



REVISÃO

Azatioprina: usos em dermatologia ☆,☆☆



Sonia Chavez-Alvarez ^a, Maira Herz-Ruelas ^a, Alejandra Villarreal-Martinez ^a,
Jorge Ocampo-Candiani ^a, Rubicela Garza-Garza ^b e Minerva Gomez-Flores ^{a,*}

^a Departamento de Dermatologia, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Nuevo León, México

^b Clínica Dermatológica Privada, San Pedro Garza Garcia, Nuevo León, México

Recebido em 13 de janeiro de 2020; aceito em 19 de maio de 2020

Disponível na Internet em 5 de novembro de 2020

PALAVRAS-CHAVE

Autoimunidade;
Azatioprina;
Dermatologia

Resumo Esta é uma revisão narrativa sobre a azatioprina. Esse medicamento é imunomodulador e imunossupressor, tendo sido amplamente utilizado em diferentes especialidades médicas. A azatioprina tem se mostrado útil em várias dermatoses e tem tido sucesso quando usada em indicação *off-label* para outras doenças dermatológicas. Seu mecanismo de ação é descrito detalhadamente, bem como os cuidados para monitorar níveis adequados em pacientes que a utilizam. Os dermatologistas também devem estar cientes dos possíveis eventos adversos. Em dermatologia, a azatioprina pode ser utilizada em doenças bolhosas e autoimunes e em outros quadros, incluindo prurido intratável, dermatite atópica, fotodermatoses, psoríase e outras. A azatioprina é uma alternativa como agente poupador de esteroides; esta revisão ajuda os dermatologistas a prescrevê-la com segurança para todos os pacientes que possam se beneficiar do seu uso.

© 2020 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A azatioprina foi usada pela primeira vez para prevenir a doença do enxerto contra o hospedeiro. Atualmente, ela é amplamente utilizada como imunomodulador, imunossupressor e agente poupador de esteroides.

É um pró-fármaco rapidamente convertido em 6-mercaptopurina (6-MP) por meio da via do metabolismo das purinas; seus efeitos terapêuticos são derivados do antime-tabolismo das purinas.¹ Como um análogo da purina, ela inibe a produção de DNA e exerce efeitos em células com alta taxa de proliferação (ou seja, linfócitos T e B).²

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.05.003>

☆ Como citar este artigo: Chavez-Alvarez S, Herz-Ruelas M, Villarreal-Martinez A, Ocampo-Candiani J, Garza-Garza R, Gomez-Flores M. Azathioprine: its uses in dermatology. An Bras Dermatol. 2020;95:731–6.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Nuevo León, México.

* Autor para correspondência.

E-mail: minervagomezmx@yahoo.com.mx (M. Gomez-Flores).

Seu uso foi aprovado para prevenir a doença do enxerto contra hospedeiro em receptores de transplantes de órgãos, artrite reumatoide grave, lúpus eritematoso sistêmico e dermatite atópica.^{2,3} Em dermatologia, é usada de forma *off-label* em várias doenças.^{2,3}

Metabolismo e farmacodinâmica

A azatioprina é sintetizada a partir de 6-MP e um anel imidazólico no átomo de enxofre que estabiliza a molécula e evita seu catabolismo imediato.⁴ Esse antimetabólito purínico inibe a fase S do ciclo celular. O metabolismo das purinas endógenas produz 6-MP.⁵ Existem três vias metabólicas no fígado e nos eritrócitos: xantina oxidase, tiopurina metiltransferase (TPMT) e hipoxantina fosforibosiltransferase. Essa última é responsável pela atividade do medicamento, enquanto as duas primeiras são as principais vias catabólicas e produzem metabólitos inativos como o ácido tiúrico (fig. 1).^{5,6}

Para que o 6-MP afete a síntese de ácidos nucleicos, ele precisa ser convertido em ácido tioinosínico.⁷ Esse nucleotídeo inibe a mitose, a formação de coenzimas, os neutrófilos e os monócitos, além de suprimir a síntese de prostaglandinas por meio da ciclo-oxigenase (COX).⁷ A azatioprina apresenta uma atividade seletiva para linfócitos T em comparação com linfócitos B.⁸ Entre 70% e 80% do medicamento são absorvidos no trato gastrointestinal e atingem níveis séricos máximos duas horas após a ingestão.^{7,9} Ele não atravessa a barreira hematoencefálica.⁴

