

SINDROM PREOSETLJIVOSTI NA AZATIOPRIN – PRIKAZ DVA SLUČAJA KOD PACIJENATA SA AUTOIMUNSKIM BULOZNIM DERMATOZAMA

AZATHIOPRINE HYPERSENSITIVITY SYNDROME – TWO CASE REPORTS OF AUTOIMMUNE BULLOUS DERMATOSES

Marko DEMENJ¹, Branislav LEKIĆ^{1,2}, Anđela KOVČIĆ¹, Iva MAŠIREVIĆ MUDRIĆ¹,
Svetlana POPADIĆ^{1,2}

¹ Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za dermatovenerologiju, Beograd

² Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Katedra za dermatovenerologiju, Beograd

¹ University Clinical Centre of Serbia, Clinic of Dermatology and Venereology, Belgrade

² University of Belgrade, Faculty of Medicine, Department of Dermatology and Venereology, Belgrade

Correspondence: Marko Demenj, markodemenj@gmail.com

UDK 616.5-002.1-085

Sažetak

Azatioprin je širokokorišćen imunosupresiv u lečenju autoimunskih buloznih dermatoza, značajan zbog svojih „steroid-sparing“ svojstava. Ipak, retko može dovesti do razvoja sindroma preosetljivosti na azatioprin, idiosinkratične reakcije koja se najčešće javlja u roku od dve do četiri nedelje od uvođenja terapije, sa pojavom febrilnosti, malaksalosti, egzantema i artralgijs. Zbog nespecifičnih simptoma koji mogu imitirati infekciju ili egzacerbaciju osnovne bolesti, sindrom preosetljivosti na azatioprin često ostaje neprepoznat. Prikazujemo dva slučaja sindroma preosetljivosti na azatioprin kod bolesnika sa autoimunim buloznim dermatozama. Prvi slučaj se odnosi na muškarca starog 63 godine sa dijagnozom pemphigus foliaceus, kod koga su se 14 dana nakon uvođenja azatioprina javili febrilnost, mialgije i hipotenzija, uz multiorgansko zahvatanje, uključujući akutno oštećenje bubrega nakon ponovne ekspozicije leku. Drugi slučaj je muškarac star 92 godine sa dijagnozom buloznog pemfigoida, kod koga su se u roku od tri dana razvili febrilnost i izražena sistemska inflamacija. Kod oba pacijenta došlo je do brzog povlačenja simptoma nakon prekida terapije azatioprinom. Ovi prikazi naglašavaju potencijalnu težinu sindroma preosetljivosti na azatioprin, sklonost ka multiorganskom zahvatanju i kliničkoj slici nalik na sepsu. Dermatolozi treba da imaju visok stepen sumnje na sindroma preosetljivosti na azatioprin tokom prvih nedelja terapije azatioprinom, budući da su pravovremeno prepoznavanje i obustava leka od ključnog značaja za povoljan ishod.

Ključne reči: vezikulobulozna kožna oboljenja; azatioprim; hipersenzitivnost; autoimune bolesti; rana dijagnoza; znaci i simptomi; faktori rizika

Abstract

Azathioprine is a widely used immunosuppressant for autoimmune bullous dermatoses, valued for its steroid-sparing properties. However, it can rarely precipitate azathioprine hypersensitivity syndrome, an idiosyncratic reaction presenting with fever, malaise, exanthema, and arthralgia within two to four weeks of therapy. Because its systemic manifestations often mimic infection or disease exacerbation, Azathioprine hypersensitivity syndrome is frequently under-recognized. We report two cases of azathioprine hypersensitivity syndrome in patients with autoimmune bullous dermatoses. The first involved a 63-year-old male with pemphigus foliaceus who developed fever, myalgia, and hypotension 14 days after initiating azathioprine, with recurrence and multi-organ involvement – including acute kidney injury – upon re-exposure. The second case concerned a 92-year-old male with bullous pemphigoid who developed fever and marked systemic inflammation within three days of treatment initiation. Both patients demonstrated rapid resolution of symptoms after azathioprine withdrawal. These cases highlight the potential severity of azathioprine hypersensitivity syndrome, including multi-organ involvement and sepsis-like presentation. Dermatologists must maintain a high index of suspicion for azathioprine hypersensitivity syndrome during the early weeks of azathioprine therapy, as prompt recognition and cessation are critical for favorable outcomes.

