

Nie tylko alergeny marihuana i inne pochodne konopi

Not only allergens: marijuana and other cannabinoids



Prof. dr hab. n. med.
Krzysztof Buczyłko

Kierownik NZOZ
Centrum Alergologii
w Łodzi

S U M M A R Y

Cannabis is the most important substance responsible for narcotic allergy. Allergic sensitization to *Cannabis sativa* (*C. sativa*) is rarely reported, but the increasing consumption of marijuana has resulted in an increase in the number of individuals who become sensitized. Marijuana, cannabis designate some plants and their extracts enriched in cannabinoids including Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC). Marijuana sensitivity occurred in patients who were, in general, also sensitive to a variety of other airborne plant pollens. *C. sativa* leaves allergens may cross-react with other allergenic sources from plants (fruit peels and pollen). Major allergen of cannabis Can s 3, was responsible of the primary sensitization and induced further LTP food allergies, like tomato, peach, tobacco, natural latex and pollens like *A. vulgaris*. The 'cannabis-fruit/vegetable syndrome' varies from mild to life-threatening reaction depend on the route of exposure. Cannabis allergy may occur following handling, inhalation, swallowing or injecting of their plant products.

Konopie są najpowszechniej stosowaną w świecie substancją odurzającą. Alergiczna nadwrażliwość na *Cannabis sativa* (*C. sativa*) jest opisywana rzadko, jednak wzrastająca konsumpcja marihuany powoduje narastanie liczby osób uczulonych. Marihuana, konopie to określenia roślin lub ich ekstraktów bogatych w kannabinoidy, w tym Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC). Alergia na marihuanę ujawnia się na ogół u chorych uczulonych na szereg innych pyłków roślinnych. Alergeny liści *C. sativa* mogą reagować krzyżowo z innymi roślinnymi źródłami alergenów (skórka owoców i pyłek). Alergen główny konopi Can s 3, jest odpowiedzialny za pierwotne uczulenie, a także wyzwała dalsze alergie pokarmowe, zależne od LTP, z pomidorem, brzoskwinia, tytoniem, naturalnym lateksem oraz pyłkowe z bylicą. Zespół konopie/owoce/warzywa może być reakcją łagodną lub zagrażającą życiu, w zależności od drogi ekspozycji. Alergia na konopie może pojawić się podczas obróbki, wdychania, spożycia lub wstrzyknięcia pochodnych tej rośliny.

Buczyłko K.: Nie tylko alergeny: marihuana i inne pochodne konopi. *Alergia*, 2018, 1; 4-9

Where there's smoke, there's fire: cannabis allergy through passive exposure. (Nie ma dymu bez ognia, alergia na konopie przez bierne narażenie)

Decuyper I et al 2017

Konopie siewne, inaczej indyjskie (*Cannabis sativa/indica*) określane też, jako *C. sativa*, *marihuana*, *hemp* zawierają najpowszechniej stosowane w świecie wdychane substancje odurzające [1]. Marihuana jest od tysięcy lat używana w celach leczniczych lub rekreacyjnych. Obecnie w wielu krajach panuje trend do legalizacji używania konopi, między innymi w niektórych stanach USA czy Kanadzie [2]. 1 listopada 2017 roku weszła w życie znolizowana ustawa o przeciwdziałaniu narkomanii w Polsce. Kluczową zmianą jest ułatwienie dostępu do leków zawierających lecznicze wyciągi z konopi indyjskich (tak zwanej medycznej marihuany) [3]. Według opinii Decuyper i wsp [4] podobna decyzja może zwiększyć występowania alergii na konopie, wśród innych działań niepożądanych. Możliwość

taka nie była dotychczas brana pod uwagę wśród alergologów w Polsce. Powyższe przesłanki były dla autora inspiracją do podjęcia tematu.

Zastosowania medyczne marihuany

Według Sido i wsp. [5] Δ -9-Tetrahydrocannabinol (THC) jest jedną z głównych bioaktywnych pochodnych konopi, która wykazuje właściwości przeciwzapalne. W doświadczeniach u myszy THC hamuje rozwój zapalenia wywołanego zarówno przez komórki Th1/Th17, jak i Th2. Dzieje się tak przez wpływ na dysregulację mikroRNA oraz unormowanie cytokin prozapalnych i czynników transkrypcyjnych [5].

W dotychczasowych obserwacjach u ludzi największe korzyści wykazano w łagodzeniu nudności lub wymiotów po chemioterapii. W aktualnej metaanalizie Cochrane, obejmującej wszystkie dobrze udokumentowane doniesienia, nie potwierdzono istotnych różnic pomiędzy użyciem konopi w porównaniu do innych substancji przeciwwymiotnych (prochlorperazyna, metoklopramid, domperidon i chlorpromazi-

Słowa kluczowe:
Alergia, astma, konopie,
Can s 3 (nsLTP) Can s
TLP, reakcje krzyżowe

Key words:
Allergy, asthma,
cannabis; Can s 3 (nsLTP)
Can s TLP,
cross-reactivity



na), poza nieznamienne większym nasileniem zawrotów głowy przez pochodne konopi [6]. Pojawiają się doniesienia o pozytywnym oddziaływaniu w padaczkę. Nadal brak jednoznacznych dowodów skuteczności konopi w opanowaniu spastyczności, bólów neuropatycznych, zespołu stresu pourazowego czy zespołu Tourette [7]. Niektórzy autorzy stosują konopie w łuszczycy, toczeniu i ciężkich bólach oraz wstępnie sugerują ich przydatność w trądziku, zapaleniu skóry, świądzie, gojeniu ran oraz rakach skóry [2]. Trwają badania nad użyciem marihuany w chorobach autoimmunologicznych lub nowotworach [1]. Jednak wiedza naukowa o medycznych zaletach konopi jest wciąż niewystarczająca. Brak wiarygodnych, podwójnie zaślepionych prób klinicznych kontrolowanych placebo powoduje ostrożne stanowisko towarzystw medycznych, co do skuteczności, z jednoczesnym wskazaniem na możliwe działania niepożądane kannabinoidów [8], czy wręcz wzrost ilości wizyt u lekarzy na przykład w wyniku pojawiania się astmy i objawów innych alergii [9].