Dose

Os adultos requerem uma dose de 1–3 mg/kg/dia, e 1–4 mg/kg/dia é a dose pediátrica.^{2,5} Os efeitos terapêuticos são observados um a dois meses após o início do medicamento. Os ajustes de dose devem ser feitos de acordo com a resposta de cada paciente.^{5,8} Sugere-se a administração em conjunto com refeições, em doses divididas.³ A manutenção pode se estender por até 93 meses.¹

Precauções antes do tratamento

É aconselhável explicar detalhadamente as informações sobre este medicamento ao paciente. Aqueles que não podem ser monitorados de perto não são elegíveis para tratamento.³

Solicitação:

1. Antígenos para hepatite B e C e ensaio imunoenzimático (ELISA) para HIV.
2. Gonadotrofina coriônica humana (se indicada).
3. Hemograma completo, análise química do sangue e testes de função hepática, antes do tratamento e duas vezes por mês durante os primeiros três meses. No fim deste período, é necessário um acompanhamento bimestral.
4. Rastreamento anual para tuberculose.²

Em casos de disfunção hepática ou renal, faz-se necessário o uso de doses mais baixas. Se a suspensão do medicamento for necessária, os efeitos adversos diminuirão gradualmente, devido à persistência do metabólito ativo.⁵

Pacientes sem história de infecção por varicela zoster recebendo tratamento e aqueles que tiveram contato próximo recente com o vírus devem ser imediatamente tratados com imunoglobulina. A administração de vacinas de vírus vivos para o paciente e parentes é proibida, devido ao risco de transmissão existente. Os membros da família devem receber vacinas de vírus inativados.³

Crianças com mais de 6 meses e aquelas que não respondem aos medicamentos mais seguros são elegíveis. O tratamento por curtos períodos pode induzir remissões prolongadas. A redução da dose deve ser realizada em seis meses até um ano.⁴

A fertilidade não é afetada adversamente; no entanto, há evidências escassas.⁴ É aconselhável evitar a gravidez e usar anticoncepcionais durante o tratamento.³ Os eventos adversos incluem nascimento prematuro ou com baixo peso.^{10,11} A azatioprina atravessa a barreira placentária e o fígado fetal carece das enzimas necessárias para sua conversão em metabólitos ativos.⁹

A literatura também relata toxicidade hematológica e anomalias esporádicas. Não há um padrão estabelecido de malformações congênitas (que podem incluir defeitos do septo atrial ou ventricular). A taxa de malformação varia de 3% a 9% e inclui mielomeningocele, microcefalia, poli-dactilia pré-axial, atrofia tímica, hipoplasia adrenal e/ou hipospádia.⁹

É uma substância de categoria D na gravidez (benefícios aceitáveis, mas riscos para os fetos). Seu uso deve ser reservado para doenças com risco de vida.¹² As pacientes devem receber metade da dose na 32^a semana de gestação se a contagem de leucócitos for inferior a um desvio-padrão abaixo da média. Isso ajuda a prevenir leucopenia e/ou trombocitopenia no feto.¹⁰ Um estudo com mulheres grávidas que receberam azatioprina por oito semanas no primeiro trimestre resultou em evidências escassas relacionando o medicamento a malformações congênitas, baixo peso ao nascer e/ou prematuridade.¹³ Em homens, nenhuma anomalia no líquido seminal foi descrita três meses após o início do tratamento em pacientes com doença inflamatória intestinal (DII).¹⁴

A amamentação não é aconselhável durante o tratamento devido ao risco de tumorigênese e aumento de infecções nos bebês.¹⁵ No entanto, um estudo de acompanhamento de três anos em filhos de pacientes com DII que receberam azatioprina não observou diferenças significativas na taxa de infecções em comparação com filhos de mães saudáveis.¹⁶ A maior parte do 6-MP é excretada no leite quatro horas após a ingestão, embora a quantidade ingerida por bebês não seja considerada significativa.¹⁷

Deficiência de TPMT

A TPMT é uma enzima induzível e seus níveis variam com o tempo.² É necessária a medição inicial desta enzima. Caso contrário, há risco de tratamento em doses subterapêuticas ou de efeitos adversos.² Mielossupressão (neutropenia e pancitopenia) pode ser observada com doses regulares.