Key words: Skin Diseases, Vesiculobullous; Azathioprine; Hypersensitivity; Autoimmune Diseases; Early Diagnosis; Signs and Symptoms; Risk Factors

Uvod

Azatioprin je visokoefikasan imunosupresiv u lečenju autoimunskih buloznih dermatoza, kao što su pemphigus vulgaris (PV), pemphigus foliaceus (PF) i bulozni pemfigoid (BP) [1]. Iako generalno bezbedan, azatioprin može izazvati retke, ali potencijalno po život opasne neželjene reakcije kao što je sindrom preosetljivosti na azatioprin (AHS). Ova idiosinkrazijska reakcija karakteriše se akutnim početkom u vidu sistemskih manifestacija – povišena temperatura, opšta slabost, egzantem i artralgiya – unutar prve dve do četiri nedelje od početka terapije, ređe i ranije [2]. Zbog čestog preklapanja ovih nespecifičnih simptoma sa slikom sistemske infekcije ili pogoršanjem osnovnog oboljenja, AHS se u velikom procentu slučajeva ne prepoznaje na vreme, što dovodi do odloženog prekida primene uzročnog leka i povećanog morbiditeta [3].

Prikazujemo dva slučaja AHS-a kod pacijenata sa PF i BP, uz opis kliničke prezentacije, dijagnostičke evaluacije i terapijskog pristupa.

Prikaz slučaja

Slučaj 1

Muškaracu uzrasta 63 godine sa hroničnom bubrežnom bolešću (HBB) I stadijuma dijagnostikovao je i, histopatološki i direktnom imunofluorescencijom (DIF), potvrđen PF maja 2021. godine. Zbog ekstenzivnog zahvatanja kože (Pmephipigus Disease Area Index (PDAI) skor aktivnosti: 20; skor oštećenja: 8), započeto je lečenje pulsnom kortikosteroidnom terapijom u vidu deksametazona i azatioprinom (inicijalno 50 mg/dan tokom tri dana, potom 100 mg/dan) kao „steroid-sparing“ agensom.

Dve nedelje nakon uvođenja azatioprina, pacijent je hospitalizovan zbog razvoja febrilnog stanja (38° C), mialgije, artralgiye i niskog krvnog pritiska (90/60 mmHg), zbog čega je obustavljen iz dalje terapije.

Pacijent nije dolazio na kontrolne preglede sve do novembra 2021. godine, kada se javio sa recidivom bolesti (PDAI skor aktivnosti: 12; skor oštećenja: 6). Pošto tokom prve hospitalizacije nije bila uspostavljena jasna povezanost sa azatioprinom, ponovo su uvedeni deksametazon i azatioprin.

Unutar nekoliko sati od ponovnog izlaganja, pacijent je razvio asteniju, opštu slabost, febrilnost, mučninu, povraćanje i difuznu

Introduction

Azathioprine is an efficient immunosuppressant used in autoimmune blistering diseases such as pemphigus vulgaris (PV), pemphigus foliaceus (PF), and bullous pemphigoid (BP), largely due to its steroid-sparing benefits [1]. Although generally well tolerated, azathioprine may trigger rare but potentially life-threatening adverse reactions, including azathioprine hypersensitivity syndrome (AHS). This idiosyncratic, dose-independent reaction typically presents with acute systemic symptoms – fever, malaise, exanthema, and arthralgia – within the first two to four weeks of therapy, though earlier onset has been documented [2]. Because these manifestations frequently mimic systemic infection or exacerbation of the underlying autoimmune disease, AHS is often under-recognized, delaying drug withdrawal and increased morbidity [3].

We present two cases of AHS in patients with PF and BP, emphasizing their clinical presentation, diagnostic workup, and therapeutic management.

Case report

Case 1

A 63-year-old male with stage I chronic kidney disease (CKD) was diagnosed with PF in May 2021, confirmed by histopathology and direct immunofluorescence (DIF). Due to extensive cutaneous involvement (Pemphigus Disease Area Index (PDAI) activity score 20; damage score 8), treatment was initiated with dexamethasone pulse therapy and azathioprine (50 mg/day for three days followed by 100 mg/day) as a corticosteroid-sparing agent.

Fourteen days after starting azathioprine, the patient was hospitalized with fever (38° C), myalgia, arthralgia, and hypotension (90/60 mmHg), prompting drug discontinuation.