Ryzyko wywołane kontaktem z marihuaną

Z uwagi na penalizację palenia marihuany liczba doniesień o działaniach ubocznych jest skąpa. Najwcześniej opracowano alergiczne zagrożenie zawodowe. W grupie 42 kobiet pracujących w fabryce tekstylnej i narażonych na pył konopi oraz w analogicznej grupie porównawczej bez narażenia przeprowadzono badania za pomocą punktowych testów skórnych (PTS) z wyciągami pyłu konopi oraz Inu z kilku różnych stanowisk. PTS były dodatnie w następującej kolejności: 64% z mieszaniną pyłu konopi/ Inu; z samym ekstraktem Inu 48%, pyłem konopi 41%, z gręplarki 38%, z prząsłnic i warsztatów tkackich po 33%, z maszyny zmiękczającej 20%. W grupie porównawczej wyniki były znacznie niższe, od 21%-do 5% U 35,7% narażonych na konopie wykryto wzrost cIgE, wobec 5% u nienarażonych. Pracownicy z PTS(+) znamienne częściej zgłaszały przewlekłe objawy oddechowe [10]. Czynnikiem alergennym konopi mogą być także zawarte w suszu pleśnie [11]. Nasiona konopi, olej z tych nasion, oraz suszone kwiaty mogą być dodawane do pokarmów (np. ciasteczek) i tak spożywane [12]. Olej z konopi jest mieszaniną ponad 100 różnych terpenów i flawonoidów oraz zawiera fenole. Niektóre z tych substancji nigdy przedtem nie istniały, co sugeruje ostrożność przy ich pierwszym użyciu, zwłaszcza przez alergików. Fenole mogą powodować reakcje alergiczne bezpośrednio, jako hapteny związane z białkami skóry, zwłaszcza przy nadmiernym narażeniu [11]. Marihuana może być palona samodzielnie lub po zmieszaniu z tytoniem [13].

Dym z marihuany zawiera aromatyczne policykliczne węglowodory oraz inne karcinogeny w stężeniach wyższych niż w tytoniu. Badania patomorfologiczne u zwierząt i ludzi i dane epidemiologiczne wskazują, że palenie marihuany podwaja ryzyko raka płuc [14].

Epidemiologia alergii na konopie

W 1940 r. w stanie Nebraska (USA) po przebadaniu 119 pacjentów u 22 proc. wykryto objawy wskazujące uczulenie na pyłek konopi. Kolejne dane wykazały u 61% spośród 127

osób cechy uczulenia na konopie [15]. Inne dane są podobne. Poddano PTS 129 osób wobec pyłku marihuany i liści tytoniu, w zestawie innych antygenów. Ogółem u 90 badanych potwierdzono alergię, w tym u 63 (70%) wystąpiła nadwrażliwość skórna na marihuanę [16]. W Niemczech ocenia się, że około 600 000 dorosłych używa nałogowo lub okazjonalnie konopi. U młodzieży w wielu 12-17 lat zaobserwowano wzrost konsumpcji pochodnych konopi z 2,8 do 6,4% i regularnego używania z 0,2 do 1,5% [8]. W klinice alergologii w Hiszpanii wykonano PTS z ekstraktem liści *C. sativa* u 545 osób, z powodu objawów skórnych lub oddechowych. PTS(+) dotyczyły 44 ogółu badanych (8,1%) nieco więcej wśród palaczy marihuany (14,6%) [17]. Uczulenie na *C. sativa* jest w Hiszpanii częste wśród chorych z alergią na pomidor, co wskazuje na możliwe reakcje krzyżowe także z innymi pokarmami roślinnymi i pyłkami [18]. Teraz, kiedy w wielu miejscach marihuanę zalegalizowano, może się okazać, że alergię zarówno na pyłek rośliny, jak i na dym ma wiele osób [9]. Częstość używania lub nadużywania marihuany w USA uległa podwojeniu w okresie 2002-2011. W tych samych latach w USA wzrost zachorowania na astmę wśród niepalących tytoniu użytkowników marihuany był znamienne wyższy niż u osób niestosujących konopi [19]. Alergia na marihuanę jest rzadko opisywana, lecz wzrost konsumpcji może zwiększyć liczbę uczulonych [15].

Alergeny konopii

Nadal niewiele wiemy o komponentach (molekułach, alergenach przyczynowych) występujących w konopiach [15]. W dwunastu, spośród 44 surowic osób uczulonych na konopie wykryto, co najmniej 6 różnych prązków białkowych o spektrum masy cząsteczkowej od 10 do 60 kDa [17]. W innym badaniu oceniono próbki surowicy od 23 chorych z PTS(+) wobec świeżego wyciągu *C. sativa*. W badaniu Western blot rozpoznano prąжки od 10 do 70kDa, odmienne u różnych badanych oraz zidentyfikowano komponenty alergenów za pomocą dwukierunkowej dyfuzji w żelu [15]. Na temat nasion konopii *Can s* [Seed] znaleziono jeden opis przypadku w bazie allergome.org z roku 2003, bez analizy komponent uczulających.