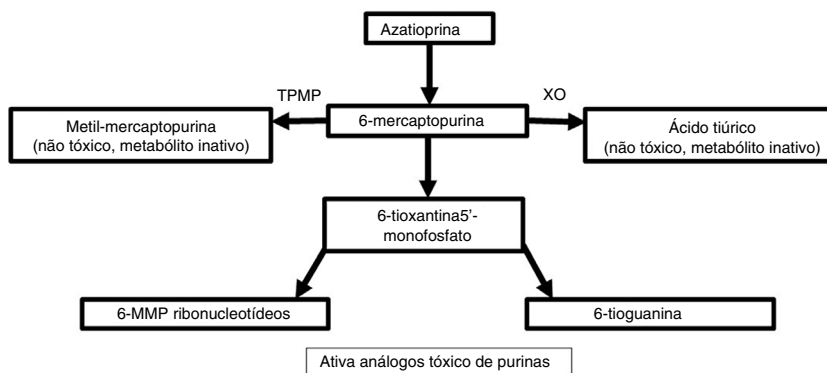


Figura 1 Metabolismo da azatioprina.

Tabela 1 Níveis de tiopurina metiltransferase (TPMT) e dosagem de azatioprina

Níveis de TPMT	Dosagem de azatioprina
< 5 U	Contraíndicado
5–13,7 U	Até 0,5 mg/kg/dia
13,7–19 U	Até 1,5 mg/kg/dia
> 19 U	Até 2,5 mg/kg/dia

Adaptado de Patel et al.⁴.

Uma pancitopenia não identificada pode se tornar letal.⁵ Dez por cento dos indivíduos têm baixa atividade TPMT, o que gera toxicidade à tiopurina.⁵ O acúmulo resultante de nucleotídeos de tioguanina afeta a medula óssea.⁸ Pacientes sem atividade de TPMT não devem receber prescrição de azatioprina.⁵ Uma maior atividade de TPMT oferece menos risco de induzir uma resposta mielossupressora (tabela 1).²

Aplicações em dermatologia

Pênfigo vulgar

Usado como agente poupador de esteroides de primeira linha. A azatioprina oferece melhores resultados em comparação com o micofenolato de mofetil (MMF).^{5,18} Outro medicamento, a ciclofosfamida, tem início de ação mais rápido; no entanto, a eficácia do tratamento é comparável aos seis meses.¹⁹ Quando combinados com prednisona, os desfechos finais são melhores, com benefícios como um maior número de pacientes em remissão e menos efeitos adversos (tabela 2).²⁰

Penfigoide bolhoso

É aconselhável iniciar um agente poupador de esteroides desde o início do tratamento. O tempo de início dos efeitos terapêuticos da azatioprina varia de uma semana a sete meses. Em um acompanhamento de quatro anos, 44% dos pacientes alcançaram a remissão da doença.¹ Ele interrompe a progressão da doença e promove a reepitelização em apenas oito semanas após o início do tratamento.²¹ O MMF é menos hepatotóxico, mas cinco vezes mais caro. Uma cura mais rápida e completa também foi demonstrada

Tabela 2 Contraindicações da azatioprina

Relativa	Absoluta
Uso de alopurinol	Hipersensibilidade a 6 MP ou azatioprina
Tratamento anterior com ciclofosfamida ou clorambucil	Infecção ativa grave
Insuficiência renal	Função hepática alterada
Hepatite viral, HIV	Função da medula óssea alterada
Infecção anterior por VZV	Pancreatite
Pré-malignidade	Vacinas de vírus vivos
	Gravidez/amamentação

VZV, vírus varicela zoster.

quando comparada ao MMF (23,8 vs. 42 dias).²² No entanto, nenhuma diferença no controle da doença foi identificada com prednisolona isolada, azatioprina e prednisolona, prednisolona com plasmáfereze ou prednisolona com azatioprina ou MMF.²³

Dermatite actínica crônica

A azatioprina induz 57% a 92% de melhora nos pacientes quando comparada ao placebo. A dose varia entre 1–2,5 mg/kg. Os efeitos adversos observados em pacientes com dermatite actínica crônica tratados com azatioprina incluem três mortes, 12 a 15 meses após a interrupção do tratamento (secundária à doença cerebrovascular, doença pulmonar e outra devido a doença cardíaca).¹ A azatioprina demonstrou eficácia em doenças refratárias. As interações medicamentosas precisam ser revisadas, uma vez que esses pacientes costumam estar em tratamento polimedicamentoso, motivo pelo qual a azatioprina é preferida em vez da ciclosporina.²⁴