He was lost to follow-up until November 2021, when he presented with disease recurrence (PDAI activity score: 12; damage score: 6). Because a definitive hypersensitivity diagnosis was not established, dexamethasone and azathioprine were reintroduced.

Within hours of re-exposure, the patient developed asthenia, malaise, fever, nausea,

eritematoznu makulopapuloznu ospu. Laboratorijski rezultati išli su u prilog sistemske inflamacije (CRP: 246 mg/L; leukocitoza: $14,4 \times 10^9/L$; neutrofilija: $13,3 \times 10^9/L$) i akutne bubrežne disfunkcije (kreatinin: 321 $\mu\text{mol/L}$; sterilna piurija sa 150 eritrocita). Pored toga, uočeni su i povišeni nivoi gama glutamil transferaze (335 U/L) i alkalne fosfataze (285 U/L). Akutno popuštanje bubrežne funkcije je interpretirano kao akutna bubrežna insuficijencija (ABI) na terenu HBB (do stadijuma 3b), najverovatnije izazvana hipoperfuzijom usled dehidracije (povraćanje). Ostala ispitivanja bila su bez osobenosti. Po prekidu primene azatioprina, febrilnost i opšta slabost povukli su se u roku od dva dana, dok su laboratorijski parametri dostigli normalne vrednosti u roku od tri dana.

Ponovna pojava simptoma nakon primene azatioprina kao i jasna vremenska povezanost ukazivali su na etiologiju preosetljivosti, zbog čega je azatioprin obustavljen iz dalje terapije. Lečenje AHS kod pacijenta je, pored obustave leka, obuhvatalo intravensku primenu antibiotika (empirijski, radi pokrivanja moguće sepse u toku dijagnostičke obrade) i nadoknadu tečnosti, čime je postignut brz klinički i biohemijski oporavak. U nastavku lečenja, pacijent je preveden na rituksimab, čime je postignuta održiva remisija.

Slučaj 2

Muškarcu starom 92 godine sa istorijom hipertenzije i atrijalne fibrilacije dijagnostikovano je BP u julu 2024. godine, potvrđen patohistološki i DIF-om. Tokom inicijalne prezentacije, ukupni Bullous Pemphigoid Disease Area Index (BPDAI) skor aktivnosti i skor oštećenja bili su 31/360, odnosno 5/12, respektivno.

Zbog brojnih komorbiditeta i uzrasta pacijenta, započeta je primena visokopotentnih topikalnih kortikosteroida zajedno sa azatioprinom (50 mg/dan).

U roku od tri dana, pacijent je razvio opštu slabost, mialgiju, mučninu, nisku febrilnost (do 38°C) i laboratorijske znake sistemske inflamacije: povišen CRP (107 mg/L), leukocitozu ($25,4 \times 10^9/L$), neutrofiliju ($23,7 \times 10^9/L$), oštećenje bubrežne funkcije (kreatinin: 231 $\mu\text{mol/L}$), kao i značajno povišen prokalcitonin (do 27,1 ng/mL), uprkos sterilnim hemokulturama i urinokulturama.

S obzirom na odsustvo infektivne etiologije i u skladu sa Naranjo algoritmom [4], aza-

thioprine, and a diffuse erythematous maculopapular rash. Laboratory tests showed systemic inflammation (CRP 246 mg/L; leukocytosis $14,4 \times 10^9/L$; neutrophilia $13,3 \times 10^9/L$), acute renal dysfunction (creatinine 321 $\mu\text{mol/L}$), sterile pyuria with 150 erythrocytes, and elevated gamma glutamyl transferase (335 U/L) and alkaline phosphatase (285 U/L). The acute kidney injury (AKI) was interpreted as superimposed on CKD (progressing to stage 3b), likely exacerbated by dehydration secondary to vomiting. Following azathioprine cessation, fever and malaise resolved within 48 hours, and laboratory abnormalities normalized within three days.

The reappearance of symptoms after azathioprine administration, together with a clear temporal association, strongly suggested azathioprine-induced hypersensitivity, leading to its discontinuation. Management of AHS in this patient included immediate withdrawal of the drug, intravenous fluid replacement, and empiric intravenous antibiotic therapy to cover potential sepsis during diagnostic evaluation. This approach resulted in rapid clinical and biochemical improvement. Subsequently, the patient was transitioned to rituximab therapy, which achieved sustained remission.