Can s [Pollen] alergen pyłku konopi

Krzywe opadu pyłkowego ziół, takich jak konopie (*Cannabis*), babka (*Plantago*), szczaw (*Rumex*) czy pokrzywa (*Urtica*) miały przebiegi wyrównane i wzajemnie zbliżone w badaniach palinologicznych w Szeged (Węgry) w latach 1997-2007 [20]. Spośród 8 prązków białkowych widocznych w żelu po wstępnej selekcji komponent konopi, tylko fragment 14 kDa wiązał sIgE w surowicach chorych z pyłkownicą uczulonych na *C. sativa*, co sugeruje znaczący potencjał alergiczny, lecz wymaga badań [21]. Maroko należy do ważnych producentów żywicy z konopi, która trafia na rynek europejski, jako haszysz. Szczyt pylenia przypada w czerwcu i lipcu, w godzinach 12.00-16.00 Istnieje silny związek pomiędzy sezonem pylenia, objawami oddechowymi i PTS na konopie [22]. Badania palinologiczne w rejonie Haryana (Indie) w latach 2007-2009 ujawniły 31 gatunków wiatropylnych. Należały one głównie do konopi *C. sativa*- (28,9%), traw *Poaceae* sp. (20,6%), komosowatych/ szarłatowatych

ALERGENY

Chenopodiaceae/ Amaranthaceae sp. (po 10,56 %), roślinianki *Parthenium hysterophorus* (6,8 %), morwy *Morus alba* (6,15 %), bylicy *Artemisia sp.* (4,03%), cibory papirusowej *Cyperus sp.* (3,2%) oraz eukaliptusów *Eucalyptus sp.*, (3,07%) [23]. Nie znaleziono w bazach danych informacji na temat komponent Can s 1 oraz Can s 2, prawdopodobnie obecnych w pyłku konopi [8]. W uprawach konopi dla uzyskania THC używa się odmian żeńskich, niepyłających, stąd brak objawów pyłkowicy [4].

Δ-9-tetrahydrocannabinol (THC)

THC (wzór chemiczny C₂₁H₃₀O₂) wykazuje działanie psychotropowe przez receptory kannabinoidowe CB1 oraz CB2. Receptory CB1 w dużych ilościach występują w tkance nerwowej, a CB2 w komórkach układu immunologicznego [wikipedia].

Udoskonalenie technik uprawy konopi (odmiana sinsemilla) doprowadziło do podwojenia zawartości THC [24].

Zdaniem Ebo i wsp. [26] ns LTP należy do panalergenu o dużym znaczeniu klinicznym w alergologii. Występuje w owocach, warzywach, orzechach, zbożach, pyłkach, lateksie i konopiach, powodując zależny od reakcji krzyżowych z IgE tzw., zespół LTP [26]. W Europie markerem podobnych zespołów jest komponent Pru p 3 brzoskwini. Ostatnio wzrasta liczba chorych uczulonych na marihuanę z reakcjami krzyżowymi na owoce, warzywa, zboża lateks, wino i piwo [27].

Can s 3 stwierdzono u 6 spośród 44 badanych za pomocą PTS wobec liści i kwiatów *C. sativa*. [17]. NsLTP jest dobrze znaną alergologom termostabilną białkiem, o znacznym ryzyku wywoływania zarówno reakcji miejscowych, jak i infilaktycznych. Homologi Can s 3 występują w brzoskwini n Pru p3, mąkach (w tym pszennej Tri a 14), orzechach (w tym laskowych r Cor a 8), piwie (Hum I LTP) lub winie (Vit v 1) oraz głównym alergenem pyłku bylicy Art. v 3 Tego rodzaju reakcje krzyżowe potwierdzono wielokrotnie za pomocą PTS, sIgE czy wywiadów[28].

1
Tab.

Zestawienie reakcji krzyżowych konopi siewnych *C. sativa* [4, 11, 15, 16, 17, 18, 21, 26, 28, 29, 35]

Krzyżowo reagujące molekuly pokarmów	Molekuly alergenów konopi	Krzyżowo reagujące molekuly pyłków
Brak danych	Δ-9-tetrahydrocannabinol (THC)(*)	Brak danych
Act d 10 kiwi, Ara h 9 orzeszków ziemnych, Api g selera, Cit s 3 cytryny, Cor a 8 orzecha lask., Dau c marchwi, Hum I LTP chmielu, Mal d 3 jabłka, Mus a 3 banana, Nic t LTP1 tytoniu, migdałów, Ory s 12 ryżu, Pru p 3 brzoskwini, Sol I 3 pomidora, Tri a 14 pszenicy; Vit v 1 winogron, Zea m kukurydzy	Can s 3 LTP (lipid transfer protein) PR 14	Art. v 3 pyłku bylicy, Hev b 12 lateksu Jug r 3 pyłku cedru Par j 1 pyłku pomurnika
Brak danych	Can s OEP (Oxygen-evolving enhacer protein2 OEE2).	Brak danych
Act d 2 kiwi, Mal d 2 jabłka, Mus a 4 banana, Pru av 2 wiśni	Can s TLP (thaumatin like protein) PR 5	Brak danych
Brak danych	Can s RuBisCo (ribulose-1,5-bisphosphate carboxylase/oxygenase)	Brak danych
Brak danych	Białko 14 kDa Can s profilin(**)	Bet v 2, Phl p 12

Legenda alergeny postulowane w roku 2017, lecz słabo potwierdzone, oznaczono specjalnie *)
Δ-9-tetrahydrocannabinol[11] oraz **) profilina[4]

Obecnie, w niektórych hodowlach w Japonii, stężenie THC osiąga 22,6% [25]. Ma to znaczenie w alergologii, ponieważ THC jest sugerowany przez niektórych badaczy, jako właściwy alergen konopi [11]. Zestawienie molekuł uczulających konopi przedstawia Tabela 1.