Psoríase

A azatioprina pode ser indicada para pacientes com doença refratária.¹ Ela pode ser usada em conjunto com produtos biológicos, mas não é recomendada como monoterapia.⁵ Combinada com infliximabe (5 mg/kg), ela induz melhora no quadro.²⁵ A monoterapia com pulso intermitente pode ser eficaz com doses de 500 mg administradas por três dias consecutivos a cada mês e 100 mg por dia continuamente por 12 a 24 meses. A remissão pode ser alcançada por mais de cinco anos em alguns pacientes.²⁶

Dermatite atópica

A informação sobre esse uso é escassa; no entanto, a azatioprina demonstrou ser tão eficaz quanto o metotrexato.^{1,27,28} É recomendado para variantes recalcitrantes em pacientes pediátricos ou quando há um impacto psicossocial significativo para o paciente e em sua família.²

A azatioprina pode ser usada em combinação e como um agente poupador de esteroides.¹ Após três meses de tratamento, reduz-se a escala SAS-SAD em 26% quando comparada ao placebo (3%).²⁹ Quando usada por 12 semanas, a atividade da dermatose foi reduzida em 37%, vs. 20% no grupo placebo.³⁰ Uma melhoria de 27% na pontuação da gravidade da dermatite atópica (SSAD) também foi observada após seis meses.¹

Vasculite cutânea

É eficaz quando combinada com prednisolona para púrpura, úlceras, microinfartos ungueais e/ou necrose periférica a 2 mg/kg. Observa-se melhora significativa da vasculite após 18 meses de tratamento e 88% dos pacientes alcançaram remissão completa. Os efeitos colaterais incluíram artrite séptica, abscesso epidural, efeitos gastrintestinais e um caso isolado de morte por insuficiência renal (devido a vasculite grave).¹

Para vasculite leucocitoclástica, é recomendada como tratamento de segunda linha na púrpura de Henoch-Schoenlein resistente a esteroides, mas foi usada com sucesso e melhorou o curso da nefrite.³¹

Na vasculite ANCA, foi comparada à remissão com o uso de azatioprina vs. rituximabe. Mais pacientes permaneceram em remissão aos 28 meses com rituximabe em comparação com azatioprina.³²

Prurido intratável

Em um estudo retrospectivo de pacientes com prurido crônico (85% dos pacientes com sintomas por 12 meses ou mais) que responderam transitoriamente a um curso de esteroides sistêmicos, mas eram refratários a outros tratamentos, a azatioprina foi administrada em uma dose média inicial de 137,5 mg/dia. O escore na escala de prurido foi reduzido de 9 para 1 ou 2.³³

Doenças do tecido conjuntivo (Lúpus)

A azatioprina é útil no lúpus eritematoso cutâneo subagudo refratário, lúpus discoide generalizado e lúpus erosivo palmoplantar, demonstra melhora completa ou parcial. Quando combinada com prednisolona, pacientes com síndrome de Rowell apresentam boa resposta terapêutica.⁸

Para lúpus eritematoso sistêmico com manifestações cutâneas e nefrite, 1 mg/kg por dia pode ser adicionado à ciclofosfamida (0,05 a 1,00 g/m² de superfície corporal por mês durante seis meses).³⁴

Dermatomiosite

Em séries de casos retrospectivos, a azatioprina se mostrou eficaz. Ela é considerada igualmente eficaz quando comparada ao metotrexato. Em casos de pacientes com resposta inadequada a esses medicamentos, o tratamento combinado oferece bons resultados na doença refratária.³⁵ A azatioprina também é recomendada para prevenir recaídas por longos períodos (um a três anos).³⁶

Outros usos em dermatologia

Em um estudo-piloto aberto e não controlado para alopecia areata moderada e grave, uma dose de 2 mg/kg proporcionou melhora notável.³⁷ Em um estudo prospectivo com 14 pacientes diagnosticados com a variante universal, recalcitrantes a outras terapias sistêmicas e tópicos, 43% tiveram resposta terapêutica com uma dose média de 142 mg diários e duração média do tratamento de 10 meses. O recrescimento total foi observado em 63%, e 29% mantiveram a resposta em 18 meses de acompanhamento.³⁸

Um caso com fascíte eosinofílica e morfeia generalizada foi tratado com 200 mg/dia por dois meses com redução subsequente para 100 mg/dia. A remissão foi mantida 18 meses após o tratamento.³⁹

Na sarcoidose, demonstrou melhora em alguns casos; no entanto, em comparação com o metotrexato, a azatioprina exibiu resposta semelhante, porém com mais toxicidade.⁴⁰

