

***Cannabis sativa*: un allergene erbaceo non convenzionale.**



***Cannabis sativa*: the unconventional "weed" allergen.** *Ocampo TL, Rans TS. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015 Mar;114(3):187-192.*



INTRODUZIONE

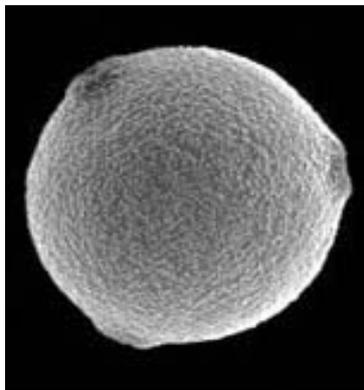
In alcuni stati U.S.A. la legislazione sull'uso delle marijuana sta diventando più permissiva, permettendo l'uso ricreativo di marijuana, nonostante la contraria regolamentazione federale. Questo evento rende sempre più vivo il continuo dibattito che riguarda questa pianta non convenzionale.

Impiegata da alcuni millenni per utilizzi spirituali, medicinali e ricreativi la marijuana è stata vietata negli Stati Uniti nel 1937, con ulteriore restrizione nel 1970, quando il governo federale approvò una tabella di sostanze vietate. Questa decisione federale è stata confermata nel giugno 2011, quando la Drug Enforcement Administration ha respinto una petizione che chiedeva di rivalutare l'uso della marijuana ribadendo la mancanza di prove scientifiche o mediche per giustificare un

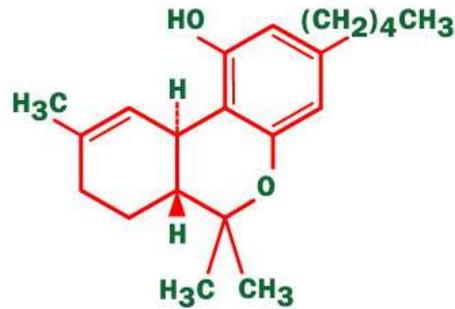
tale atteggiamento. Ciononostante ventuno Stati (e il Distretto di Columbia) attualmente approvano l'uso di marijuana per usi medici. Anche in Italia, recentemente, alcuni parlamentari sostengono l'ipotesi di promuovere una legge per la legalizzazione della cannabis.



La *Cannabis sativa* è una pianta anemofila pianta che appartiene alla famiglia delle Cannabaceae. E' originaria dall'Asia. Il suo polline è di dimensioni da 23 a 28 micron di diametro, triporato, isopolare e sferoidale. E' una pianta spontanea che fiorisce dalla fine dell'estate all'inizio dell'autunno. E' assai presente nell'India centrale, nel Pakistan, in Europa meridionale e in alcune zone dell'America del Nord.



La *Cannabis sativa* contiene più di 400 composti, tra cui più di 60 cannabinoidi di cui il più importante è il **delta-9-tetraidrocannabinolo** (detto comunemente **THC**). Esistono diverse preparazioni di *Cannabis sativa*. Queste includono la marijuana (infiorescenze femminili essiccate delle piante di *Cannabis*), l'hashish (la resina gommosa interna ai fiori) e l'olio di hashish (distillato di hashish).



**The Molecular Structure of THC
(delta-9-tetrahydrocannabinol)**

Marijuana e hashish abitualmente vengono inalate. Tuttavia, possono anche essere utilizzare per confezionare alimenti e ingerite come tali. La *Cannabis sativa* in forma di canapa, che ha un contenuto più limitato di THC (delta-9-tetraidrocannabinolo) è utilizzata a fini commerciali sotto forma di cosmetici e fibre per abbigliamento. Gli effetti fisiologici del consumo di cannabis sono costituiti da uno stato di rilassamento psichico ed euforia, che può evolvere in disforia, ansia, turbe della memoria, turbe psicomotorie o severe alterazioni cognitive, come alterata percezione del tempo. L'abituale fumo di Cannabis fumo può causare iniezione congiuntivale, irritazione nasofaringea, faringite, dispnea, espettorato abbondante e tosse.