Can s 3 (ns LTP) PR14

Niespecyficzne białko transportujące lipidy (ns LTP) o masie 10kDa [17] występuje w liściach konopi.

Klinicznie powodują głównie ustrny zespół uczuleniowy (oral allergy syndrome) ilustruje to przypadek chorego lat 35, który skarżył się na nawracające epizody obrzęku naczyniowo-nerwowego po spożyciu pokarmu, a 10 lat wcześniej przebył pokrzywkę kontaktową oraz nieżyt nosa i spojówek (*rhinoconjunctivitis*) po narażeniu na liście konopi i palenie marihuany [28]. Homologia cząsteczki LPT roślin niespokrewnionych wynosi 35 - 95%, co nakazuje ostrożność przy tworzeniu zaleceń dla pacjentów, a także przypadki ujemnego niekiedy wyniku sIgE dla Pru p 3 [26].



Jednocześnie należy podkreślić, że alergia na LTP konopi Can s 3 może zwiększać ryzyko nadwrażliwości na spożywane jarzyny w przyszłości [29].

Can s OEP (Oxygen –evolving enhancer protein 2-OEE2).

Masa cząsteczkowa 23 kDa. Czynność biologiczna udział w fotosyntezie. Występuje w liściach konopi. Białko OEE 2 (ang. oxygen-evolving enhancer protein 2 wymienia się wśród znaczących alergenów konopi wiążących IgE [4,15,16].

Aktywność OEE 2 jest regulowana przez AtGRP-3/WAK1. Kinaza WAK (ang. wall associated kinase) wykazuje zdolność do wiązania składników ścian komórkowych roślin, a ponadto posiada w domenie zewnętrznej bogatą w prolinę sekwencję podobną do ekstensyn, strukturalnego składnika ścian komórkowych. Kinazy WAK/WAKL to łączniki między ścianą komórkową, a cytoplazmą. Stosując technikę drożdżowego układu dwuhybrydowego oraz metody immunochemiczne wykazano, że WAK1 oddziałuje z białkiem sekrecyjnym GRP-3 (ang. glycine-rich protein-3) [30].

TLP (thaumatin like protein) PR5

Masa cząsteczkowa 38 kDa, proteina występująca w liściach konopi.

Białko podobne do taumatyny znaleziono w surowicach 8 badanych z grupy 44 uczulonych na marihuanę [17]. W opisanej serii przypadków z Hiszpanii alergia na TLP towarzyszyła uczuleniu na Can s 3, lub była jedyną przyczyną alergii na konopie z ryzykiem alergii krzyżowych na pokarmy. Warto dodać, że w przeciwieństwie do Europy, uczuleni na Can s 3 chorzy z terenu USA nie wykazują reakcji krzyżowych na pokarmy. Być może zależy to od innego składu komponent, odmiennych procesów produkcji oraz dróg uczulania. Wciąż nie zostało wyjaśnione potencjalne zagrożenie związane z obecnością nsLTP w tytoniu oraz lateksie (Hev b12) [27].

Can s RuBisCo

Masa cząsteczkowa 50 kDa. Enzym o nazwie ang. ribulose-1,5-bisphosphate carboxylase/oxygenase (stądskrót Can s RuBisCo) i czynności biologicznej polegającej na udziale w fotosyntezie [4].

Występuje w liściach konopi [15]. Nie opisano reakcji krzyżowych tego białka

Inne komponenty alergiczne marihuany

Nie została dotąd wyjaśniona rola białka o masie 14 kDa, wykrytego w liściach konopi. Zdaniem Larramendi i wsp [18] brak homologii pomiędzy białkiem 14 kDa, a żadnym innym, jednak przypuszczalnie należy ono do profilin, jak Bet v 2 pyłku brzozy i Phl p 12 pyłku tymotki. Jednak Decuyper i wsp [4] zamieszcza profilinę (ze znakiem zapytania) w tabeli alergenów konopi, natomiast pomija THC, jako alergen. Mimo braku dowodów wydaje się to logiczne, gdyż wszystkie znane zioła zawierają profiliny. W niniejszym opracowaniu, zgodnie z dwoma doniesieniami [4, 18], po dłuższym namyśle, pozostawiono profilinę, jako potencjalnie istotny alergen konopi (patrz Tabela I) Poza powyższymi zidentyfikowano

kolejne potencjalnie uczulające proteiny (głównie enzymy), w tym syntazę trifosforanu adenozyliny (ang. ATP syntase), dehydrogenazę aldehydu 3-fosfoglicerynowego, kinazę fosfoglicerynianową oraz białka luminarne (białka szoku cieplnego 70) [4]. Konopie mogą zawierać oligosacharydy (w tym CCD- krzyżowo reagujące determinanty węglowodanowe), co tłumaczy część reakcji krzyżowych in vitro [15].

