

Pazienti Polio nel nord Italia, un seguito di 50 anni

L. Bertolasi, A Danese, S Monaco, M Turri, K Borg e L Werhagen

Sezione di Neurologia, Dipartimento di Scienze neurologiche, Neurofisiologiche, Morfologiche e Motorie, Università di Verona, Verona, Italia

2 Divisione di Medicina di Riabilitazione, Dipartimento di Scienze cliniche, Karolinska Institut at Danderyds Hospital, Stoccolma, Svezia

Ricevuto: 2 Gennaio 2016 Revisato: 24 Maggio 2016 Accettato: 9 Giugno 2016

Astratto:

Background:

La poliomielite è stata, prima dell'immunizzazione, un problema medico importante. Oggi i pazienti post-polio (PP) soffrono di conseguenze della polio o hanno sviluppato una sindrome post-polio (PPS) con crescenti paresi, dolori e affaticamento.

Obiettivi:

Analizzare la situazione medica 50 anni dopo la polio acuta. Il grado di paresi è stato comparato con il recupero 1952-1961 ed il 2012. La maggior parte dei pazienti che soddisfano i criteri per il PPS è stata stimata.

Metodo:

Lo studio è stato effettuato in Italia. Incluso dove i PP con riabilitazione dopo polio acuta 1952-1961 e nel 2012. Durante gli anni i PP sono stati valutati annualmente. Un esame neurologico completo è stato effettuato nel 2012. Un colloquio telefonico con domande riguardanti il dolore, le paresi, l'affaticamento, aiuti nella camminata e disturbi concomitanti è stato effettuato nel 2012. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi, in base al fatto che soddisfino i criteri PPS o meno.

Risultati:

Sono stati inclusi 67 pazienti (94%) che hanno effettuato riabilitazione dopo la poliomielite acuta e nel 2012. Il 78% camminano, metà dei PPS utilizza sedia a rotelle. Otto su dieci accusano dolori. Quattro su dieci soddisfano i criteri PPS. Il dolore è leggermente più comune nei PPS.

Conclusione:

Il sesso femminile, l'affaticamento e la dipendenza da sedia a rotelle sono significativamente più comuni nei PPS, mentre il dolore è comune ad entrambi i gruppi.

Parole Chiave: Affaticamento, Paresi infantile, dolore, paresi, polio, sindrome post-polio

INTRODUZIONE

La poliomielite è stata, fino all'immunizzazione iniziata negli anni '50, un grande problema medico e sociale. Le epidemie sono state associate a grande ansia che coinvolge i pazienti, le loro famiglie e tutta la società [1]. Le persone affette da polio solitamente erano sotto l'età di cinque anni [2, 4]. I sintomi iniziali erano febbre, malessere, dolore, in alcuni casi nessun sintomo iniziale era presente [3, 4]. Circa l'1-2% delle persone colpite hanno sviluppato una polio paralitica. In questi casi, le cellule **dei corni anteriori** del midollo spinale e del **cervello inferiore** sono state colpite, con conseguente rigidità del collo, della schiena e dei muscoli adduttori così come diversi livelli di debolezza muscolare [5]. Ci sono tre tipologie principali di postumi della polio, a seconda dei nervi coinvolti. La polio spinale, la forma più comune, caratterizzata da una paresi asimmetrica che generalmente colpisce le gambe. La **polio bulbare** è una condizione rara che colpisce i nervi del cranio [3]. La **polio bulbo-spinale** è una combinazione di polio bulbare e spinale. La maggior parte dei pazienti migliorerà le funzioni muscolari e il controllo a causa della **reinnervazione** delle unità motorie. In alcuni casi, tuttavia, i neuroni motori sono stati danneggiati seriamente o completamente distrutti, con conseguente paresi permanente, più comune nelle estremità inferiori [6]. La paresi dopo la polio è flaccida, asimmetrica e combinata con atrofia muscolare.

