

INFORMAZIONI PER IL PAZIENTE

Cos'è la malattia di von Willebrand

La Malattia di von Willebrand (VWD) è una malattia emorragica ereditaria dovuta a una carenza o a un'anomalia del Fattore von Willebrand.

Cos'è il fattore di von Willebrand

Il fattore von Willebrand (VWF) è una proteina prodotta dalle cellule endoteliali, che rivestono internamente i vasi sanguigni, e dai megacariociti, progenitori delle piastrine, elementi che circolano nel sangue e sono essenziali per evitare che la lesione di un vaso sanguigno dia luogo a un'emorragia.

Il VWF ha due funzioni fondamentali nel processo emostatico:

A) Favorisce l'adesione delle piastrine al sottoendotelio, uno strato della parete del vaso sanguigno che viene esposto in caso di lesione, permettendo così la successiva aggregazione delle piastrine tra loro in modo da formare un primo 'tappo' emostatico. Questo processo è detto di emostasi primaria.

B) Trasporta in circolo il Fattore VIII (FVIII) della coagulazione, componente essenziale per la formazione del coagulo definitivo da cui deriva l'emostasi secondaria. Il VWF, infatti, protegge il FVIII da un'eliminazione precoce e ne prolunga la persistenza in circolo, cioè l'emivita.

Pertanto, in genere, i pazienti con VWD presentano una riduzione sia del VWF che del FVIII circolante.

Quali tipi di malattia di von Willebrand esistono

Esistono diversi tipi di VWD, definiti dagli specialisti come:

Tipo 1: consiste in un difetto parziale di VWF che è presente in circolo in quantità ridotta rispetto al normale;

Tipo 2: dovuto ad anomalie della struttura del VWF che ne provocano una ridotta funzione;

Tipo 3: dovuto a una grave carenza della quantità di VWF circolante.

In genere, vi sono più membri affetti in una stessa famiglia, sia maschi che femmine, perché la malattia si trasmette attraverso uno dei genitori, e ciascun figlio/figlia ha il 50 % di probabilità di essere affetto dalla patologia.

In rari casi non vi è apparente trasmissione genetica e i genitori sono portatori asintomatici mentre la malattia è clinicamente evidente nel/la figlio/a.

Come si manifesta la malattia di von Willebrand

La VWD è una malattia eterogenea caratterizzata da diversi gradi di gravità che in genere sono correlabili all'entità del difetto di VWF e FVIII. Di conseguenza, i pazienti affetti possono presentare emorragie di variabile severità, sia spontanee (sangue dal naso, mestruazioni abbondanti, gengivorragie) che post-traumatiche a seguito di interventi chirurgici, estrazioni dentarie, traumi accidentali. Il rischio emorragico è direttamente correlato ai livelli di VWF e FVIII circolanti, aumenta con il decrescere dei livelli di FVIII e VWF ed è particolarmente significativo se i livelli di questi fattori sono inferiori al 10-20 % del normale.

Le manifestazioni più tipiche sono: le emorragie dal naso (epistassi) spontanee (frequenti soprattutto in età infantile), emorragie gengivali e quelle conseguenti a ferite o ad estrazioni dentarie e la tendenza a sviluppare ecchimosi diffuse. Nelle donne un sintomo tipico è rappresentato dalle mestruazioni abbondanti e dalle emorragie post-partum. Nei casi più gravi si possono manifestare emorragie massive dopo interventi chirurgici, o a carico delle articolazioni (emartri) e dei muscoli (ematomi), per lo più in conseguenza di traumi.

Eccezionali sono le emorragie cerebrali, che sembrano verificarsi solo dopo traumi gravi o per condizioni anatomiche predisponenti.

In che cosa consiste il trattamento

Il trattamento della VWD si basa essenzialmente su due presidi terapeutici.

Desmopressina (DDAVP). Farmaco sintetico, non derivato dal sangue, che ha la capacità di fare aumentare transitoriamente i livelli di FVIII e VWF, liberandoli dalle riserve presenti nelle cellule endoteliali che rivestono internamente i vasi sanguigni. Il farmaco può essere somministrato per via endovenosa o per via sottocutanea, con un piccolo ago. Per valutare la possibile efficacia del farmaco e il suo possibile utilizzo in caso di necessità, è opportuno eseguire una somministrazione test con prelievi di sangue da eseguire almeno 1 ora e 4 ore dopo la somministrazione del farmaco, per determinare i livelli di FVIII e VWF raggiunti. Questo permetterà al suo medico di valutare tipo, entità e durata della risposta terapeutica al farmaco.