Reakcje krzyżowe alergenów konopi

Konopowate (*Cannabaceae*) stanowią jedną z blisko spokrewnionych grup roślin pochodzących od wspólnego przodka i łączonych w kład różowców (*Rosales*). Do najbliższej spokrewnionych w ramach tej grupy należą rodziny wiązowatych (*Ulmaceae*), morwowatych (*Moraceae*) i pokrzywate (*Urticaceae*) [Wikipedia] Uczulenie na alergeny konopi może powodować różnorodne reakcje krzyżowe, głównie z pokarmami roślinnymi. Opublikowano wiele doniesień o alergii na różnych przedstawicieli rodziny *Cannabaceae*, w tym chmiel (*Humulus lupulus*) [4]. Alergia na marihuanę pojawia się u pacjentów, którzy cierpieli wcześniej na uczulenia powietrzno-pochodne wobec pyłków innych roślin (wiązu, morwy, chmielu, pokrzywy) botanicznie spokrewnionych z konopiami [18]. Niemal połowa, bo 10/24 w grupie osób uczulonych na pomidory, a także 1 z 22 nieuczulonych na pomidory miały dodatkowo PTS na *C. sativa* lub haszysz. Swoiste IgE wobec skórki brzoskwini były nawet częstsze niż na pomidory [16]. Za pomocą techniki immunoblot wykazano w preparacie konopi wyraźne prążki 10 i 14 kDa oraz dwa słabsze pasma 30 oraz 45kDa. Większość z nich ulegała zahamowaniu w obecności ekstraktu pomidora, brzoskwini oraz bylicy (*A. vulgaris*). Petunia ogrodowa (*P. hybrida*) wiązała tylko pasma wysokocząsteczkowe [18]. Z punktu widzenia farmakologicznego konopie stanowią najważniejszą substancję odpowiedzialną za alergię na narkotyki. Opisywano jednak reakcje krzyżowe pomiędzy heroiną, kodeiną i morfiną [31].

Patogeneza

Pojawiające się sporadycznie opisy nadwrażliwości na rośliny z rodziny *Cannabaceae* nie pozwalały do niedawna na jednoznaczne ustalenie, czy istota tych reakcji jest z natury immunologiczna czy też nie. Badania Herzinger i wsp. [24] wskazały na mechanizm IgE-zależny wobec marihuany czy haszyszu. Udowodniono, że uczulenie lub objawy kliniczne alergii na konopie wyzwała zarówno ekspozycja czynna jak i bierna [4]. Inne prace opisujące profil uczulenia na konopie sugerują, że nadwrażliwość ta może zależeć od 2 patomechanizmów: 1) reaktywności krzyżowej, głównie związanej z komponentem nsLTP oraz TLP albo: 2) pierwotnym uczuleniem wynikającym z bezpośredniej ekspozycji. [17] W badaniach doświadczalnych codzienne wdychanie marihuany wyzwalalo ciężką nadreaktywność oskrzeli po upływie tygodnia. Po 1 miesiącu palenia marihuany charakterystyczny był obrzęk okotonaczyniowy i okołoskrzelowy, niedodma, rozedma, nacieki neutrofilów i makrofagów. Po 2 miesiącach wzrastała liczba limfocytów, Po 3 miesiącach obserwowano wzrost podobnych do makrofagów komórek olbrzymich, uszkodzenie lub zniszczenie błony śluzowej oskrzeli, przerost komórek kubkowych. Po upływie 4

miesiący stwierdzono ciężką niedodmę i rozedmę, obturację lub uszkodzenie oskrzelików oraz proliferację śródbłonka. Z opisanymi zmianami korelowała aktywność mieloperoksydazy, liczba komórek zapalnych oraz profile cytokin [32].

Klinika

Konopie wywołują efekty psychoaktywne oraz mogą być odpowiedzialne za działania niepożądane w zakresie skóry, błon śluzowych i oczu [33]. Marihuana wywołuje liczne wpływy fizjologiczne takie jak tachykardia, obwodowe rozszerzenie naczyń, zmiany zachowania i zaburzenia emocjonalne, a także przedłużające się zaburzenia świadomości (prolonged cognitive impairment) [1]. Obraz kliniczny alergii na konopie, w zależności od drogi narażenia, obejmuje postacie łagodne, ale też zagrażające życiu [4]. Najczęściej opisywano problemy oddechowe oraz reakcje anafilaktyczne. Dotyczyły głównie kontaktu z pyłkami w sezonie kwitnienia oraz u rolników uprawiających konopie, rzadziej u konsumentów końcowych [34].

Zespół konopie- pokarmy roślinne

Wśród opisywanych dotychczas zespołów pyłkowo-pokarmowych pojawił się nowy, a jego częstość wydaje się narastać. U podłoża tego mało znanego w Polsce „zespołu konopie- pokarmy roślinne” (cannabis-plant food syndrome CPFS), inaczej zwanego „zespołem konopie-owoce /warzywa” leżą reakcje IgE- zależne na *C. sativa*, głównie w postaci marihuany [4] CPFS to nowa jednostka nozologiczna, która obejmuje reakcje krzyżowe na tytoń, lateks naturalny, oraz wytwarzane na bazie pokarmów roślinnych napoje alkoholowe [12]. Patomechanizm CPFS opisywany w Europie opiera się na reaktywności krzyżowej z homologami nsLTP i/lub TLP rozpowszechnionymi w królestwie roślin [4]. W błonie śluzowej jamy ustnej występuje niekiedy zapalenie języka (glossitis) oraz zmiany zanikowe (atrophic stomatitis), którym mogą towarzyszyć zapalenia dziąseł (periodontitis), a nawet obrzęk języczka (uvular angioedema) [33].