Dopo un periodo stabile, alcuni pazienti con polio precoce (PP) possono avvertire una stanchezza muscolare crescente, dolore e/o affaticamento, una condizione denominata sindrome post-polio (PPS). La causa della PPS rimane poco chiara, ma probabilmente è dovuta a una degenerazione distale delle **unità motorie innervate ingrandite** [9]. Fattori che contribuiscono alla PPS possono essere l'invecchiamento e l'uso eccessivo di alcuni muscoli [3]. La PPS è solitamente una malattia neuromuscolare lentamente progressiva [7]. Il tempo medio che passa dalla poliomielite acuta al manifestarsi del PPS è riportato essere di circa 35 anni [8]. La prevalenza varia negli studi medici tra il 20-80% a seconda della popolazione studiata ed i criteri diagnostici. Ramlow ha trovato una prevalenza del 28,5% [9] e in un recente studio italiano la prevalenza è del 41% [10]. Le malattie concomitanti potrebbero, a causa dell'invecchiamento

dei pazienti, essere un problema crescente e confondere la diagnosi del PPS. Le diagnosi concomitanti più comuni sono, come nella popolazione normale, ipertensione, malattie cardio-vascolari e **diabete mellito** [11].

Nel 1952/53 un'epidemia di polio attraversò l'Europa, coinvolgendo l'Italia, lasciando molte persone con deficit neurologici. Dopo l'inizio dell'immunizzazione, tuttavia, il numero dei casi è diminuito rapidamente. Oggi un alto numero di persone vive con vari gradi di disabilità, dovuti alla PP, ed alcuni hanno sviluppato la PPS. I pazienti con polio acuta nel Nord Italia hanno ricevuto le prime cure nell'ospedale vicino a casa e poi sono stati trasferiti presso l'ospedale di Malcesine (MH) per un trattamento completo e la riabilitazione. Oggi i PP ricevono cicli di 3 settimane di riabilitazione ospedaliera al MH.

Lo scopo del presente studio è quello di analizzare la situazione medica attuale per i pazienti che hanno ricevuto riabilitazione dopo la polio acuta durante il periodo 1952-61 e la riabilitazione nel 2012 a Malcesine. La presenza, la gravità, il grado e la localizzazione della paresi, la capacità di camminare, gli aiuti per la deambulazione dopo il primo recupero 1952-1961 e 2012 sono stati analizzati. Nel 2012 sono state studiate le malattie concomitanti e la presenza di dolore. Inoltre, la prevalenza dei PPS secondo il criterio di March Of Dimes è stato stimato [13].

SOGGETTI E METODI

Lo studio si è svolto all'Ospedale di Malcesine (MH), nella Val di Sogno, sul Lago di Garda nel Nord Italia. L'ospedale ha trattato circa 350 pazienti all'anno nelle discipline di chirurgia ortopedica, reumatologia e riabilitazione dei pazienti polio. Il periodo di riabilitazione per i pazienti che hanno sofferto di polio acuta è lungo, nei casi più gravi oltre un anno. Lo scopo è quello di raggiungere l'autonomia. Durante le tre settimane di riabilitazione nel 2012 al MH, i pazienti sono stati esaminati da medici e fisioterapisti esperti. I PP hanno ricevuto un trattamento individuale e di gruppo. Sono stati identificati 71 pazienti affetti da polio acuta negli anni 1952-1961 che hanno ricevuto una prima riabilitazione dopo la polio acuta 1952-1961 e una riabilitazione nel 2012. Sono stati analizzati i documenti medici dei ricoveri durante gli anni 1952-1961 e la riabilitazione nel 2012. Durante il periodo di riabilitazione nel 2012 i pazienti sono stati sottoposti ad un esame completo di neurologia. Durante il periodo tra la prima riabilitazione dopo la polio acuta 1952-1961 e la riabilitazione del 2012 i pazienti hanno ricevuto una regolare valutazione da parte di un medico e di un fisioterapista all'ambulatorio clinico a Malcesine. E' stata effettuata un'intervista telefonica seguendo un questionario sulla fatica, l'intensità del dolore e la localizzazione dello stesso, ed i dispositivi di deambulazione, per aggiungere maggiori informazioni.

Per l'affaticamento è stata utilizzata una scala sulla gravità della fatica. I pazienti inclusi sono stati valutati individualmente se soddisfassero i criteri PPS secondo March and Dimes [13]. Basandosi sulla valutazione, sono stati divisi in due gruppi 1) pazienti che soddisfano i criteri diagnostici per PPS [12, 13] e 2) pazienti che non li soddisfano, ad es. pazienti PP. I PPS sono stati intervistati riguardo il manifestarsi di nuovi sintomi. E' stato calcolato il tempo intercorso dall'infezione polio acuta. I pazienti che nel 2012 soddisfavano i criteri sono stati comparati ai pazienti che non li soddisfavano, seguendo il progresso della disabilità nel 2012 e la gravità e la localizzazione delle paresi e dei dispositivi di deambulazione durante la scarica dall'ospedale di Malcesine. Per la definizione vedere la Tabella 1.

