidio e Filostrato il Vecchio, la cui storia dei Pigmei contro Ercole fu trasformata nel '700 da Jonathan Swift nei Lillipuziani contro Gulliver. Aristotele (*Historia Animalium*), invece, li ritenne originari dell'Alto Egitto ed Erodoto, 200 anni prima, li collocò a sud della Libia (*Figura 1A-F*). Differentemente Ctesia, Plinio il Vecchio e Filostrato li ritennero provenienti dall'India. Oggi sappiamo che i Pigmei sono presenti in aree ad isolamento geografico, come le foreste di Africa (*Figura 1G*) e Asia sud-orientale e fenotipi analoghi sono rintracciabili in



**Figura 1** - A) Bassorilievo del XIV sec. A.C. proveniente dalla città ittita di Hattusa (*J Endocrinol Invest* 27: 893, 2004). La figura più piccola sulla scala (freccia), con abbigliamento adulto, ha proporzioni cranio-facciali e somatiche armonicamente ridotte rispetto alle altre due. Poiché 3300 anni fa la prospettiva era ignota, è plausibile si tratti di un nanismo armonico, come nei Pigmei o nella bassa statura idiopatica; B-F) dipinti e mosaici di epoca greca arcaica e classica (Musei Archeologici, San Pietroburgo, Firenze, Madrid) e romana imperiale (Musei Archeologici, Pompei e Roma) di Pigmei che combattono contro gru e ippopotami; G) Pigmei Efe (135-140 cm, in media), foresta dell'Ituri, Congo (ex Zaire); H) tribù delle Western Highlands (150 cm, in media) a sud-est delle montagne Ok, West Sepik, Papua Nuova Guinea. Le immagini furono prese dall'autore in occasione di due missioni antropologiche, cui partecipò ancora studente presso l'Università di Bologna. Si notino nei Pigmei Efe l'ipoplasi medio-facciale, il naso a sella e la scarsa protrusione mentoniera, che mancano nei Papuasici, mentre la bassa statura mantiene proporzioni assili e appendicolari armoniche in entrambi le etnie (*Pediatr Endocrinol Rev* 8: 394, 2011).

**Un**o Sguardo alla Storia

Nuova Guinea (Figura 1H) e Sud America. Si tratta di un'etnia a bassa statura armonica (inferiore al 5° percentile), comparsa oltre 25.000 anni fa il cui soma, a dispendio energetico ridotto e alta efficienza motoria e riproduttiva, si sarebbe affermato per selezione di geni responsabili dell'omeostasi ossea (2). In termini evolutivi i Pigmei rappresentano l'equivalente del "nanismo insulare" dei mammiferi erbivori e carnivori presenti sulle isole (Figura 2A) che, per la prima volta nel 1964, J.B. Foster interpretò come adattamento darwiniano del genotipo alle ridotte disponibilità alimentari (c.d. regola insulare di Foster) (3). Conferme di questo principio sono giunte sia da fossili pleistocenici (1,8-0,01 milioni di anni fa) di erbivori nani (elefanti in Sicilia e Malta, cervi a Creta, ippopotami in Madagascar) (Figura 2B) sia, tra il 2004 e il 2005, da fossili di 9 ominidi sull'isola di Flores, in Indonesia (*Homo floresiensis*), databili 95-12.000 anni e ritenuti derivare da una specie umana estinta (4). Dalle dimensioni delle ossa lunghe è stata calcolata una statura media di circa 1 metro e, per l'unico soggetto (risalente a 18.000 anni) con parziale ricostruzione della scatola cranica, un volume cerebrale di circa 400 cm<sup>3</sup>, pari a quello di uno scimpanzè (Figura 2C-F). Questo volume cranico è in accordo con l'evidenza che il cervello dei mammiferi con nanismo insulare si riduce più di quanto proporzionalmente atteso dalla riduzione somatica, anche se è stato ipotizzato che questo ominide potesse essere un nano microcefalico o mixedematoso. Tuttavia, è ragionevole credere che l'uomo di Flores sia una specie arcaica simile ai Pigmei (2, 4). Tale ipotesi è rilevante considerando che nei Pigmei vi è ridotta bioattività e/o insensibilità dei domini recettoriali extra (GHBP)- ed intracitopla-