Penfigoide bolhoso e psoríase podem coexistir; alguns casos foram tratados com sucesso com azatioprina (50-150 mg/dia). Ela previne a reativação da psoríase ao interromper a ação dos esteroides.⁴¹ Em conjunto com a acitretina, é usada para psoríase eritrodérmica e penfigoide bolhoso.⁴²

Efeitos adversos/toxicidade

Curto prazo

Náusea. Esse é o efeito adverso dependente de dose mais frequente. Surge no início do tratamento e melhora mesmo sem alteração da dose. Para evitá-lo, as doses devem ser iniciadas na faixa mais baixa; uma dose de < 2,5 mg/kg reduz a taxa de abandono em 20%.⁵ A dose pode ser dividida e tomada com as refeições.³

Hipersensibilidade à azatioprina. Esta reação idiossincrática é mediada imunologicamente. Apresenta-se algumas semanas após o início da medicação. Sua identificação é essencial, pois pode ser mal interpretada como um sinal

de infecção. Os pacientes podem apresentar febre, mialgia, artralgia, náusea, hepatite, nefrite intersticial, insuficiência renal e pneumonite.⁴³ Os sinais cutâneos incluem eritema nodoso, síndrome de Sweet, vasculite de pequenos vasos, pustulose generalizada aguda e outras dermatoses inespecíficas. Hipotensão e choque podem ocorrer em casos graves.⁴⁴

É possivelmente subdiagnosticada e os pacientes com eczema atópico são os mais propensos a desenvolver essa reação. Observa-se remissão dos sinais e sintomas cutâneos cinco dias após a interrupção do medicamento.^{5,44}

Médio prazo

Mielotoxicidade. É caracterizada por leucopenia, trombocitopenia, anemia e/ou pancitopenia.⁷ A neutropenia é dependente da dose. Este efeito colateral sério pode acontecer com mais frequência do que o presumido. Aproximadamente 19% dos pacientes desenvolvem neutropenia.⁵

Infecção clínica, ulceração faríngea, equimoses e/ou sangramento podem levar à sua identificação. O monitoramento é necessário se houver diminuição na contagem de plaquetas e leucócitos dentro do limite inferior normal. Se os linfócitos diminuírem < 0,50 k/uL, é aconselhável reduzir a dose. Se as alterações na contagem de plaquetas estiverem < 50 k/uL e/ou os neutrófilos estiverem < 1,0 k/uL, recomenda-se uma consulta hematológica.³

Infecções. Observa-se maior suscetibilidade a infecções devido à linfopenia, mesmo sem neutropenia. Pacientes com tuberculose latente apresentam risco de reativação ao iniciar o tratamento.⁵

Hepatotoxicidade. Pode ocorrer fibrose portal reversível e/ou colestase mínima.⁷ Alterações leves nos testes de função hepática sem implicações clínicas graves são frequentes. Existem dois tipos de hepatotoxicidade para a azatioprina: lesão hepática aguda idiossincrática, com doença hepatocelular (aumento grave da transaminase) ou colestase (aumento da fosfatase alcalina e bilirrubina).⁵ Eles se resolvem com a diminuição ou suspensão da medicação.^{3,5} Hepatotoxicidade grave é raramente observada.⁵

Longo prazo

Há risco de infecções cutâneas e neoplasias hematológicas ou cutâneas.⁷ No entanto, quando usado exclusivamente para condições dermatológicas, essas reações adversas são improváveis, pois a dosagem é mais baixa e o tempo de uso é menor.¹

Conclusão

A azatioprina é um medicamento útil em pacientes com condições dermatológicas complexas e/ou resistentes aos tratamentos convencionais. Foi aprovada para doenças como lúpus, dermatomiosite e pênfigo vulgar. É fundamental que o dermatologista oriente adequadamente o paciente quanto a efeitos adversos. Os médicos devem estar cientes de que esses efeitos indesejados melhoram e desaparecem quando a azatioprina é diminuída ou interrompida. Recomenda-se sempre começar com a menor dose possível para melhorar a tolerância e evitar a descontinuação definitiva de um medicamento que pode ser extremamente benéfico para o paciente.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Sonia Chavez-Alvarez: Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Maira Herz-Ruelas: Revisão crítica da literatura.

Alejandra Villarreal-Martinez: Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito.

Jorge Ocampo-Candiani: Aprovação da versão final do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa.

Rubicela Garza-Garza: Participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica do manuscrito.

Minerva Gomez-Flores: Concepção e planejamento do estudo; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura.

Conflitos de interesse

Nenhum.