Quadri allergici associati a esposizione a *Cannabis sativa*

Rinite allergica

Congiuntivite

Asma

Allergia alimentare

Eczema

Reazioni da farmaco

Orticaria da contatto

Anafilassi



ALLERGIA ALLA CANNABIS SATIVA

Diversi case report nella letteratura medica hanno descritto episodi di reazioni allergiche, ipersensibilità, anafilassi nei confronti della *Cannabis sativa* nelle sue varie forme. Come la maggior parte degli aeroallergeni vegetali, l'inalazione del polline *Cannabis sativa* può causare i sintomi della rinite allergica, congiuntivite e asma. Inoltre l'esposizione al fumo provoca congestione nasale, rinite, starnuti, iniezione congiuntivale, prurito faringeo prurito, tosse, respiro sibilante, e dispnea. E' stato descritto un caso di eritema multiforme, causato dall'impiego personale. dalla manipolazione del materiale vegetale nella sua preparazione. Lavoro.

L'esposizione del personale addetto alla lavorazione della pianta può provocare l'orticaria generalizzata e angioedema periorbitale.

L'ingestione di semi di canapa anafilassi può causare sintomi oculari, orticaria, angioedema, dispnea e disfonia.

L'esposizione alla polvere di canapa industriale è stato implicato anche nella bissinosi, una patologia ostruttiva polmonare associata a esposizione di polveri tessili, con manifestazioni di asma scatenata dall'esposizione stagionale e professionale di *Cannabis sativa*. Il consumo di cannabis è stata anche ipotizzato come fattore etiologico in alcuni casi di polmonite eosinofila.

E' stata dimostrata la presenza di contaminazione fungina (da parte di *Aspergillus* e *Penicillium*) in campioni di marijuana con possibilità d'infezioni fungine in soggetti che facevano uso di *Cannabis sativa*.

Sono state osservate positività ai prick tests al polline nell'8,3% di pazienti indiani affetti da rinite allergica o asma. Anche Pakistan, il 22% di 1.000 pazienti allergici esaminati ha dimostrato reazioni cutanee positive al prick tests con polline di *Cannabis sativa*. Negli U.S.A , Freeman studiò 129 pazienti con storia clinica di allergia respiratoria in una regione dove il polline di *Cannabis sativa* era stato individuato aeroallergene minore, 70% di questi pazienti presentavano reazioni cutanee positive alla *Cannabis sativa* per prick test o via intradermica. In Nebraska (Omaha), dove la *Cannabis sativa* è assai presente, due studi hanno esaminato la sensibilizzazione alla *Cannabis sativa*.

Nel 1930, Maloney e Brodkey individuarono il 22% dei 119 pazienti con febbre da fieno sensibili alla *Cannabis sativa*. La maggior parte dei pazienti presentava sintomi sviluppati durante la tipica stagione di fioritura di questa pianta con mono sensibilità nei confronti della medesima. Nel 2000, Stokes e i suoi collaboratori rilevarono che il 61% dei 127 pazienti con rinocongiuntivite allergica e / o asma presentavano prick

tests positivi verso il polline della *Cannabis sativa* .

E' stata anche suggerita una sensibilizzazione associato con l'uso inalatorio di *Cannabis sativa*. De Larramendi ha notato una prevalenza dell'8,1% di positività del prick test con estratti di foglie di cannabis in 545 pazienti atopici. Una maggiore prevalenza di test cutanei positivi è stata osservata in fumatori di marijuana (14,6%) rispetto ai non fumatori(5%).

In un altro studio, Armentia ha dimostrato che, nel complesso, 74 pazienti (53,2%) presentavano prick tests positivi verso estratto di foglie di *Cannabis sativa* e 48 pazienti (34,4%) presentavano nel siero positivo IgE specifiche. Questi pazienti erano poi sottoposti a challenge tramite inalazione diretta di *Cannabis sativa* e 42 (30%) di quelli testati dimostrando una diminuzione significativa del FEV1 rispetto ai risultati spirometrici di base. Più recentemente, Tessmer (2012) ha riferito in un gruppo di 17 pazienti comparsa di sintomi di reazioni d'ipersensibilità associati all'inalazione di *Cannabis sativa* inalazione, contatto e ingestione.