**Figura 2** - A) Frontespizio del lavoro di Foster del 1964; B) scheletri di elefanti nani pleistocenici (*Elephas falconeri*) maschio (fronte, con zanne) e femmina (retro, senza zanne) conservati al museo archeologico di Siracusa (*Nature* 459: 85, 2009); si noti il grande foro cranico centrale (freccia gialla), corrispondente alle cavità nasali, che avrebbe generato in Sicilia la leggenda dei Ciclopi (dal greco antico *κυκλωπες* = occhio circolare); C) cranio dell'uomo di Flores. Si notino la ridotta altezza facciale (*ophryonprosthion*), il retrognatismo e la rotondità della prominenza mentoniera (assenza di mento), che configurano un'ipoplasia medio-faciale, come nei Pigmei; D) mandibole di uomo di Flores in confronto ad altre specie umane. Si noti l'assenza di tubercolo mentoniero, tipica delle specie umane estinte e dei Pigmei, ma presente in *Homo sapiens* e nelle sue microcefalie patologiche (freccie); E-F) tibia e omero dell'uomo di Flores. Si noti la somiglianza con quelle dei Pigmei (*Nature* 437: 1012, 2005.); G) Zvi Laron, con una paziente adulta affetta da nanismo di Laron; H) due dei bambini osservati nel 1958 e poi descritti da Laron nel 1966, figli di genitori con nonni consanguinei; I) soggetto in età scolare studiato da Laron nel 1975 (*Am J Orthod* 68, 196). Si noti l'apparente protrusione frontale, dovuta all'ipoplasia facciale e alla retropulsione dei mascellari, che concorrono a generare il tipico profilo nasale.

smatico del GH, che resta nella norma, assente incremento puberale e bassi livelli post-puberale di IGF-1, insensibilità all'IGF-1 cui si deve bassa statura e peso gestazionali e incrementata risposta all'arginina, per ridotto *feedback* negativo somatomedinicico sui somatotropi (resistenza a GH/IGF-1) (2). Poiché nei Pigmei la resistenza a GH/IGF-1 si sarebbe selezionata per azione epigenetica della malnutrizione sul genoma e/o epistaticamente, ossia

per interazioni tra il gene del GH e geni regolatori dell'omeostasi ossea, come *Runx2* (2), è plausibile che analoga resistenza fosse presente anche negli ominidi di Flores, ad isolamento geografico e alimentare (4). Ne deriverebbe che la resistenza a GH/IGF-1 è una condizione molto antica (omoplasia ancestrale), volta a favorire l'adattamento dell'individuo a condizioni estreme. Ulteriore supporto a questa tesi viene da alcuni aspetti cranici del-



l'uomo di Flores: ridotta altezza facciale, retroprognatismo e assenza di mento sono presenti anche nei Pigmei e, per la prima volta nel 1958, furono descritti da Zvi Laron (di recente scomparso) (*Figura 2G*) in un neonato e due bambini ebrei yemeniti di bassa statura (*Figura 2H-I*), presso il Beilinson Medical Center di Tel Aviv. Nel 1966 Laron pubblicò questi casi come nanismo ad elevato GH immunoreattivo (nanismo ipofisario genetico), associato ad obesità, acromicria, alterazioni dentali e gonadiche, distrofie pilifere e ungueali, sclere blu, sudorazione notturna e ipoglicemia (5), poi definito nel 1973 nanismo di Laron e, dal 1993, sindrome di Laron, da mutazione del gene per il recettore del GH. Similmente, nella bassa statura idiopatica sono state identificate mutazioni eterozigoti di questo o dei geni per l'IGF-1 e/o il suo recettore; tuttavia, in molti altri casi mancano evidenze di mutage-

nesi. Per altro, una variante monoallelica di un singolo nucleotide del gene per l'IGF-1 (aplotipo), diffusa a un'intera popolazione (c.d. polimorfismo a singolo nucleotide o SNP) giustifica anche la "piccola taglia" di alcune razze canine, comparsa da 12-15.000 anni e selezionatasi per isolamento forzato dovuto all'addomesticamento. È quindi suggestivo pensare che, almeno in alcuni casi, la bassa statura idiopatica umana sia espressione di un meccanismo epigenetico/epistatico ancestrale di resistenza a GH/IGF-1, in grado di conferire elevata sopravvivenza e protezione da malattie mortali (cancro), come nei mammiferi con nanismo insulare, da mutazione sperimentale nei geni dell'asse GH-IGF-1 (topi Ames, Laron, Snell), nei Pigmei e nei nani di Laron. Una tale possibilità è conforme a quanto avviene quando parti ossee inusuali (es: rotula nel gomito), assenti in specie

filogeneticamente recenti (roditori) ma presenti in specie più arcaiche (uccelli), si sviluppano nuovamente nelle specie recenti a seguito di interferenza sperimentale sulla regolazione epistatica dei geni omeotici per le ossa.

## Bibliografia

1. **Schiaparelli E** 1893 Una tomba egiziana inedita della VI<sup>a</sup> dinastia con iscrizioni storiche e geografiche. Atti Accademia dei Lincei. Memorie della Classe di scienze morali, storiche e filologiche, Roma 10:21.
2. **Perry GH, Dominy NJ** 2009 Evolution of the human pygmy phenotype. *Trends Ecol Evol* 24:218-225.
3. **Foster JB** 1964 Evolution of mammals on islands. *Nature* 202: 234-235.
4. **Brown P, Sutikna T, Morwood MJ, et al** 2004 A new small-bodied hominin from the Late Pleistocene of Flores, Indonesia. *Nature* 431:1055-1061.
5. **Laron Z, Pertzlan A, Mannheimer S** 1966 Genetic pituitary dwarfism with high serum concentration of growth hormone--a new inborn error of metabolism? *Isr J Med Sci* 2:152-155.