Concentrati di FVIII/VWF somministrati mediante infusione endovenosa. Tale trattamento viene chiamato "terapia sostitutiva" e viene utilizzato nei pazienti che non possono giovare della somministrazione di DDAVP perché inefficace, controindicata o per la necessità di

garantire livelli più stabili e duraturi di FVIII e VWF, non ottenibili con la somministrazione di DDAVP. E' questo il caso, particolarmente, di interventi chirurgici a maggiore rischio emorragico e che richiedono una copertura emostatica più prolungata.

In casi selezionati, la somministrazione dei concentrati può, inoltre, essere effettuata in regime di profilassi, cioè in assenza di emorragia, ad intervalli preordinati e in maniera continua. Ciò consente di prevenire gran parte degli episodi emorragici spontanei e secondari a traumi, ma, specialmente, gravi emorragie gastroenteriche o la comparsa di ematridi. La prevenzione di questi ultimi, in particolare, è molto importante poiché consente di impedire le loro conseguenze sulla funzionalità delle articolazioni.

Alternative al trattamento sostitutivo

Esistono dei farmaci emostatici, denominati antifibrinolitici, che possono essere d'aiuto, soprattutto per le emorragie di minor gravità, senza aumentare però i livelli di FVIII/VWF. I farmaci anti-fibrinolitici [acido tranexamico (Ugurol, Tranex)] possono contribuire a controllare soprattutto piccole emorragie del naso, della bocca e dell'apparato gastroenterico o essere usati assieme alla DDAVP e/o alla terapia con concentrati di FVIII/VWF. In genere, vengono somministrati per bocca, come sciacqui orali, per applicazioni locali e per via endovenosa.

Nelle donne in età fertile, le mestruazioni abbondanti possano essere frequenti e causare anemia cronica da carenza di ferro, che rende necessaria la terapia con preparati a base di ferro. Va ricordato che le stesse mestruazioni abbondanti e la carenza di ferro possono compromettere la qualità della vita. In questi casi, può risultare utile l'utilizzo di preparati estroprogestinici che devono, comunque, essere sempre prescritti previa consulenza da parte del Ginecologo.

Prodotti per la terapia sostitutiva

Attualmente i concentrati plasma-derivati per il trattamento della VWD disponibili in commercio contengono in concentrazioni variabili il VWF ed il FVIII. Sono ottenuti dal plasma di donatori sani che sono risultati negativi ai test di screening per i virus dell'epatite B (HBV) e C (HCV) ed il virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Per aumentare ulteriormente la sicurezza della terapia, i concentrati vengono sottoposti a procedure di inattivazione/esclusione virale che consentono l'eliminazione di tali virus. La scelta del prodotto da utilizzare per il trattamento dipende, perciò, dalla valutazione dei rischi e dei benefici, dalla risposta individuale del paziente al prodotto stesso, dalla disponibilità dei diversi prodotti, dalle preferenze del paziente. Essa viene, quindi, effettuata dopo un approfondito dialogo tra medico e paziente (o in caso di minori, con i suoi genitori) nel corso del quale egli/essi viene/vengono informato/i dei potenziali rischi e benefici derivanti dalla scelta di uno o di altro prodotto tra quelli disponibili.

Benefici attesi

Numerosi studi hanno dimostrato la validità e i benefici della terapia con DDAVP o del trattamento sostitutivo della VWD. Fra i principali vantaggi vi è la risoluzione e la prevenzione delle emorragie. Questi farmaci sono, infatti, in grado di prevenire e curare le emorragie durante le estrazioni dentarie e gli interventi chirurgici o le emorragie spontanee, quali ad esempio le epistassi, particolarmente frequenti in età pediatrica o giovanile.