Górne drogi oddechowe a konopie

Kliniczne znaczenie pyłku konopi pozostaje w Europie niezdefiniowane [35]. Opisywano jednak wielu pacjentów z objawami nieżytu nosa lub astmy, po ekspozycji na plantacje konopi w miesiącach letnich, szczególnie w sierpniu, gdy konopie stanowiły do 36% opadu pyłkowego [36]. Objawy blokady nosa, wycieku z nosa, kichania oraz symptomy astmatyczne opisano u 2 pracowników zakładu medycyny sądowej po częstym kontakcie z haszyszem bądź marihuaną, przy czym żaden z nich nie miał wywiadu atopowego. Pacjent 1 miał sIgE zarówno wobec haszyszu, jak i marihuany, a pacjent 2 tylko dla marihuany (oba 2 klasa CAP). Badani w grupie kontrolnej mieli wyniki negatywne z wyjątkiem 2 alergików, z wynikiem w klasie I CAP, co można wyjaśnić reakcją krzyżową z innymi pokarmami [24]. W grupie 127 chorych uzyskano PTS(+) u 78(61%), w tym u 30 /78 rozpoznano sezonowy alergiczny nieżyt nosa lub astmę w sezonie pylenia konopi. 22 z nich miało objawy od czerwca do września i wykazywało w PTS(+) dodatki (być może pierwotne) uczulenia na chwasty, pylące w tym samym czasie, co konopie (ambrozja, komosa, rzepień pospolity, ostro-

żeń polny, iwa rzepieniolistna, cyprysik letni) [36]. Także Torre i wsp. [35] opisali grupę pacjentów z objawami ANN i/lub astmy w okresie pylenia konopi, z dodatnimi PTS na inne rośliny kwitnące jednocześnie. Maksymalne stężenie konopi osiągnęło w tych badaniach 140 ziarn/m³ [33]. Wiosną w Indiach konopie mogą być ważnym źródłem uczulających pyłków. Opisano chorą 38 lat z zaostrzeniem objawów astmy i alergicznego nieżytu nosa w sezonie pylenia konopi [37].

Dolne drogi oddechowe, a konopie

Konopie są powszechnie nadużywane poprzez wzięcie. Ich wpływ na drogi oddechowe jest podobny jak palenie tytoniu [1]. Wdychanie dymu z konopi indyjskich jest najczęstszą pojedynczą przyczyną objawów płucnych, takich jak kaszel, plwocina, świsty, szczególnie przy jednoczesnym paleniu tytoniu [38]. Inne typowe skutki to duszność oraz zmiany rozedmowe górnych płatów [1]. W astmie rola pozostaje zdaniem niektórych autorów kontrowersyjna, lecz rośnie ilość dowodów wskazujących na konopie, jako czynnik wyzwalający ostre napady astmy [9]. Opisano przypadek 51 letniego mężczyzny z napadem astmy po inhalacji nasion konopi. Wykryto swoiste IgE przeciw tym nasionom in vivo za pomocą testów skórnych oraz prowokacji do oskrzelowej. In vitro oceniono proteiny testem EIA (ang, enzyme immunoassay) oraz uwalnianie histaminy z bazoofilów wnioskując o typie I reakcji immunologicznej [39]. Inni twierdzą, że istnieją silne dowody wzbudzania przewlekłego zapalenia oskrzeli, a także reakcji alergicznych, takich jak astma. W każdym przypadku należy jednak wykluczyć rozedmę, raka oraz zapalenie płuc [8]. Nie udowodniono, jak dotąd, wpływu marihuany na powstanie POChP [1]. Konopie mogą powodować także inne poważne choroby dolnych dróg oddechowych, zwłaszcza po długotrwałym stosowaniu, gdyż osłabiają układ immunologiczny, co sprzyja zapaleniu płuc czy przewlekłemu bronchitom obturacyjnym. Dane histopatologiczne i epidemiologiczne wskazują na potencjalne ryzyko rozwoju raka płuc [13]. Odnotowano przypadki odmy opłucnowej [32].

Skóra w alergii na konopie

W obrębie skóry względnie dobrze udokumentowano działania niepożądane konopi. Należą do nich pokrzywka i świąd, zapalenie naczyń (*cannabis arteritis*) z cechami martwicy i owrzodzeń, a także rak jamy ustnej u palaczy konopi lub osób zużywających wyroby z tej rośliny [2]. Wśród możliwych objawów dermatologicznych alergii na konopie wymienia się kontaktową pokrzywkę, objawy podobne do zjawiska Raynauda, a nawet zapalenie naczyń przypominające chorobę Buergera [33]. Objawy uczulenia wystąpiły między innymi u hodowcy ptaków, który miał kontakt ze stosowanymi w karmie nasionami. Innym opisanym przypadkiem jest wystąpienie pokrzywki i świądu u plantatora marihuany stosowanej w celach medycznych [34]. Kolejny casus to 30-letnia kobieta bez wywiadu atopowego, która rozpoczęła pracę na kombajnie do zbioru konopi do celów leczniczych. Po 2 miesiącach wystąpiły silne objawy bąbli i świądu, natychmiast po kontakcie skóry z liśćmi zbieranej rośliny. Objawy cofały się samoistnie w ciągu 1 godziny. Uczulenie kontaktowe zostało prawdopodobnie ułatwione przez wcześniejsze



palenie rekreacyjne marihuany lub spożywanie produktów zawierających nsLTP [29]. Opisano chorych z uogólnionym świadkiem wywołanym paleniem tytoniu i konopi. U osób tych stwierdzono PTS(+) oraz sIgE(+) zarówno na tytoń jak konopie [34].