Case 2

A 92-year-old male with hypertension and atrial fibrillation was diagnosed with BP in July 2024 (Bullous Pemphigoid Disease Area Index (BPDAI) total activity score 31/360; damage score 5/12).

High-potency topical corticosteroids and azathioprine (50 mg/day) were initiated.

Within three days, the patient developed malaise, myalgia, nausea, low-grade fever (to 38°C), and laboratory signs of intense systemic inflammation, including elevated CRP (107 mg/L), leukocytosis ($25,4 \times 10^9/L$), neutrophilia ($23,7 \times 10^9/L$), impaired renal function (creatinine: 231 $\mu\text{mol/L}$), and markedly elevated procalcitonin (27.1 ng/mL), despite sterile blood and urine cultures.

Using the Naranjo algorithm [4], azathioprine was promptly withdrawn, resulting in rapid clinical and biochemical improvement. The disease remained controlled with topical corticosteroid therapy alone.

tioprin je odmah obustavljen, što je dovelo do brzog povlačenja sistemskih simptoma i normalizacije laboratorijskih parametara. Kontrola bolesti održavana je samo pomoću topikalnih kortikosteroida.

Diskusija

AHS je retka, doznonezavisna neželjena reakcija na lek koja se manifestuje rano u toku terapije, unutar prve četiri nedelje, i često ostaje neprepoznata zbog kliničkog preklapanja sa infekcijom ili egzacerbacijom osnovne bolesti. Sindrom se obično manifestuje sistemskim simptomima kao što su febrilnost, opšta slabost, artralgijske i mijalgije, uz kutane manifestacije. Dijagnoza AHS-a je pre svega klinička i zasniva se na vremenskoj povezanosti između započinjanja terapije i pojave simptoma, pažljivom isključivanju drugih mogućih uzroka (posebno infekcije ili pogoršanja osnovne bolesti), kao i na brzom povlačenju simptoma nakon obustave leka (najčešće u roku od 24 do 72 sata). U našim slučajevima, procena verovatnoće neželjene reakcije na lek sprovedena je uz primenu Naranjo skale, što je dodatno potvrdilo dijagnozu [4]. S obzirom na potencijal AHS da eskalira u životnougrožavajuće stanje, brzi prekid primene AZA je ključan u terapiji, a ponovno izlaganje je strogo kontraindikovano [2]. Ponovno izlaganje, kao u slučaju prvog pacijenta, pruža jasnu potvrdu dijagnoze i prikazuje rizik ponovne primene leka.

Kod naših pacijenata, pojava simptoma dogodila se unutar tipičnih vremenskih okvira zabeleženih u literaturi, 14. dana za Slučaj 1, odnosno 3. dana za Slučaj 2. Ponovno izlaganje u Slučaju 1 rezultiralo je brzom ponovnom pojavom identičnih simptoma, potvrđujući dijagnozu [5].

Karakteristike AHS-a koje se uočavaju kod većine pacijenata obuhvataju febrilnost i gastrointestinalne tegobe, kao u slučaju oba naša pacijenta. Na osnovu do sada najvećeg pregleda literature, kutane manifestacije se javljaju kod oko 50% pacijenata i najčešće (76%) su u formi neutrofilnih dermatoza kao što su Sweet sindrom, erythema nodosum, i akutna generalizovana egzantematozna pustuloza, kao i leukocitoklastični vaskulitis. Druge nespecifične kutane manifestacije kao što je makulopapulozna oспа, takođe se opisuju, mada ređe (24%), kao u slučaju prvog pacijenta [2]. Hepatičko i bubrežno zahvatanje - kao što su hepatotoksičnost i intersticijalni

Discussion

AHS is a rare, dose-independent hypersensitivity reaction that typically develops within the first four weeks of azathioprine therapy and is often confused with systemic infection or disease flare. The syndrome commonly presents with systemic symptoms such as fever, malaise, arthralgia, and myalgia, alongside cutaneous eruptions. Diagnosis is primarily clinical, supported by timing of symptom onset, exclusion of infectious caused, and rapid improvement after drug discontinuation (typically within 24-72 hours). Causality scoring systems, such as the Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale, facilitate diagnostic confidence [4]. Rechallenge is contraindicated as it can result in rapid symptom recurrence and severe systemic deterioration [2], as illustrated in Case 1.