Rischi connessi al trattamento

Desmopressina (DDAVP)

Il farmaco è in genere ben tollerato. Talvolta, poco dopo la somministrazione, si può verificare sensazione di calore al volto, un modesto rialzo della pressione arteriosa o sensazione di palpitazione; più raramente cefalea. Questi effetti sono in genere di breve durata e scompaiono spontaneamente, senza necessità di provvedimenti terapeutici specifici. Poiché la desmopressina induce una ritenzione di liquidi, soprattutto quando si effettuano somministrazioni ripetute del farmaco, si raccomanda di ridurre l'assunzione di liquidi durante il trattamento. Per gli effetti di accumulo di liquidi con diluizione del sodio ematico, nei bambini al di sotto dei due anni di età sono state descritte crisi epilettiche. Sono stati eccezionalmente riportati casi di trombosi, soprattutto arteriose, in soggetti che presentavano pre-esistenti patologie cardiovascolari o rilevanti fattori di rischio trombotico. Per questi motivi, la desmopressina è controindicata nei bambini di età inferiore ai 2 anni e nei pazienti con patologia cardiovascolare già nota o con significativi fattori di rischio trombotico. Il farmaco non va utilizzato, inoltre, nei soggetti con un tipo particolare di VWD, definito 2B, in cui può indurre una piastrinopenia più o meno marcata, con formazione di aggregati piastrinici in circolo.

In caso di necessità di trattamento protratto, si può verificare che, dopo alcune somministrazioni, la desmopressina non consenta di ottenere livelli di VWF e FVIII sufficienti a garantire la copertura emostatica, a causa dell'esaurimento delle riserve disponibili di tali fattori. In queste situazioni, perciò, occorre controllare accuratamente i livelli nel sangue di VWF e FVIII, in modo da verificare l'efficacia del trattamento e valutare la necessità di somministrare concentrati di FVIII/VWF.

Concentrati di FVIII/VWF

A) Sicurezza virale: fino al 1985, i concentrati plasma-derivati non erano sottoposti a procedure specifiche atte ad inattivare o eliminare eventuali virus contaminanti (metodiche di inattivazione/esclusione virale). Il loro uso fu perciò associato alla trasmissione di infezioni virali, come quelle da HBV, HCV e HIV. In seguito, l'applicazione di metodiche di inattivazione/esclusione virale ha progressivamente consentito di ottenere concentrati plasma-derivati sempre più sicuri rispetto alla trasmissione di tali virus.

Da oltre un ventennio, infatti, non sono più stati segnalati casi di trasmissione di epatite virale o HIV correlabili all'uso dei concentrati plasma-derivati per il trattamento della VWD. Tuttavia, l'origine biologica di questi prodotti non consente di considerare nullo il rischio di trasmissione di agenti infettivi mediante la loro somministrazione. In particolare, non può essere escluso il rischio di trasmissione di agenti virali o altri patogeni non noti o emergenti e resistenti alle attuali metodiche di inattivazione/esclusione come, per esempio, il Parvovirus B19 o il Parvo 4, la cui presenza nei plasma-derivati è stata anche recentemente confermata da un ampio studio condotto dal CDC degli USA.

Dal 1992 la produzione di concentrati “ricombinanti” di FVIII e FIX, la cui carenza causa rispettivamente l'emofilia A e l'emofilia B, ha consentito che il rischio di trasmissione di infezioni virali trasmesse dal sangue e dai suoi derivati sia ulteriormente minimizzato. Infatti questi concentrati non derivano dal plasma umano, ma sono prodotti utilizzando colture di cellule nelle quali, con tecnologie di ingegneria genetica, vengono sintetizzati il FVIII o FIX. Allo stato attuale, nessun prodotto ricombinante contenente VWF è disponibile in commercio. Sono, però, in corso sperimentazioni cliniche con farmaci contenenti VWF ricombinante, i cui risultati potrebbero in futuro modificare le attuali indicazioni alla terapia con concentrati di FVIII/VWF.