Anafilaksja po inhalacji konopi

Opisano przypadek 33 letniej kobiety, która straciła przytomność i zmarła krótko po wstrzyknięciu samej sobie roztworu konopi z uprzednio zaparzonego materiału roślinnego. Badania toksykologiczne krwi ujawniły niski poziom metylamfetaminy oraz amfetaminy z Δ 9-THC, a także 11-nor-9-karboxy- Δ 9-THC, przy czym nie stwierdzono opiatów. Surowiczy poziom tryptazy był podwyższony ($>200\mu\text{g/L}$; $N < 12\mu\text{g/L}$) Rozpoznano reakcję anafilaktyczną lub anafilaktyczną na roztwór wodny konopi [40]. Podobne do reakcji na tytoń problemy oddechowe i ogólnoustrojowe obserwowane były u niektórych pacjentów uczulonych na konopie. Występowały one u osób uczulonych na pyłek konopi w sezonie kwitnienia, rolników uprawiających przemysłowo tą roślinę oraz najrzadziej wśród końcowych konsumentów [34]. Na Sri Lance opisano jeden przypadek anafilaksji po inhalacji miejscowej odmiany konopii (ganja), w połączeniu ze spożyciem pszenicy oraz wysiłkiem. Wiadomo, że pszenica jest głównym pokarmem wpływającym na FDEIA. Autorzy stwierdzają, że ganja, jako kofaktor, została przez nich opisana po raz pierwszy [41]. Reakcja na konopie może wystąpić podczas ich obróbki, inhalowania, spożywania lub wstrzykiwania. Możliwość takiej przyczyny zgonu powinna być brana pod uwagę podczas sekcji zwłok, w przypadkach śmierci po kontakcie z pochodnymi konopi [40].

Diagnostyka

Rozpoznawanie alergii na konopie opiera się głównie na wywiadach, czasami uzupełnianych PTS lub testami ska-

ryfikacyjnymi z natywnymi wyciągami świeżych pączków lub liści [4]. Niekiedy można oznaczać poziom sIgE (CAP-FEIA) w surowicy oraz czynnik uwalniający histaminę (BHRT: basophil histamine release test [24].

Wśród przydatnych metod diagnostycznych wymienia się też BAT (basophil activation test) [26]. Diagnoza może być utrudniona z powodu niejasnego wpływu kannabinoidów na nieswoiste uwalnianie histaminy, przy jednocześnie trudnym dostępie do walidowanych testów sIgE.

Poprawa diagnostyki zależy od wprowadzenia standaryzowanych komponent alergicznych oraz bardziej funkcjonalnych testów jak aktywacja i degranulacja bazoofilów [42].

Stosowano także testy płatkowe (TP) z suchymi oraz świeżymi liśćmi z odczytem po 48 oraz 96 godzinach [29].

Profilaktyka i leczenie

Wiele aspektów astmy wywołanej alergią na konopie pozostaje niejasnych i wymaga dalszych badań. Osobom nadwrażliwym należy zalecić unikanie biernego i czynnego kontaktu z konopiami, uwzględniając indywidualną nadwrażliwość [9]. Wagę unikania kontaktów z alergenami konopi podkreśla brak odpowiedniego leczenia, jednocześnie nie wiadomo jak eliminacja wpłynie na reakcje krzyżowe [4]. Lekarzowi pozostaje wdrożyć klasyczne leczenie przeciwdziałalne i objawowe.

Podsumowanie

Legalizacja wyrobów z konopi może prowadzić do szerszego ich stosowania oraz wzrostu reakcji niepożądanych, w tym alergicznych. Identyfikacja komponent alergicznych sprzyja lepszemu zrozumieniu alergii na *C. sativa* [15]. Wciąż potrzebne są dalsze badania, zwłaszcza wśród dzieci i młodzieży [7].