ANALISI DEI DATI

Gruppi e sottogruppi sono presentati come numeri e percentuali assoluti. Il confronto tra i gruppi è stato effettuato dall'**analisi chi 2** o test esatto di Fischer quando i numeri sono troppo piccoli. $P > 0.005$ è considerato significativo.

Tabella 1. Definizione della sindrome post polio (PPS) secondo March of Dimes, tempo dall'infezione acuta di polio ed inizio del PPS, affaticamento, dolore, paresi, il grado della paresi, dispositivi di deambulazione e malattie concomitanti.

La PPS è definita secondo il criterio di March of Dimes [13].

Criterio di March of Dimes

1. Una storia di poliomielite paralitica, come confermato dallo storico, esami neurologici e elettromiografia. 2. Un periodo di recupero funzionale parziale o completo, seguito da un periodo stabile di almeno 15 anni. 3. Aumento graduale o improvviso di debolezza muscolare persistente o progressiva o diminuzione della resistenza, con o senza affaticamento generalizzato, atrofia muscolare e dolore articolare. (All'insorgenza improvvisa può seguire un periodo di inattività, o trauma o chirurgia). 4. I sintomi dovrebbero persistere almeno un anno. 5. Esclusione delle cause.

Il tempo dall'infezione acuta di polio e inizio del PPS è calcolato e indicato in anni.

Affaticamento: è misurato con una scala di gravità di fatica con 9 domande relative a come la fatica interferisce con alcune attività e si riferisce e stima la sua gravità. Le domande vengono valutate su una scala di 7 punti in cui 1=fortemente in disaccordo e 7=totalmente d'accordo. Le risposte sono state classificate 1-7 [14].

Dolore: è classificato secondo la scala visiva analogica (VAS) 0-100 [15]. Il dolore è cronico quando supera i tre mesi. Il dolore è considerato grave quando il valore VAS è sopra i 50.

Paresi: è divisa in para-paresi, mono-paresi quando la paresi di una gamba o di un braccio è presente, tetra-paresi e **hemi-paresi**.

Il grado della paresi è diviso in grave, moderato o leggero. La funzione muscolare è stata classificata da 0-5. 0 è quando non vi è alcuna funzione muscolare e 5 è quando vi è una funzione muscolare normale. Una paresi è considerata grave quando i muscoli chiave sono valutati 0-1, moderata quando sono valutati 2-3 e leggera quando valutata 4-5.

I dispositivi di deambulazione sono divisi nell'uso della sedia a rotelle, due stampelle o una stampella/bastone e camminare senza aiuto.

Le malattie concomitanti sono state suddivise in ipertensione, malattie cardio-vascolari, diabete mellito, iper/ipotiroidismo e **malignità**.

RISULTATI

Nel presente studio sono stati inclusi 67 (90%) pazienti che hanno ricevuto riabilitazione sia dopo la poliomielite acuta nel periodo 1952-1961 che nel 2012 all'ospedale di Malcesine. Un paziente si è rifiutato di partecipare all'intervista telefonica, un altro è morto dopo il periodo di riabilitazione nel 2012 e due pazienti non hanno risposto alle ripetute chiamate telefoniche.

Tabella 2. Una presentazione di tutti i pazienti inclusi nei due gruppi PPS (pazienti che soddisfano i criteri PPS 2012) e PP (pazienti che non li soddisfano) secondo l'età in cui hanno contratto l'infezione di polio acuta, l'età attuale, genere, dolore, intensità del dolore secondo la scala analogica visiva (VAS) e dispositivi di deambulazione.