B) Sviluppo di inibitori: In rari pazienti con VWD tipo 3, associata a una carenza più marcata di VWF e con sintomi emorragici più gravi, si possono sviluppare anticorpi inibitori. Si tratta di anticorpi specifici diretti contro il VWF o più raramente verso il FVIII, che rendono quasi o del tutto inefficace il trattamento sostitutivo. Questi pazienti presentano, in genere, mutazioni geniche rappresentate da delezioni parziali o totali del gene. In alcuni dei pazienti che sviluppano inibitore sono, inoltre, state segnalate manifestazioni allergiche gravi, come reazioni anafilattiche in associazione al trattamento con concentrati che contengano il VWF. Il rischio di comparsa di inibitore non può mai considerarsi del tutto nullo nel corso della vita dei pazienti con VWD di tipo 3, mentre non sono mai stati segnalati inibitori nei pazienti con VWD di tipo 1 e 2. Perciò, è consigliabile eseguire un test per inibitore almeno una volta all'anno (in occasione dei controlli di check-up annuali), nonché prima di sottoporsi a intervento chirurgico, specie se programmato, e ogni qualvolta ci sia anche il minimo sospetto di inefficacia o minore efficacia del trattamento sostitutivo usualmente praticato. Non sono attualmente disponibili evidenze scientifiche che dimostrino un diverso rischio di sviluppo di inibitori con l'uso di un particolare concentrato plasma-derivato di FVIII/VWF.

Probabilità di successo/insuccesso del trattamento

L'insuccesso del trattamento sostitutivo è molto raro ed è dovuto, prevalentemente, all'utilizzo di dosi inadeguate e/o non somministrate ai dovuti intervalli e/o alla sospensione del trattamento prima della completa risoluzione dell'emorragia o, ancora, a cause anatomiche responsabili di emorragie in corso di interventi chirurgici. Ciò implica che è molto importante che Lei/suo figlio/a si attenga strettamente alle prescrizioni fornite dal

suo medico e che lo informi, tempestivamente, in caso noti una minore efficacia del trattamento sostitutivo. Un'altra causa di insuccesso è legata all'eccezionale sviluppo di inibitori.

Possibili conseguenze legate allo sviluppo di inibitore

Le conseguenze legate allo sviluppo di inibitore dipendono dal livello di inibitore presente in circolo e/o dalla possibile insorgenza di reazioni allergiche in caso si continuino ad utilizzare farmaci contenenti VWF.

In assenza di reazioni allergiche, anche in presenza di inibitore, è possibile mantenere l'efficacia del trattamento aumentando le dosi di concentrato contenente VWF utilizzato.

Non vi sono, attualmente, evidenze cliniche che consiglino di attuare un trattamento definito di "induzione dell'immunotolleranza", volto a smorzare la risposta del sistema immunitario del paziente e a far scomparire l'inibitore. Tuttavia, in alcuni casi, il suo medico potrebbe consigliarle di intraprenderlo. Esso consiste nell'infusione di concentrato di FVIII/VWF, spesso ad alte dosi, preferibilmente tutti i giorni o a giorni alterni, fino alla scomparsa dell'inibitore. In alternativa, le emorragie potranno essere trattate e/o prevenute con l'utilizzo di concentrati diversi: un concentrato di FVIII ricombinante non contenente neppur minime tracce di VWF, il fattore VII attivato ricombinante o il concentrato di complesso protrombinico attivato. I primi due sono concentrati ricombinanti, prodotti in linee cellulare coltivate senza utilizzare proteine di derivazione umana o animale, l'ultimo è un concentrato derivante da plasma umano. Questi prodotti sono, però, generalmente meno efficaci della terapia sostitutiva con il fattore mancante e perciò la risposta al trattamento in seguito al loro uso dovrà essere monitorata, caso per caso e in occasione di ogni emorragia. Ciò richiede la sua collaborazione e Lei è, pertanto, invitato a segnalare al suo medico, tempestivamente, ogni sintomo che le faccia sembrare che la terapia che le è stata prescritta non sia sufficientemente efficace e ogni sintomo anomalo che dovesse, eventualmente, riscontrare.

Possibili conseguenze in caso non venga eseguito puntualmente il trattamento prescritto

Non attenersi al trattamento prescritto comporta un rischio di mancata guarigione e/o di recidive emorragiche con conseguente rischio di danni permanenti. In particolare, in caso le emorragie che coinvolgano organi vitali, vi è un possibile rischio che esse siano pericolose per la vita.

La scelta del tipo di trattamento

Come già evidenziato, la scelta del tipo di trattamento è frutto di un dialogo approfondito tra medico e paziente. Quest'ultimo o i suoi genitori (in caso di minori) viene/vengono direttamente coinvolto/i nel processo decisionale al fine di favorirne l'adesione al trattamento, alle prescrizioni terapeutiche e al monitoraggio dell'efficacia del trattamento stesso.