Symptoms in our patients appeared at 14 days and 3 days, respectively – both consistent with previously reported ranges [5].

Fever and gastrointestinal symptoms are the most common manifestations of AHS, while cutaneous findings occur in approximately 50% of cases. Among these, neutrophilic dermatoses Sweet's syndrome (SS), erythema nodosum, acute generalized exanthematous pustulosis, and leukocytoclastic vasculitis predominate (76%). Non-specific rashes, such as the maculopapular eruption seen in Case 1, are reported in about 24% [2]. Hepatic and renal involvement are described only rarely in AHS [5,6]. Notably, one of the large case-control studies found no hepatotoxicity among AHS patients with ANCA-associated vasculitis [5]. In contrast, our Case 1 demonstrated transient cholestatic enzyme elevations, and both patients developed acute renal dysfunction. Although hypoperfusion likely contributed to the AKI, sterile pyuria in Case 1 raises suspicion for azathioprine-induced acute interstitial nephritis. Rapid normalization after drug cessation supports a drug-related mechanism.

Only three previous AHS cases have been reported in autoimmune bullous dermatoses, presenting with erythema nodosum and fever [7], visual disturbances with systemic inflammation [8], acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) mimicking septic shock [9]. All resolved after azathioprine withdrawal.

nefritis, vrlo se retko javljaju u sklopu AHS [5,6]. U najvećoj studiji slučaja-kontrole o AHS-u kod vaskulitisa udruženog sa ANCA antitelima [5] hepatotoksičnost nije identifikovana ni kod jednog pacijenta. Suprotno tome, kod naših pacijenata, Slučaj 1 je razvio prolaznu hepatičnu disfunkciju (povišene vrednosti GGT i ALP), dok su oba pacijenta razvila akutno oštećenje bubrežne funkcije. Iako su hipoperfuzija usled dehidratacije i pratećeg stanja, sličnog šoku, verovatno doprineli razvoju ABI, prisustvo sterilne piurije u slučaju prvog pacijenta može ukazivati i na lekom indukovani akutni intersticijski nefritis. Brza normalizacija bubrežne funkcije nakon obustave leka ide u prilog lekom posredovane etiologije (hemodinamičke ili inflamatorne), ukazujući na potencijal za ozbiljno multisistemsko zahvaćanje.

Do danas, samo tri slučaja AHS-a su prijavljena kod autoimunskih buloznih dermatitoza. Kod dva pacijenta sa BP, prezentacija je u prvom slučaju bila u vidu erythema nodosum i febrilnosti [7], dok je drugi razvio smetnje vida praćene visokom febrilnošću i opštom slabošću [8]. Treći slučaj, koji je uključivao PF, razvio je sliku akutne generalizovane egzantematozne pustuloze uz izraženu inflamaciju, podsećajući na septički šok [9]. Svi opisani slučajevi brzo su reagovali na obustavljanje azatioprina iz terapije.

Uzimajući u obzir učestalost upotrebe azatioprina u dermatološkoj praksi i stope incidencije AHS-a (9–11%) u različitim populacijama [5,10], verovatno je da ovaj entitet nije dovoljno prepoznat u grupi autoimunskih buloznih dermatitoza. U pregledu literature Bidingera i saradnika, dermatološka stanja činila su samo tri od 67 slučajeva AHS-a, uz zaključak da se AHS razvija bez obzira na istovremenu primenu kortikosteroida - nalaz koji potvrđuju i naši slučajevi [2].

Treba istaći da su značajno povišeni nivoi prokalcitonina prijavljeni u jednom slučaju AHS-a, pacijenta koji je bolovao od miastenije gravis (5,36 ng/mL) uz visoke vrednosti CRP > 270 mg/L [11]. Naš Slučaj 2 razvio je još više vrednosti prokalcitonina (do 27,1 ng/mL). Ovakav nalaz u korelaciji sa kliničkom slikom predstavlja važan dijagnostički izazov: iako se PCT često koristi kao marker bakterijske infekcije, teške sistemske reakcije preosetljivosti takođe mogu dovesti do njegovog značajnog porasta. Stoga kliničari moraju biti svesni ovog fenomena kako bi se izbegla pogrešna inter-

AHS incidence across various medical specialties ranges from 9–11% [5,10], suggesting that underrecognition in dermatology is likely. Bidinger et al. identified only 3 dermatologic cases in a series of 67 AHS reports and emphasized that AHS occurs irrespective of corticosteroid co-administration, a finding also reflected in our patients [2].