CROSS REATTIVITA'

Esistono fenomeni di cross reattività tra cannabis e frutti di altre piante: pesca, mele, melanzane, castagne, mandorle. L'immunoblotting ha identificato una LTP (lipid transfer protein) di 9-kDa e questa spiegherebbe molte cross reattività. De Larramendi (2008) suggerisce l'esistenza di un elevato grado di cross-reattività tra pomodoro e l'estratto di *Cannabis sativa*. Ebo (2013) ha ulteriormente suggerito la presenza di cross-reattività con altri frutti, verdure, noci. In un gruppo di pazienti belgi è stata segnalata cross reattività con banana, pomodoro, agrumi, e pompelmo. I pazienti sensibili al pomodoro avrebbero la più alta prevalenza di positività alla *Cannabis sativa* sia con i prick test (92%) sia nel siero (68%) rispetto ai pazienti non sensibilizzati al pomodoro (Armentia, 2011). Le sensibilizzazioni a pomodoro e al tabacco sensibilità sono stati indicati come fattori di rischio per l'allergia *Cannabis sativa* perché il 52% e il 61% di questi pazienti, rispettivamente, mostravano bronco reattività al challenge bronchiale con estratto di Cannabis nebulizzata.



ESPOSIZIONI PROFESSIONALI

Anche se rare, sono stati segnalate reazioni allergiche esposizione lavorativa a *Cannabis sativa*. Un'asma professionale è stata descritta in un allevatore di uccelli che, esposto ai semi di canapa, presentava rinorrea, oppressione toracica, dispnea, tosse (Vidal, 1992).

Un coltivatore di marijuana, per scopo medicale, il quale non aveva precedenti di atopica o di reazioni con l'inalazione voluttuaria di marijuana, sviluppò orticaria da contatto dopo aver lavorato con la pianta (Rojas Perz-Ezquerro, 2013).

Sono stati segnalati anche altri casi di lavoratori di laboratorio che svilupparono rinite, asma, e orticaria a causa del contatto lavorativo con la *Cannabis sativa* (Mayoral, 2008). In uno studio su 42 lavoratori di canapa fabbrica croati, avvenne una prevalenza del 64,2% di prick tests positivi alla canapa.



POTENTIALI ALLERGENI DELLA CANNABIS SATIVA

Sinora sono stati eseguite numerose ricerche per identificare gli allergeni specifici per *Cannabis sativa*. Dopo il primo caso riportato d'ipersensibilità alla marijuana nel 1971, Liskow e collaboratori, sulla base dei prick tests positivi, indicarono nei cannabinoidi gli allergeni maggiori.

Il THC (delta-9-tetraidrocannabinolo) è stato il maggior sospettato. Gli studi con immunoblotting hanno evidenziato, poi, un'ampia gamma di bande IgE reattive. In particolare i primi lavori volti a individuare specificamente gli allergeni della *Cannabis sativa* (Tanaka, 1998) hanno dimostrato diverse bande reattive IgE nei sieri di pazienti allergici a livello di 10,14,45, 60 e kilodaltons (kDa).

Tuttavia, è stato solo pochi anni or sono è stato identificato un allergene LTP non specifico (ns-LTP) relativo a *Cannabis sativa* e denominato Can s 3 (Gamboa (2007) ora considerato un importante allergene della canapa. Oltre a confermare la presenza di ns-LTP tramite immunoblotting in pazienti sensibilizzati altri studi (De Larramendi 2008) ipotizzano la presenza di altri allergeni specifici in conformità a altre bande reattive. Questi allergeni sarebbero rappresentati da profiline (panallergeni) e poligalatturonasi (un allergene comune a molti altri pollini).

Gli allergeni ora identificati sono i seguenti (fonte Allergome):

Can s (seme),

Can s (foglia),

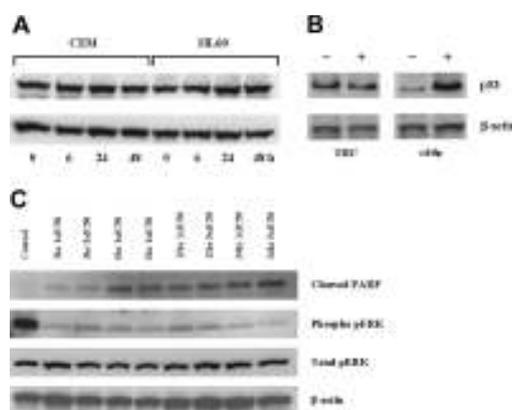
Can s 3 (nonspecific lipid transfer protein),

Can s 3.0101,

Can s OEP (oxygen-evolving enhancer protein 2),

Can s RuBisCO (ribulose-1,5-biphosphonate carboxylase/oxygenase),

Can s TLP (Thaumatococcus-like protein).



