

PREZENTĂRI DE CAZ

Reacții de hipersensibilitate induse de sulfonamide nonantibiotice – prezentare de caz clinic**Hypersensitivity reactions induced by non-antimicrobial sulfonamides – case report**

Larisa Ștefănescu, Elena Cristina Bălă, Sabina-Loredana Corcea, Selda Ali

First published: 24 octombrie 2019

Editorial Group: MEDICHUB MEDIA

DOI: 10.26416/Aler.3.3.2019.2572

Abstract

This paperwork brings to the fore, starting from the case presentation of a patient, the hypersensitivity reactions to non-antibiotic sulfonamides, which are rarely encountered, problems of cross-reactivity and management options for patients with previous reactions.

We present the case of a 70-year-old patient diagnosed with hypertension, uncontrolled type 2 diabetes mellitus and systemic reactions after the administration of oral antidiabetic and COX-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs who was referred for evaluation and establishment of therapeutic alternatives for oral antidiabetic agents.

The clinical exam was within normal limits. The lab results revealed hyperglycemia and elevated glycosylated hemoglobin level.

The patient tolerated the administration of dapagliflozin.

In conclusion, hypersensitivity reactions to non-antibiotic sulfonamides are rarely encountered unlike the reactions to antibacterial sulfonamides.

The diagnosis and finding a therapeutic alternative are important when the treatment with oral antidiabetics is indispensable.

Keywords

hypersensitivity reactions, cross-reactivity, non-antimicrobial sulfonamides, sulfonylureas, type 2 diabetes mellitus, oral antihyperglycemic agents

Rezumat

Această lucrare aduce în prim-plan, pornind de la prezentarea de caz a unei paciente, reacțiile de hipersensibilitate la sulfonamidele nonantibiotice, rar întâlnite, problemele de reactivitate încrucișată și opțiunile de management pentru pacienții cu reacții anterioare.

Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 70 de ani, hipertensivă, cunoscută cu diabet zaharat de tip 2 necontrolat terapeutic și cu reacții sistemice post-administrare de antidiabetice orale (sulfoniluree) și antiinflamatoare nesteroidiene COX2 selective în antecedente, care s-a prezentat în vederea evaluării alergologice a reacțiilor și stabilirii de alternative terapeutice pentru medicația antidiabetică orală.

Examenul clinic a fost în limite normale. Evaluarea paraclinică a evidențiat valori crescute ale glicemiei à jeun și a hemoglobinei glicozilate și a exclus statusul atopic.

S-a efectuat test de expunere orală controlată la dapagliflozin, pe care pacienta l-a tolerat.

De reținut că reacțiile de hipersensibilitate la sulfonamidele nonantibiotice sunt rar întâlnite, spre deosebire de reacțiile la sulfonamidele antibiotice. Diagnosticul și găsirea unei variante terapeutice sunt importante când tratamentul cu antidiabetice orale este indispensabil.

Cuvinte cheie

[reacții de hipersensibilitate \(/reviste/alergologia?tag=reacții de hipersensibilitate\)](#)

[reactivitate încrucișată \(/reviste/alergologia?tag=reactivitate încrucișată\)](#)

[sulfonamide nonantibiotice \(/reviste/alergologia?tag=sulfonamide nonantibiotice\)](#)

[diabet zaharat tip 2 \(/reviste/alergologia?tag=diabet zaharat tip 2\)](#)

[antidiabetice orale \(/reviste/alergologia?tag=antidiabetice orale\)](#)

Prezentare de caz

Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 70 de ani care a fost diagnosticată cu diabet zaharat de tip 2 în urmă cu doi ani. Aceasta a fost îndrumată către serviciul nostru de către medicul diabetolog curant. Pacienta a prezentat multiple episoade de urticarie generalizată asociată inconstant cu dispnee, debutate la aproximativ o oră de la inițierea tratamentului cu antidiabetice orale din mai multe clase (sulfoniluree – gliclazidă, gliclazidă, glibenclamidă; biguanidă – metformin; metiglinide – repaglinidă). Simptomatologia s-a remis în urma administrării de antihistaminice H1 și corticoterapie sistemică – hemisuccinat de hidrocortizon.