Inoltre, la stessa condivisione con il paziente di ogni decisione terapeutica è volta a tenere nella dovuta considerazione le sue specifiche esigenze e/o eventuali limitazioni che potrebbero influire sulla sua adesione alla terapia e sulla precisa esecuzione della terapia prescritta.

Modulo di Consenso alla somministrazione-test di desmopressina

Gentile Signora/e,

A Lei/suo figlio/a è stata diagnosticata la malattia di von Willebrand. Questa malattia emorragica ereditaria può associarsi ad un rischio significativo di emorragie, sia spontanee che dopo trauma, estrazioni dentarie o interventi chirurgici. Per fermare l'emorragia o prevenirla, ci sono dei farmaci specifici per la malattia di von Willebrand. La desmopressina o DDAVP è un farmaco sintetico, non derivato dal sangue, che ha la capacità di fare aumentare transitoriamente i livelli di FVIII e VWF liberandoli dalle cellule endoteliali che rivestono internamente i vasi sanguigni.

Tuttavia, il farmaco non risulta efficace in tutti i pazienti e per valutare la sua possibile futura utilità in caso di necessità, è opportuno eseguire una somministrazione test con prelievi di sangue da eseguire almeno 1 ora e 4 ore dopo la somministrazione del farmaco. Questo permetterà di valutare il tipo, l'entità e la durata della risposta.

Il farmaco può essere somministrato per via endovenosa diluita in soluzione fisiologica con una fleboclisi o per via sottocutanea con un piccolo ago.

Talvolta si può verificare sensazione di calore al volto, un modesto rialzo della pressione arteriosa o sensazione di palpitazione; più raramente cefalea. Questi effetti sono in genere di breve durata e scompaiono senza necessità di provvedimenti terapeutici specifici. Si raccomanda, comunque, di ridurre l'assunzione di liquidi durante il trattamento con desmopressina a causa del rischio di accumulo di liquidi connesso alla somministrazione del farmaco. Sono stati eccezionalmente riportati casi di trombosi, soprattutto arteriose, che possono associarsi alla presenza di condizioni cardiocircolatorie predisponenti. Nei bambini sotto i due anni di età sono state descritte crisi epilettiche dovute all'effetto di diluizione del sodio ematico.

Le chiediamo pertanto il consenso alla somministrazione-test del farmaco a Lei/a suo figlio/a e alla esecuzione dei prelievi di sangue per misurare i livelli di fattore VIII e di fattore von Willebrand e determinare la risposta alla somministrazione di questo farmaco.

Questa informazione al consenso per il trattamento è fornita

☐ ***al paziente*** ☐ ***al genitore/tutore del paziente minore***

COGNOME NOME

LUOGO E DATA DI NASCITA:

dal dott./dott.ssa FIRMA

Il paziente/genitore/tutore del paziente, avendo ricevuto e compreso le informazioni relative alle motivazioni per cui si propone il test, ai possibili benefici e ai rischi correlati alla somministrazione di desmopressina e alle eventuali alternative terapeutiche,

☐ ***acconsente*** ☐ ***non acconsente*** ***all'esecuzione della somministrazione test.***

Data FIRMA

MODULO DI CONSENSO INFORMATO

Luogo

Data

Responsabile Unità Operativa	<i>Gentile Signore, Nella relazione di cura fra medico e paziente è importante che vi siano dei momenti in cui confrontarsi sulle scelte di salute: in particolare, è suo diritto ricevere tutte le informazioni necessarie per poter condividere con il Suo medico, in modo consapevole, la scelta relativa al trattamento.</i>
Prof./Dott.	
Tel.	
Email	<i>Questo documento ha lo scopo di affiancare il medico nel fornirle un'informazione corretta e completa riguardo le sue condizioni cliniche, affinché Lei possa esprimere una scelta libera e informata.</i>
Altri riferimenti:	Questa informazione al consenso per il trattamento è fornita al ☐ paziente
Referenti di Area	COGNOME: _____ NOME: _____
Prof./Dott.	DATA NASCITA: _____ LUOGO: _____
Tel.	☐ genitore/tutore di paziente minore
Email	
Prof./Dott.	
Tel.	
Email	Dal dott./dott.ssa: Cognome: _____ Nome: _____

1. Condizioni/motivazioni cliniche per cui si propone il trattamento:

Ha compreso le condizioni cliniche per cui mi si propone il trattamento?