DIAGNOSI

La valutazione di allergia alla *Cannabis sativa* dipende in gran parte dagli skin prick test. Gli estratti vengono in genere allestiti con gemme schiacciate, foglie, e fiori della *Cannabis sativa*. Differenze di origine dei materiali e delle tecniche di estrazione possono causare delle significative variabilità.

Uno studio ha definito sensibilità e la specificità del prick test (rispettivamente 92,7% e 63,3%) e del RAST su siero IgE (rispettivamente 88,1% e 88%).

Il test di provocazione specifica bronchiale è stato utilizzato per correlare l'esposizione *Cannabis sativa* con sintomi (Anibarro, 1996).

Tuttavia questa metodica non è stata, in seguito, convalidata da altri studi.

Pertanto, la mancanza di test validati e la scarsa correlazione tra i test e la realtà clinica sottolinea l'importanza della storia clinica del paziente nella valutazione del caso. Inoltre, si deve tenere presente che la natura illecita dell'utilizzo di cannabis crea certo degli ostacoli al fine di una segnalazione precisa e inequivoca da parte del paziente.

TERAPIA

La terapia non differisce da quella delle altre forme di allergie respiratorie. Come per altri allergeni, il primo consiglio elementare è quello di evitare il contatto con la cannabis.

Antistaminici, steroidi nasali e decongestionanti nasali sono ovviamente i primi farmaci da impiegare, nelle forme iniziali. Beta2 agonisti, e steroidi inalatori e/o per via sistemica nelle forme di asma e l'adrenalina nelle forme anafilattiche.

In letteratura sono stati descritti rari casi di trattamento con immunoterapia (Maloney e Brodkey, 1930). Sebbene gli autori segnalassero miglioramenti clinici, non indicavano dettagli sul tipo di estratto nessun dettaglio in merito estratto, né sul follow-up a distanza. Nel 1980, Gupta segnalava dei miglioramenti clinici e spirometrici in un gruppo di lavoratori di canapa che era stato sottoposto immunoterapia con estratto di canapa (polveri e fibre) somministrato due volte la settimana per un anno, nello studio era valutato anche un gruppo di pazienti di controllo.

Kumar e Gupta più recentemente (2013) riportano un caso d'immunoterapia sottocutanea impiegata per curare un paziente monosensibilizzato nei confronti di *Cannabis sativa*, affetto da asma e rinite allergica durante la stagione d'impollinazione della *Cannabis sativa* in India. Il miglioramento clinico è stato osservato dopo un anno di immunoterapia.

Tuttavia, ancora oggi, necessitano successivi studi per stabilire la reale efficacia dell'immunoterapia con i *Cannabis sativa* nei pazienti sensibilizzati.

Esiste anche una segnalazione riguardante l'utilizzo di omalizumab per trattare un paziente con episodi ricorrenti di anafilassi (dispnea, sintomi gola, orticaria, e ipotensione) a causa del lavoro che lo obbligava a essere esposto alla Cannabis, in quanto era un poliziotto dell'antidroga (Engler, 2013).

CONCLUSIONI

Anche se si tratta di una patologia abbastanza rara, stanno crescendo le segnalazioni di malattie allergiche associate all'esposizione a *Cannabis sativa* e all'uso voluttuario di questa pianta come inalante. Sono state segnalate persino crisi anafilattiche da esposizione a *Cannabis sativa*.

Con i cambiamenti giuridici ipotizzati per il futuro l'utilizzo della *Cannabis sativa* potrebbe aumentare ancora in tutto il mondo e ciò potrebbe tradursi nella crescita del suo ruolo di allergene clinicamente rilevante.

Tuttavia, la mancanza di estratti standardizzati limita la possibilità di diagnosi.

Sono necessarie successive ricerche volte a chiarire in modo più definitivo gli allergeni maggiormente responsabili, perfezionare la diagnostica ed eventualmente sviluppare un estratto standardizzato per la desensibilizzazione.