De asemenea, aceasta a prezentat un episod similar debutat la aproximativ o oră după administrarea unui comprimat de celecoxib. Pacienta tolerează fără incidente administrarea la nevoie a altor antiinflamatoare nesteroidiene și administrarea cronică de indapamid. Nu a putut însă preciza dacă a utilizat sulfonamide antibiotice până în prezent. Din antecedentele personale patologice reținem hipertensiunea arterială esențială controlată terapeutic, obezitate de grad II și spondiloză cervicală. Anterior internării, pacienta urma tratament cronic la domiciliu cu nebivolol, indapamid și rosuvastatin.

După obținerea consimțământului informat din partea pacientei și întreruperea beta-blocantului (nebivolol), am inițiat tratamentul cu dapagliflozin, în acord cu medicul diabetolog. Pacienta a tolerat administrarea dozei zilnice necesare, respectiv 10 mg/zi, fără să prezinte semne sau simptome sugestive pentru o reacție de hipersensibilitate de tip imediat sau tardiv.

Analizele de laborator au fost modificate în contextul patologiilor de fond: diabet zaharat de tip 2.

În urma evaluării am sistat tratamentul cu indapamid, ca urmare a efectului diuretic al dapagliflozinului.

Structura chimică și reactivitatea încrucișată la sulfonamide

Sulfonamidele sunt medicamente frecvent utilizate în practica medicală curentă, fiind prescrise pentru patologii diverse care afectează toate categoriile de vârstă. Acestea sunt împărțite în două grupuri distincte atât ca structură chimică, cât și ca utilizare clinică, fiind reprezentate de sulfonamide antibiotice și nonantibiotice.

Incidența reacțiilor de hipersensibilitate (RHS) variază între 3% și 6%⁽¹⁾, acestea fiind mai frecvent raportate în urma utilizării sulfonamidelor antibiotice (sulfametoxazol în combinație cu trimetoprim, sulfadoxină și sulfapiridină)⁽²⁾.

Sulfonamidele sunt medicamente care posedă o grupare sulfonamică ($\text{SO}_2\text{-NH}_2$). Sulfonamidele antibiotice dețin două grupări funcționale: o grupare arilaminică (o grupare aminică legată la un nucleu benzenic în poziția N4) și un nucleu aromatic (conține N) legat de gruparea sulfonamică (figura 1). Prezența ambelor grupări se pare că are rol central în apariția reacțiilor de hipersensibilitate.



Figura 1. Structura chimică a unor sulfonamide (adaptat după Slatore CG și Tilles SA, 2004)⁽¹⁰⁾

(/image/9376/0/figura_1_structura_chimica_a_unor_sulfonamide_adaptat_dupa_slatore_cg_si_tilles_sa_2004_10_9376.png)

Sulfonamidele nonantibiotice reprezintă un grup divers de medicamente (tabelul 1). Această categorie de medicamente, comparativ cu cea antimicrobiană, nu conține gruparea arilaminică și nici un nucleu aromatic, care ar avea rol în reacțiile încrucișate dintre cele două categorii. O excepție importantă este sulfasalazina, care este metabolizată în sulfapiridină (antibiotic sulfonamic) de către flora de la nivelul mucoasei intestinale și astfel poate da reacții încrucișate cu sulfonamidele antibiotice. Astfel, sulfasalazina, care este utilizată ca medicație antireumatică, ar trebui evitată de pacienții cu RHS la sulfonamidele antibiotice. Antiretroviralele care se folosesc în tratarea infecției cu HIV dețin o grupare arilaminică (tabelul 2), dar nu s-a demonstrat existența reactivității încrucișate cu sulfonamidele antibiotice⁽³⁾.

Tabelul 1. Clasificarea sulfonamidelor nonantibiotice (adaptat după Wulf NR și Matuszewski KA, 2013)⁽¹⁾

(/image/9373/0/tabelul_1_clasificarea_sulfonamidelor_nonantibiotice_adaptat_dupa_wulf_nr_si_matuszewski_ka_2013_9373.png)

Tabelul 2. Clasificarea sulfonamidelor în funcție de prezența grupării arilaminice (adaptat după Schnyder B și Pichler WJ, 2013)⁽⁹⁾

(/image/9377/0/tabelul_2_clasificarea_sulfonamidelor_in_functie_de_prezenta_gruparii_arilaminice_adaptat_dupa_sch_9377.png)

Datele privind reactivitatea încrucișată între sulfonamidele antibiotice și cele nonantibiotice sunt puține și provin din studii observaționale. Rapoartele pe această temă nu susțin existența unei reactivități încrucișate între cele două categorii și sugerează că măsurile de evitare a sulfonamidelor nonantibiotice la pacienții cu reacții anterioare la sulfonamide antibiotice sau alte sulfonamide nonantibiotice nu sunt justificate clinic^(4,5).