☐ Ho chiesto ulteriori chiarimenti

2. Informazioni riguardo il trattamento di cui è allegata una scheda informativa

Ha compreso le informazioni riguardo il trattamento?

☐ Ho chiesto ulteriori chiarimenti

3. Benefici attesi:

Ha compreso i benefici attesi?

☐ Ho chiesto ulteriori chiarimenti

4. Probabilità di successo e insuccesso riguardo il trattamento:

Ha compreso le probabilità di successo e insuccesso riguardo il trattamento?

☐ Ho chiesto ulteriori chiarimenti

5. Rischi connessi con il trattamento:

Ha compreso i rischi connessi con il trattamento?

☐ Ho chiesto ulteriori chiarimenti

6. Possibili conseguenze associate allo sviluppo di inibitore:

Ha compreso le possibili conseguenze associate all'eventuale sviluppo d'inibitore?

☐ Ho chiesto ulteriori chiarimenti

7. Possibili alternative relative a quanto proposto:

Ha compreso le eventuali possibili alternative relative a quanto proposto?

☐ Ho chiesto ulteriori chiarimenti

8. Possibili conseguenze nel caso non venga eseguito il trattamento:

Ha compreso le conseguenze derivanti dalla mancata esecuzione?

☐ Ho chiesto ulteriori chiarimenti

DICHIARAZIONE DEL MEDICO

Io sottoscritto dichiaro di aver informato il paziente/i genitori del paziente..... sulle sue condizioni cliniche/le condizioni cliniche del loro figlio..... sui relativi possibili trattamenti, procedure ed accertamenti, in modo chiaro, con linguaggio semplice, assicurandomi della sua/loro comprensione, di aver risposto ad ogni domanda. Dichiaro, inoltre di prendere atto della sua/loro libera decisione di seguito espressa.

Data/...../.....

Firma del medico

FIRMA RELATIVA A INFORMAZIONI RICEVUTE

Io sottoscritto/Noi sottoscritti dichiaro/dichiariamo di aver ricevuto informazioni che mi/ci hanno permesso di comprendere le mie condizioni cliniche/le condizioni cliniche di nostro figlio e di scegliere liberamente tra le varie opzioni disponibili, anche alla luce degli ulteriori chiarimenti da me/da noi richiesti, quale prodotto utilizzare per la mia terapia sostitutiva/la terapia sostitutiva di nostro figlio....., affetto da emofilia..... nato a..... il.....

Data/...../.....

Firma del paziente

Firma dell'eventuale mediatore culturale

Firma dei genitori/tutore in caso di minore

Padre..... nato a il.....

FIRMA.....

Madre..... nata a il.....

FIRMA.....

Tutore..... nato a il.....

FIRMA.....

Firma dell'eventuale mediatore culturale

ESPRESSIONE DEL CONSENSO

Le/Vi viene qui richiesto di dichiarare o di rifiutare il suo/vostro consenso a utilizzare per la sua terapia sostitutiva / per la terapia sostitutiva di suo figlio il prodotto della ditta di cui ha/avete ricevuto copia del Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Potrà/Potrete comunque, in qualsiasi momento successivo, revocare il consenso che qui sta/state esprimendo.

Io sottoscritto/noi sottoscritti, valutate le informazioni ricevute:

☐ ACCONSENTO

☐ NON ACCONSENTO

al trattamento con **INSERIRE NOME COMMERCIALE DEL PRODOTTO**

in Regime

Data/...../.....

Firma del paziente.....

Firma dei genitori/tutore in caso di minore

Padre..... **nato a** **il**.....

FIRMA.....

Madre..... **nata a** **il**.....

FIRMA.....

Tutore..... **nato a** **il**.....

FIRMA.....

REVOCA DEL CONSENSO:

Io sottoscritto/noi sottoscritti, ..., dopo essere stato informat/i sulle motivazioni e la natura dell'atto clinico proposto, sui suoi benefici, rischi, alternative, e sulle conseguenze cui mi espongo/esponiamo nostro figlio nel caso in cui non venga eseguito, revoco/revochiamo il consenso precedentemente espresso.

Data/...../.....

Firma del paziente.....

Firma dei genitori/tutore in caso di minore

Padre..... **nato a** **il**.....

FIRMA.....

Madre..... **nata a** **il**.....

FIRMA.....

Tutore..... **nato a** **il**.....

FIRMA.....