	Tutti I pazienti PPS + PP	PPS n=28	PP n=39	P
Età in mesi in cui è contratta l'infezione polio	30,5 (1-240) median 24	30,5(1-240) median 22	30 (1-72) median 24	Ns
Età attuale in anni	59 (52-71) median 60	61,5(56-71) median 63	58(52-64) median 59	Ns
Donne*	30/67 (45%)	17/30 (57%)	13/30(43%)	P=0,0484
Uomini	37/67 (55%)	11/37 (29%)	26/30 (71%)	Ns
Affaticamento	25/67 (37%)	18/28 (64%)	7/39 (18%)	P=0,0003
Presenza di dolore	52/67 (78%)	23/28 (82%)	29/39 (74%)	Ns
Intensità significativa del dolore VAS	50(0-100)	56(0-100)	43(0-90)	Ns
Utilizzatori di sedia e rotelle	15/67(22%)	14/28 (50%)	1/39 (2%)	P=0,0001
Camminano con 1-2 stampelle	23/67 (%)	10/28 (%)	13/39(%)	Ns
Camminano senza aiuti*	29/67(43%)	4/28 (14%)	25/39 (64%)	P=0,0001

* chi 2= 3,896 df=1 p= 0,0484

* Chi 2= 13,046 DF =1 p=0, 0003

* p=0, 0001 Test esatto di Fischer.

* Chi 2 = 14,510 DF=1 p= 0, 0001.

Per una presentazione di tutti i pazienti inclusi a seconda dell'età in cui è stata contratta la poliomielite acuta, età attuale, genere, prevalenza ed intensità del dolore, dispositivi di deambulazione nei due gruppi PPS e PP, consultare la Tabella 2. Ventotto pazienti (41.7%) soddisfano il criterio diagnostico per PPS secondo March Of Dimes. **Il tempo trascorso tra l'insorgere della poliomielite acuta e la diagnosi PPS è di 41 (20-28) anni con una media di 35 anni.** La PPS è più comune nei soggetti di sesso femminile. L'affaticamento e la dipendenza dalla sedia a rotelle è più comune nel gruppo PPS. Il dolore è leggermente più comune nel gruppo PPS e l'intensità secondo la scala VAS è più alta (55 e 45, rispettivamente).

Per il grado di paresi nella tranche 1952-1961 e nel 2012 consultare la Tabella 3. E' ovvio che esista un aumento delle paresi durante il periodo di tempo. I pazienti che soddisfano il criterio diagnostico per il PPS nel 2012 soffrono di una paresi più grave in fase di riabilitazione nel periodo 1952-1961 rispetto ai pazienti PP. Metà dei pazienti PPS sono utilizzatori di sedia a rotelle mentre solo uno nel gruppo PP è dipendente dalla sedia a rotelle.

Tabella 3. Tipologia e grado di paresi nei due gruppi di pazienti che soddisfano i criteri per la sindrome post-polio (PPS) nel 2012 e non (PP) al momento della prima riabilitazione all'ospedale di Malcesine (MH) nel 1952-1961 e dopo il ciclo di riabilitazione nel 2012.

	PPS dopo la riabilitazione nel 1952-61	PPS 2012	PP dopo la riabilitazione nel 1952-61	PP 2012	P
Tetra-paresi	5 (18%)	6 (21%)	0	0	ns
Grave para-paresi	1 (9%)	10 (55%)	1 (6%)	4 (20%)	P=0,053

Mono-paresi	12 (43%)	4 (14%)	19 (49%)	19 (49%)	chi 2= 7 p=0,007
Nessuna paresi	0	0	4 (10%)	0	ns

L'ipertensione è il più comune disturbi concomitante in entrambi I gruppi di pazienti come può essere visto dalla Tabella 4. Non c'è una differenza significativa tra la portata dei disturbi concomitanti tra i due gruppi.

Tabella 4. Le malattie concomitanti nei pazienti che soddisfano i criteri per la sindrome post-polio (PPS) 2012 e non (PP) tra i pazienti che hanno ricevuto riabilitazione dopo aver contratto la polio nel 1952-1961 e riabilitazione nel 2012 all'ospedale di Malcesine. Nessuna differenza statistica significativa è stata rilevata.