Unul dintre cele mai extinse studii, care a evaluat peste 8 milioane de pacienți, sugerează că indivizii cu o RHS documentată la sulfonamidele antibiotice au asociat reacții mai frecvente la sulfonamidele nonantibiotice (10%), comparativ cu grupul care a tolerat administrarea de sulfonamide antibiotice (1,6%). De asemenea, rezultatele au arătat că pacienții cu istoric de RHS la sulfonamidele antibiotice au prezentat reacții, în procent mai mare, după administrarea de peniciline (14%). În plus, a fost evidențiat un risc mai mare de a reacționa la sulfonamidele nonantibiotice în rândul pacienților cu istoric de reacții la peniciline decât în cazul celor cu istoric de reacții la sulfonamidele antibiotice⁽⁴⁾.

Mecanismele RHS la sulfonamide

Fiziopatologia RHS la sulfonamide nu a fost pe deplin elucidată. Reacțiile de hipersensibilitate la sulfonamide implică mecanisme IgE-mediate, ocazional de IgG și diferite tipuri de reacții mediate de celulele T. Cel mai frecvent analizate sunt sulfonamidele antibiotice, în special sulfametoxazolul.

Se presupune că formele intermediare ale medicamentelor ar fi implicate în patogeniza reacțiilor de hipersensibilitate, dar au fost propuse și ipoteze care implică interacțiunea directă între sulfonamidele nemetabolizate și receptorii celulelor T⁽⁶⁾.

Sulfonamidele antibiotice sunt metabolizate pe mai multe căi. O parte din medicament este acetilat (de către N-acetil transferază) la partea de arilamină pentru a forma metaboliți nontoxici care sunt excretați în urină. Alternativ, gruparea arilaminică poate fi N-oxidată prin intermediul citocromului P450 pentru a forma metaboliți reactivi. Acești metaboliți pot acționa ca haptene care se leagă covalent la proteine de transport. Aceste complexe proteine-haptene pot fi recunoscute ca străine și pot declanșa o reacție imunologică.

Alți metaboliți intermediari pot avea acțiune directă citotoxică^(6,7).

Există factori care încetinesc metabolizarea medicamentelor, cum ar fi în cazul infecției cu HIV (acetilare lentă și/sau deficiență de glutatión), ceea ce crește expunerea la metaboliții intermediari și implicit crește probabilitatea apariției reacțiilor de hipersensibilitate⁽⁸⁾.

Tablou clinic

Sulfonamidele sunt asociate cu reacții adverse diverse, însă doar unele pot fi încadrate ca reacții de hipersensibilitate. RHS apar cel mai frecvent la categoria de sulfonamide antibiotice (cea mai frecventă cauză după beta-lactamine) și foarte rar la cele nonantibiotice.

RHS IgE-mediate (urticarie și anafilaxie) sunt destul de rare, la fel ca reacțiile mediate de anticorpi IgG (în principal anemie hemolitică).

Cel mai frecvent sunt întâlnite reacțiile mediate de limfocitele T, cu grade diferite de severitate (exantem maculo-papulos), DRESS (rash morbiliform însoțit de simptome sistemice și eozinofilie), eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliza epidermică toxică (NET)⁽⁹⁾.

Reacțiile IgE-mediate sunt reacții imediate, care presupun activarea și degranularea mastocitului cu eliberarea de mediatori vasoactivi care conduc la apariția urticariei, angioedemului și a manifestărilor sistemice amenințătoare de viață (bronhospasm, hipotensiune).

Reacțiile mediate de limfocitul T sunt reacții întârziate, însă intervalul de apariție al reacției scade dacă pacientul este reexpus la medicament, cele mai severe fiind DRESS și SSJ/NET.