Prace nadesłano
15.12.2017
Zaakceptowano do
druku 18.04.2018

Konflikt interesów nie występuje. Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo: 1. Owen KP, Sutter ME, Albertson TE. Marijuana: respiratory tract effects. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2014;46(1):65-81 2. Dhadwal G, Kirchoff MG. The Risks and Benefits of Cannabis in the Dermatology Clinic. *J Cutan Med Surg.* 2017 Oct 11:1203475417738971. doi: 10.1177/1203475417738971. 3. Nowiny 24/Rynek Zdrowia 06 listopada 2017 12:14 4. Decuyper II, Van Gasse AL, Cop N et al. Cannabis sativa allergy: looking through the fog. *Allergy.* 2017 Feb; 72(2):201-206 5. Sido JM, Jackson AR, Nagarkatti PS et al. Marijuana-derived Δ -9-tetrahydrocannabinol suppresses Th1/Th17 cell-mediated delayed-type hypersensitivity through microRNA regulation. *J Mol Med (Berl).* 2016; 94(9):1039-51 6. Smith LA1, Azariah F, Lavender VT et al. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Nov 12; (11):CD009464. doi:10.1002/14651858. CD009464.pub2. 7. Wong SS, Wilens TE. Medical Cannabinoids in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2017 Nov;140 (5). pii: e20171818. doi: 10.1542/peds.2017-1818. 8. Kreuter M, Nowak D, Rüter T et al. Cannabis-Position Paper of the German Respiratory Society (DGP) Pneumologie. 2016;70 (2):87-97. 9. Chatkin JM, Zani-Silva L, Ferreira I et al. Cannabis-Associated Asthma and Allergies. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017 Sep 18. doi: 10.1007/s12016-017-8644-1. 10. Zuskin E, Kanceljak B, Schachter EN et al. Immunological findings in hemp workers *Environ Res* 1992; 59(2):350-361. 11. Ocampo TL, Rans TS. Cannabis sativa: the unconventional "weed" allergen. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015, 114, 3, 187-192 12. Decuyper I, Ryckebosch H, Van Gasse AL et al. Cannabis Allergy: What do We Know Anno 2015. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2015; 63(5):327-32. 13. Yayan J, Rasche K. Damaging Effects of Cannabis Use on the Lungs. *Adv Exp Med Biol.* 2016; 952: 31-34. 14. Underner M, Urban T, Perriot J et al. Cannabis smoking and lung cancer. *Rev Mal Respir.* 2014;31(6):488-98 15. Nayak AP, Green BJ, Sussman G et al. Characterization of Cannabis sativa allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111(1):32-7 16. Armentia A, Herrero M, Martín-Armentia B et al. Molecular diagnosis in cannabis allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(3):351-2. 17. de Larramendi CH, López-Matas MA, Ferrer A, Huertas AJ et al. Prevalence of sensitization to Cannabis sativa. Lipid-transfer and thaumatin-like proteins are relevant allergens. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013; 162 (2):115-22. 18. de Larramendi CH, Carnés J, García-Abujeta JL et al. Sensitization and allergy to Cannabis sativa leaves in a population of tomato (Lycopersicon esculentum)-sensitized patients. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008;146(3):195-202 19. Charilaou P, Agnihotri K, Garcia P et al. Trends of Cannabis Use Disorder in the Inpatient: 2002 to 2011. *Am J Med.* 2017;130 (6):678-687. 20. Makra L, Csépe Z, Matyasovszky I et al. The effects of the current and past meteorological elements influencing the current pollen concentrations for different taxa. *Bot Stud.* 2014; 55(1):43. doi: 10.1186/s40529-014-0043-9. 21. Choudhary S, Murad S, Hayat MQ et al. Identification of IgE-binding pollen protein from Cannabis sativa in pollen-hypersensitive patients from north Pakistan. *Pak J Pharm Sci.* 2017;30(1):37-42 22. Aboulaich N, Trigo MM, Bouziane H, et al. Variations and origin of the atmospheric pollen of Cannabis detected in the province of Tetouan (NW Morocco): 2008-2010 *Sci Total Environ* 2012; 443C(0):413-419 23. Ahlawat M, Dahiya P, Chaudhary D. Aeropollenological study in Rohtak city, Haryana, India: a 2-year survey *Journal Aerobiologia* 2013; 29(1):121-129 24. Herzinger T, Schöpf P, Przybylla B et al. IgE-mediated hypersensitivity reactions to cannabis in laboratory personnel. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011; 156 (4):423-6. 25. Liskow B, Liss, JL, Parker, CW. Allergy to marihuana. *Ann Intern Med.* 1971; 75: 571-573 26. Ebo DG, Swerts S, Sabato Vet al. New food allergies in a European non-Mediterranean region: is Cannabis sativa to blame? *Int Arch Allergy Immunol.* 2013; 161 (3):220-8. 27. Faber M, Van Gasse A, Sabato Vet al. Marijuana Allergy: Beyond the Joint. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015; Vol. 25(1): 55-82. 28. Metz-Favre C, Pauli G, Bessot JC et al. Molecular allergology in practice: an unusual case of LTP allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2011; 43(6):193-5. 29. Rojas Pérez-Ezquerria P, Sánchez-Morillasa L, Davila-Fernandez G et al. Contact urticaria to Cannabis sativa due to a lipid transfer protein (LTP) *Allergol Immunopathol (Madrid)* 2015;43:231-3 30. Jakubowska A, Ostrowski M, Kowalczyk S. Kinazy receptorowe roślin. *Postępy Biochemii* 2007; 53 (2) 133-142 31. Anselme A, Metz-Favre C, De Blay F. Narcotic allergy. *Rev Fr Allergol* 2011; 51(6):548-552 32. Helyes Z, Kemény A, Csekő K et al. Marijuana smoke induces severe pulmonary hyperresponsiveness, inflammation, and emphysema in a predictive mouse model not via CB1 receptor activation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2017;313(2):267-277 33. Hermans-Lé T1, Delvenne P, Piérard GE [Risking the skin for some joints] *Rev Med Liege.* 2013; 68 (5-6):311-4. 34. Stöckli SS, Bircher AJ. Generalized pruritus in a patient sensitized to tobacco and cannabis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5(4):303-4. 35. Torre FD, Limonta A, Molinari A, et al. Cannabaceae pollen in the atmosphere of Brianza, Northern Italy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007; 39(1):9-11 36. Stokes JR, Hartel R, Ford LB et al. Cannabis (hemp) positive skin tests and respiratory symptoms *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85(3):238-240 37. Kumar R, Gupta N. A case of bronchial asthma and allergic rhinitis exacerbated during Cannabis pollination and subsequently controlled by subcutaneous immunotherapy. *Indian J Allergy Asthma Immunol* 2013; 27(2):143-14 38. Self TH, Shah SP, March KL et al. Asthma associated with the use of cocaine, heroin, and marijuana: A review of the evidence. *J Asthma.* 2017; 54(7):714-722 39. Vidal C, Fuente R, Iglesias A, et al. Bronchial asthma due to Cannabis sativa seed. *Allergy* 1991; 46(8):647-649 40. Gilbert JD, Grabowski M, Byard RW. Intravenous administration of cannabis and lethal anaphylaxis. *Med Sci Law.* 2017; 57(2):91-94. 41. de Silva NR, Dasanayake WM, Karunatilake C, et al. Food dependent exercise induced anaphylaxis a retrospective study from 2 allergy clinics in Colombo, Sri Lanka. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2015;11(1):22 42. Swerts S, Van Gasse A, Leysen J et al. Allergy to illicit drugs and narcotics. *Clin Exp Allergy.* 2014; 44(3):307-18.