	Tutti I pazienti	PPS	PP
Ipertensione	19/67 (28%)	7/28 (25%)	12/39 (31%)
Malattie cardiache	5/67 (7%)	2/28 (7%)	3/39 (8%)
Malattie maligne	2/67(3%)	0/28	2/39 (5%)
Diabete mellito	4/67 (6%)	3/28 (11%)	1/39 (2, 5%)
Depressione	1/67 (1, 5%)	1/28 (3%)	0/39
Iper/ipotiroidismo	3/67 (5%)	2/28 (7%)	1/39(2, 5%)
Più di una malattia concomitante	8/67(12%)	6/28 (22%)	2/39 (5%)

DISCUSSIONE

Il presente studio ha dimostrato che circa quattro su dieci pazienti soddisfano i criteri per la PPS secondo March of Dimes. Nello studio di Ivanyi [16] attorno al 60% hanno sperimentato una conseguenza tardiva alla polio. Halstead [17] ha dichiarato che i nuovi sintomi più comuni sono affaticamento, dolore e debolezza muscolare. Il risultato di questi studi era basato su un sondaggio e non sull'esame dei pazienti, il che potrebbe influenzare i risultati. Per diagnosticare la PPS correttamente è necessario intervistare ed esaminare i pazienti così come analizzare i file medici, altrimenti i risultati potrebbero essere ingannevoli. Il numero dei pazienti a cui è stata diagnosticata la PPS è aumentato con il tempo dopo il contagio di polio acuta ed i pazienti PPS erano leggermente più anziani dei pazienti PP.

Possiamo solo ipotizzare sul motivo per cui alcuni pazienti hanno sviluppato la PPS ed altri no. E' essenziale scoprire perché i pazienti con PPS hanno sviluppato un disturbo neurologico progressivo. Il presente studio ha dimostrato somiglianze nel gruppo PPS e differenze rispetto ai pazienti PP non progressivi. Ulteriori studi dovrebbero elaborare le caratteristiche della PPS e le differenze tra il decorso della polio progressivo e non-progressivo delle conseguenze. Uno degli obiettivi della prima riabilitazione era quello di far camminare i pazienti ad ogni costo. Forse questo ha contribuito allo sviluppo della PPS come un uso eccessivo dei muscoli potrebbe contribuire allo sviluppo della PPS [11]. Secondo il presente studio è ovvio che i pazienti con le disabilità motorie più gravi dopo la poliomielite acuta abbiano un rischio maggiore di sviluppare la PPS. Nel presente studio le donne sono maggiormente colpite da PPS. Il genere femminile è stato descritto come un fattore di rischio per lo sviluppo della PPS [9, 10]. Il contrario era stato asserito da Farbu *et al.* con una più alta frequenza della PPS negli uomini rispetto alle donne. Jung *et al.* ha rilevato una peggiore qualità di vita nelle pazienti PPS di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile [18]. Tuttavia, la stessa differenza è stata rilevata nei normali controlli e, pertanto, è stato ipotizzato che il sesso può essere un fattore che crea confusione.

L'età al momento in cui è stata contratta l'infezione polio acuta sembra avere importanza per lo sviluppo della PPS. Un'età più avanzata è stata descritta come un fattore di rischio per la PPS [7]. Jung ha mostrato funzioni ridotte durante l'invecchiamento nei pazienti PPS [18].

Si potrebbe ipotizzare sulla base dei presenti risultati che l'invecchiamento potrebbe essere lo sfondo della crescente disabilità e non la PPS. Ciò è in accordo con lo studio di Jubelt [8] che mostra che i pazienti con una grave paresi iniziale hanno un grande rischio di sviluppare la PPS. Nei pazienti che soffrono di tetra-paresi possono essere coinvolti i muscoli respiratori [10] il che potrebbe causare l'affaticamento.

Secondo la definizione della PPS, il sintomo si manifesta almeno 15 anni dopo aver contratto l'infezione polio acuta e la PPS diventa più comune con il passare del tempo. Nel presente studio, il tempo medio intercorso tra l'infezione polio e la PPS è di 35 anni, il che è conforme allo studio fatto da Dalakas [19]. I pazienti che soddisfano i criteri diagnostici sono, quindi, più vecchi di quelli che non soddisfano i criteri PPS.

All'adempimento da parte di MH dopo il primo recupero non c'era alcuna differenza tra i due gruppi secondo mono e para paresi. Tuttavia, cinque pazienti nel gruppo PPS e nessun paziente PP sono stati colpiti da tetra paresi dopo la prima riabilitazione. Inoltre, quattro pazienti PP ma nessuno nel gruppo PPS avevano una forza muscolare normale dopo il 1952-61. I pazienti senza paresi sono stati inclusi in quanto secondo loro stessa ammissione avevano sofferto di una paresi alle gambe, pienamente recuperata.