DRESS este una dintre reacțiile mediate de limfocitul T, cu un grad de severitate ridicat, care se manifestă printr-un rash morbiliform sau maculo-papulos acompaniat ori precedat de febră. Simptomele apar la 1-2 săptămâni de la inițierea tratamentului (în cazul readministrării pot apărea după 1-2 zile) și debutează, de obicei, cu febră însoțită de stare de rău și faringită. Frotiul de sânge periferic poate arăta limfocitoză atipică și eozinofilie. Afectarea sistemică poate fi evidențiată prin alterarea funcției hepatice, renale, citopenii și infiltrate pulmonare. După întreruperea medicamentului cauzal, simptomele se remit de regulă după 1-2 săptămâni^(10,11). Există cazuri în care simptomele asociate DRESS pot avea caracter recurent chiar dacă medicamentul a fost întrerupt, situație legată, se pare, de reactivarea virusului herpetic 6, virusului Epstein-Barr sau a citomegalovirusului.

De asemenea, în perioada de manifestare a afecțiunii poate exista o intoleranță la administrarea altor medicamente (exacerbarea afecțiunii) și este corelată cu prezența limfocitelor atipice⁽⁹⁾.

Administrarea sulfonamidelor antibiotice este asociată cu un risc mai mare de apariție a SSJ și NET comparativ cu sulfonamidele nonantibiotice (furosemid, diuretice tiazidice, sulfoniluree). SSJ și NET sunt afecțiuni cutaneo-mucoase în care prognosticul este de cele mai multe ori sever, gradul de mortalitate fiind ridicat.

SSJ debutează printr-un prodrom cu stare de rău și febră, urmat de apariția rapidă a maculelor purpurice centrate de bule, care afectează atât pielea, cât și mucoasele. Leziunile cutanate pot progresa, cu denudarea tegumentului afectat și a mucoaselor, deshidratare, diselectrolitemii și afectare de organe. NET este o afecțiune similară, dar care implică un procent mai mare din suprafața corpului (> 30%) comparativ cu SSJ (< 10%)⁽¹²⁾.

De reținut că printre reacțiile adverse induse de sulfonamide se întâlnesc frecvent și manifestări precum greață, vărsături, scaune diareice, febră, cefalee, depresie, hepatocitoliză și lupus indus medicamentos. Cu o frecvență mai redusă pot apărea anemie hemolitică, anemie aplastică, agranulocitoză, trombocitopenie, leucopenie sau meningită aseptică⁽¹¹⁾.

Diagnosticul

Reacțiile de hipersensibilitate la sulfonamide pot fi suspectate prin corelație cu momentul expunerii, manifestările clinice și analiza afecțiunilor de bază. Obținerea unui istoric detaliat este cea mai importantă.

În ceea ce privește evaluarea paraclinică a pacientului cu RHS la sulfonamide, aceasta se efectuează în funcție de tipul reacției. Pentru o reacție imediată cum este anafilaxia, în faza acută (1-3 ore de la debutul reacției), poate fi recoltată triptaza pentru susținerea diagnosticului. Cu toate acestea, astfel de teste nu identifică medicamentul relevant.

Ideal se recomandă efectuarea evaluării alergologice după o lună până la șase luni de la reacție. Evaluarea poate cuprinde teste *in vivo* și *in vitro* pentru care există proceduri standardizate în ghidurile de profil. Sensibilitatea acestor teste este scăzută, dar specificitatea este bună, ceea ce face ca un rezultat pozitiv să fie valoros.

Testele *prick* pot fi utile în reacțiile imediate.

Testele intradermice pot fi utile atât în reacțiile imediate, cât și în cele nonimEDIATE (citire tardivă).

Testele *patch* și testele de transformare limfoblastică (TTL) pot fi utilizate la pacienții cu reacții nonimEDIATE. Sensibilitatea testelor *patch* pare a fi mai mică decât cea a testelor intradermice cu citire tardivă. TTL par a fi mai sensibile și permit testarea compușilor *in vitro* (nu sunt disponibili pentru testele *in vivo*)⁽⁹⁾.

Management

În cazul unei reacții de hipersensibilitate, în faza acută este esențială oprirea imediată a administrării medicamentului vinovat.