Importantly, markedly elevated procalcitonin levels have been documented in AHS, including a case in myasthenia gravis (5.36 ng/mL) with concurrent CRP >270 mg/L [11]. Our Case 2 presented even higher procalcitonin values (27.1 ng/mL). This highlights a critical diagnostic pitfall: reliance on procalcitonin alone may lead to misdiagnosis of bacterial sepsis and delayed withdrawal of azathioprine [3].

Conclusion

Azathioprine hypersensitivity syndrome, though well-documented in other medical specialties, remains underreported in dermatologic practice. These two cases highlight its potential for severe systemic involvement, including acute renal impairment and profound inflammatory responses mimicking sepsis. Elevated procalcitonin values should not exclude a non-infectious hypersensitivity reaction. Dermatologists must maintain a high index of suspicion for azathioprine hypersensitivity syndrome during the initial weeks of therapy, as timely identification and immediate discontinuation of azathioprine are vital for preventing serious complications and ensuring favorable outcomes.

pretacija u smislu sepse, što bi moglo rezultirati nepotrebnim intenziviranjem antimikrobne terapije i odlaganjem ključnog koraka – obustave azatioprina [3].

Zaključak

Sindrom preosetljivosti na azatioprin, iako dokumentovan u različitim populacijama pacijenata, i dalje je nedovoljno prepoznat kod dermatoloških pacijenata. Prikazani slučajevi ukazuju na njegovu ozbiljnost, sa posebnim fokusom na akutno bubrežno oštećenje i izražen inflamatorni odgovor koji klinički vrlo podseća na septično stanje. Povišen prokalcitonin u ovom kontekstu ne bi trebalo da isključi razmatranje neinfektivne etiologije. U dermatološkoj praksi, potrebno je zadržati visok stepen sumnje na AHS tokom prvih nedelja terapije azatioprinom, budući da su blagovremeno prepoznavanje i prekid leka od presudnog značaja za povoljan ishod.

Literatura/References

1. Bystryń JC, Rudolph JL. Pemphigus. Lancet. 2005;366 (9479):61-73.
2. Bidinger JJ, Sky K, Battafarano DF, Henning JS. The cutaneous and systemic manifestations of azathioprine hypersensitivity syndrome. J Am Acad Dermatol. 2011;65(1):184-91.
3. McKenzie PL, Chao Y, Pathak S, Kazi S. Azathioprine-induced hypersensitivity reaction mimicking sepsis in a patient with systemic lupus erythematosus. Mod Rheumatol Case Rep. 2023;7(1):74-7.
4. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981;30(2):239-45.
5. Hessels AC, Sanders JSF, van de Ven AAJM, Kroesen BJ, Lambeck AJA, Rutgers A, et al. Azathioprine hypersensitivity syndrome in a cohort of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis patients. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(3):1004-9.
6. Knowles SR, Gupta AK, Shear NH, Sauder D. Azathioprine hypersensitivity-like reactions-a case report and a review of the literature. Clin Exp Dermatol. 1995; 20(4):353-6.
7. Vargas-Hitos JA, Sabio JM, Tercedor J, Navarrete-Navarrete N, Jiménez-Alonso J. Erythema nodosum as azathioprine hypersensitivity reaction in a patient with bullous pemphigoid. Indian J Dermatol. 2013;58 (5):406.
8. Collison DW, Dahlberg PJ, Hogan JD. Azathioprine hypersensitivity in bullous pemphigoid. J Am Acad Dermatol. 1990;23(1):125-7.
9. Elston GE, Johnston GA, Mortimer NJ, Harman KE. Acute generalized exanthematous pustulosis associated with azathioprine hypersensitivity. Clin Exp Dermatol. 2007;32(1):52-3.
10. Craner MJ, Zajicek JP. Immunosuppressive treatments in MS-side effects from azathioprine. J Neurol. 2001; 248(7):625-6.
11. Ahuja T, Chung FR, Ruiz-Maya T. Drug hypersensitivity due to azathioprine with elevated procalcitonin. Case Rep Dermatol Med. 2018;2018:2648325.

Received 9.11.2025.

Accepted 12.11.2025.