L'interpretazione potrebbe essere che i pazienti con tetra paresi abbiano subito un effetto più grave sui neuroni motori e, quindi, un grande rischio di sviluppare la PPS. Inoltre, i pazienti senza paresi dopo il primo ricovero potrebbero avere avuto un'infezione meno grave e quindi un minor rischio di sviluppare la PPS.

Il dolore è un importante problema di lunga durata in entrambi i gruppi PPS e PP. L'intensità del dolore secondo la scala VAS era leggermente superiore nel gruppo PPS. Precedenti studi avevano mostrato che il dolore nei PP è nociceptivo a seconda del carattere e quando è presente un dolore neuropatico deve essere sospettata un'altra malattia [2, 20]. Il sovrautilizzo dei muscoli a causa di una paresi asimmetrica e disturbi degenerativi o infiammazioni muscolari potrebbero essere una spiegazione. Inoltre, il dolore potrebbe essere parte della depressione, specialmente quando è presente un dolore diffuso [21]. Tuttavia, i pazienti polio è riportato che non sono soggetti ad un alto rischio di depressione [21].

L'affaticamento è un sintomo importante nei pazienti PPS. Tuttavia, l'invecchiamento, malattie concomitanti ed il dolore potrebbero essere sintomi che portano a confusione. Questo sottolinea l'importanza di un'analisi approfondita ed una valutazione dell'affaticamento nel paziente [22].

Le malattie concomitanti sono leggermente più comuni nei pazienti che soddisfano i criteri diagnostici per il PPS rispetto ai pazienti che non lo soddisfano (53% contro il 43% rispettivamente). La differenza non raggiunge un valore statistico significativo. Oggi entrambi i PPS e i PP hanno raggiunto un'età in cui le malattie concomitanti sono comuni. I disturbi concomitanti possono aggiungere nuove disabilità e possono confondere nella diagnosi del PPS. Questo è supportato dai risultati del presente studio senza differenze nella presenza dei disturbi concomitanti nei due gruppi. Una limitazione dello studio, è che non è stato possibile includere tutti i pazienti che hanno effettuato la riabilitazione nel periodo 1952-1961 in quando molti di loro vivono in altre parti d'Italia ed alcuni **sono morti**.

Inoltre, i pazienti con la polio acuta più grave non hanno effettuato la riabilitazione all'ospedale di Malcesine. Pertanto non è noto sapere cosa sia successo ai casi più gravi di poliomielite acuta, ma probabilmente molti di loro sono morti durante la fase acuta. L'impatto sullo stato respiratorio iniziale non è, quindi, stato analizzato. I sintomi respiratori iniziali potrebbero costituire un fattore di rischio nello sviluppo della PPS. I file medici del primo ricovero nel 1952-1961 sono vecchi di oltre 50 anni e sono scritti a mano in un linguaggio diverso da quello utilizzato oggi. Durante gli anni '50 non è stato possibile effettuare un'esame neurofisiologico che è diventato una routine oggi. Un'altra limitazione è stata che l'inizio del PPS può essere lento ed è quindi difficile decidere esattamente quando sono iniziati i sintomi della PPS. E' quindi stato stimato l'inizio dei sintomi della PPS. Per migliorare le diagnosi ed il trattamento della PP e della PPS pensiamo sia importante eseguire un esame neurologico completo e generale ed analizzare attentamente i documenti medici. Inoltre, si dovrebbe eseguire una ricerca di biomarcatori ed altri parametri molecolari in modo che possano dare maggiori informazioni sulla differenza della patologia nelle due condizioni.

Tuttavia, va sottolineato che sia i pazienti del gruppo PPS che del gruppo PP necessitano entrambi di una riabilitazione e di un controllo annuale. E' di grande importanza essere consapevoli e condurre un esame generale al fine di diagnosticare le malattie concomitanti. Se trattato adeguatamente, la qualità della vita dei pazienti PPS e PP può migliorare.

CONFLITTO DI INTERESSI

Gli autori confermano che il contenuto di questo articolo non ha conflitto di interessi.

RINGRAZIAMENTI

Lo studio è stato approvato dalla commissione Etica Regionale all'Università di Verona, Italia.