Recomandările generale pentru pacienții cu istoric de RHS la medicamente pot cuprinde trei abordări: evitarea medicamentului și utilizarea unei alternative terapeutice; testarea toleranței la medicamentul suspectat pentru a dovedi relația cauzală; desensibilizarea pentru medicamentul la care există certitudinea unei reacții de hipersensibilitate, dar nu există alternativă terapeutică.

Evitarea medicamentului este cea mai sigură și simplă opțiune pentru pacienții cu istoric de reacție de hipersensibilitate de tipul DRESS, SSJ, NET la sulfonamide. Acestor pacienți nu le este recomandat să efectueze testul de expunere orală controlată la medicamentele incriminate. Utilizarea unui medicament din altă clasă terapeutică este opțiunea recomandată.

Testarea toleranței presupune administrarea medicamentului bănuat a fi responsabil de reacție începând cu doze mici care se cresc progresiv. Testul de provocare se efectuează de obicei după ce au fost efectuate testele cutanate și au fost negative.

Desensibilizarea presupune administrarea medicamentului cunoscut ca fiind implicat în RHS de la doze foarte mici care se cresc lent în vederea obținerii unei toleranțe, atâta vreme cât administrarea este neîntreruptă (de exemplu, pentru sulfonamidele antibiotice la pacienții infectați cu HIV). Procedura de desensibilizare li se efectuează de obicei pacienților cu istoric de RHS de tip I, IgE-mediată.

Există câteva principii, în cazul RHS pos-tadministrare de sulfonamide⁽¹¹⁾.

Dacă este necesară administrarea unei sulfonamide dintr-un grup diferit, având în vedere că nu există date de reactivitate încrucișată între sulfonamidele antibiotice și cele nonantibiotice, există două posibilități: administrarea obișnuită a medicamentului pentru pacienții fără istoric de RHS la medicamente multiple și pentru cei care au avut numai un exantem morbiliform sau exantem cu febră; administrarea medicamentului în doze crescătoare pentru pacienții cu istoric de RHS la medicamente multiple.

Dacă este necesară administrarea unei sulfonamide din același grup, pot fi întâlnite mai multe situații, descrise în literatură:

- dacă este necesară readministrarea de sulfametoxazol, în cazul pacienților infectați cu HIV, cea mai potrivită procedură ar fi desensibilizarea⁽⁹⁾;
- dacă este necesară readministrarea unui diuretic de ansă sau tiazidic, cele mai multe fiind sulfonamide, se poate opta pentru administrarea de acid etacrinic, iar dacă nu este disponibil, se poate face desensibilizare⁽¹³⁾;
- dacă există RHS la grupa sulfonilureelor, recomandat este să se opteze pentru o altă clasă de antidiabetice orale⁽¹⁴⁾.

Management aplicat pe caz

Având în vedere faptul că nu există studii care să demonstreze reactivitatea încrucișată între grupul sulfonamidelor antibiotice și cel a sulfonamidelor nonantibiotice, nu s-a contraindicat utilizarea altor medicamente din clasa sulfonamidelor, excepție făcând cele incriminate. S-a recomandat însă utilizarea cu prudență și doar la indicația medicului curant.

Ca medicație hipoglicemiantă, având în vedere că există o gamă variată de clase de medicamente disponibile (tabelul 3) s-a optat pentru utilizarea unei alte clase, după evaluarea în serviciul de diabet și boli de nutriție.

Clasă	Medicament	Mecanism de acțiune
Sulfonamide	Sulfonamide	Inhibitor de secreție de insulină
Sulfonamide	Sulfonamide	Inhibitor de secreție de insulină
Non-sulfonamide	Non-sulfonamide	Inhibitor de secreție de insulină
Non-sulfonamide	Non-sulfonamide	Inhibitor de secreție de insulină

Tabelul 3. Clasificarea antidiabeticelor orale (adaptat după Luna B și Feinglos MN, 2001)⁽¹⁵⁾

(/image/9374/0/taelul_3_clasificarea_antidiabeticelor_orale_adaptat_dupa_luna_b_si_feinglos_mn_2001_15_9374.png)

Concluzii

Atât sulfonamidele antibiotice, cât și cele nonantibiotice sunt folosite frecvent în practica medicală. RHS variază de la erupții cutanate ușoare până la forme amenințătoare de viață (SSJ/TEN, DRESS, anafilaxie).

Nu există date certe cu privire la reactivitatea încrucișată între cele două grupe. De asemenea, nu există suficiente dovezi care să susțină reactivitatea încrucișată în cadrul grupului sulfonamidelor nonantibiotice.

Având în vedere utilizarea pe scară largă a sulfonamidelor, este importantă colaborarea dintre medicul curant și medicul alergolog.

Bibliografie

1. Wulf NR, Matuszewski KA. Sulfonamide cross-reactivity: is there evidence to support broad cross-allergenicity? Am J Health Syst Pharm. 2013;70: 1483–1494.
2. Brackett CC, Singh H, Block JH. Likelihood and mechanisms of cross-allergenicity between sulfonamide antibiotics and other drugs containing a sulfonamide functional group. Pharmacotherapy. 2004;24:856–70.
3. Slatore CG, Tilles SA. Sulfonamide hypersensitivity. Immunol Allergy. Clin North Am 2004;24:477-90.
4. Strom BL, Schinnar R, Apter AJ, et al. Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide nonantibiotics. N Engl J Med. 2003;349:1628-1635.
5. Hemstreet BA, Page RL 2nd: Sulfonamide allergies and outcomes related to use of potentially cross-reactive drugs in hospitalized patients. Pharmacotherapy 2006;26:551–557.
6. Schnyder B, Mauri-Hellweg D, Zanni M, Bettens F, Pichler WJ (1997) Direct, MHC-dependent presentation of the drug sulfamethoxazole to human alpha beta T cell clones. J Clin Invest 100:136–141
7. Naisbitt DJ, Farrell J, Gordon SF, et al. Covalent binding of the nitroso metabolite of sulfamethoxazole leads to toxicity and major histocompatibility complex-restricted antigen presentation. Mol Pharmacol 2002;62:628–37.
8. Solensky R. Drug desensitization. Immunol. Allergy Clin North Am 2004;24:425–443. 23.
9. Schnyder B. and Pichler W.J. Allergy to sulfonamides. J Allergy Clin Immunol. 2013; 131(1):256-7.e1-5.
10. Slatore CG, Tilles SA. Sulfonamide hypersensitivity. Immunol Allergy. Clin North Am 2004;24:477-90.
11. Montanaro A. Sulfonamide allergy in HIV-uninfected patients. In: UpToDate, Feldweg, A (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2019.

12. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. N Engl J Med. 1995;333:1600-7.
13. Chichmanian RM, Papaseudi G, Hieronimus S, et al. Hypersensitivity to hypoglycemic sulfonylurea compounds. Are there cross-reactions? Therapie 1991; 46:163.
14. Wall GC, Bigner D, Craig S. Ethacrynic acid and the sulfa-sensitive patient. Arch Intern Med. 2003;163:116–117.
15. Luna B, Feinglos MN. Oral agents in the management of type 2 diabetes mellitus. Am Fam Physician. 2001 May 1;63(9):1747-1757.

MedicHub

[Acasă \(/acasa\)](#)

[Misiunea noastră \(/misiunea-noastra\)](#)

[Știri \(/stiri\)](#)

[Reviste \(/reviste\)](#)

[Contact \(/contact\)](#)

Contact

+40 31 425 40 40 (tel:+40314254040)

+40 75 801 23 26 (tel:+40758012326)

+40 31 425 40 41

office@medichub.ro (mailto:office@medichub.ro)

[MedicHub.ro](https://www.facebook.com/MedicHub.ro/) (https://www.facebook.com/MedicHub.ro/)

Adresa

MEDICHUB MEDIA, Green Gate,

Bd. Tudor Vladimirescu 22, etaj 11, 050883, București, România

CUI: 16136719

Nr. Reg. Com. J40/2001/2004



Europe Sponsoring Members List (<https://www.crossref.org/community/sponsors/>)

[Politica de confidențialitate \(/politica-de-confidentialitate\)](#)

[Termeni și condiții \(/termeni-si-conditii\)](#)

[Politica publicitară \(/politica-publicitara\)](#)

[Politica Cookie \(/politica-cookie\)](#)