Referências

- Schram ME, Borgonjen RJ, Bik CM, van der Schroeff JG, van Everdingen JJ, Spuls PI. Off-label use of azathioprine in dermatology: a systematic review. *Arch Dermatol.* 2011;147:474–88.
- Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, et al. Guidelines for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:327–49.
- Anstey AV, Wakelin S, Reynolds NJ. British Association of Dermatologists Therapy G Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for prescribing azathioprine in dermatology. *Br J Dermatol.* 2004;151:1123–32.
- Patel AA, Swerlick RA, McCall CO. Azathioprine in dermatology: the past, the present, and the future. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:369–89.
- Meggitt SJ, Anstey AV, Mohd Mustapa MF, Reynolds NJ, Wakelin S. British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of azathioprine 2011. *Br J Dermatol.* 2011;165:711–34.
- Tavadia SMB, Mydlarski PR, Reis MD, Mittmann N, Pinkerton PH, Shear N, et al. Screening for azathioprine toxicity: a pharmacoeconomic analysis based on a target case. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:628–32.
- Hacker SM, Ramos-Caro FA, Ford MJ, Flowers FP. Azathioprine: a forgotten alternative for treatment of severe psoriasis. *Int J Dermatol.* 1992;31:873–4.
- Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: update of therapeutic options part II. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:e195–213.
- Meyer V, Beissert S. Azathioprine in the treatment of autoimmune blistering diseases. *Dermatol Clin.* 2011;29:545–54.
- Murase JE, Heller MM, Butler DC. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part I. Pregnancy. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:401, e1-14; quiz 15.

11. Dejaco C, Mittermaier C, Reinisch W, Gasche C, Waldhoer T, Strohmmer H, et al. Azathioprine treatment and male fertility in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2001;121:1048–53.
12. Gillibrand PN. Systemic lupus erythematosus in pregnancy treated with azathioprine. *Proc R Soc Med*. 1966;59:834.
13. Tagatz GE, Simmons RL. Pregnancy after renal transplantation. *Ann Intern Med*. 1975;82:113–4.
14. Shu Kurizky P, Dos Santos Neto LL, Barbosa Aires R, Henrique da Mota LM, Martins Gomes C. Opportunistic tropical infections in immunosuppressed patients. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020;101509.
15. Alami Z, Agier MS, Ahid S, Vial T, Dautriche A, Lagarce L, et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to azathioprine: A French comparative observational study. *Therapie*. 2018;73:199–207.
16. Rayburn WF. Connective tissue disorders and pregnancy Recommendations for prescribing. *J Reprod Med*. 1998;43:341–9.
17. Angelberger S, Reinisch W, Messerschmidt A, Miehsler W, Novacek G, Vogelsang H, et al. Long-term follow-up of babies exposed to azathioprine in utero and via breastfeeding. *J Crohns Colitis*. 2011;5:95–100.
18. Gregoriou S, Efthymiou O, Stefanaki C, Rigopoulos D. Management of pemphigus vulgaris: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investg Dermatol*. 2015;8:521–7.
19. Sardana K, Agarwal P, Bansal S, Uppal B, Garg VK. A comparative effectiveness research of azathioprine and cyclophosphamide on the clinical and serological response in pemphigus vulgaris. *Indian J Dermatol*. 2016;61:418–26.
20. Cholera M, Chainani-Wu N. Management of pemphigus vulgaris. *Adv Ther*. 2016;33:910–58.
21. Tirado-Sanchez A, Diaz-Molina V, Ponce-Olivera RM. Efficacy and safety of azathioprine and dapsone as an adjuvant in the treatment of bullous pemphigoid. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012;40:152–5.
22. Beissert S, Werfel T, Frieling U, Bohm M, Sticherling M, Stadler R, et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. 2007;143:1536–42.
23. Khandpur S, Verma P. Bullous pemphigoid. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011;77:450–5.
24. Forsyth EL, Millard TP. Diagnosis and pharmacological treatment of chronic actinic dermatitis in the elderly: an update. *Drugs Aging*. 2010;27:451–6.
25. Gupta R. Prolonged remission of psoriasis with azathioprine pulse therapy. *Indian J Dermatol*. 2015;60:360–3.
26. Dalaker M, Bonesronning JH. Long-term maintenance treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis with infliximab in combination with methotrexate or azathioprine in a retrospective cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:277–82.
27. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387:1109–22.
28. Vestergaard C, Deleura in the diagnosis and therapeutic management of atopic dermatitis. *Drugs*. 2014;74:757–69.
29. Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet*. 2006;367:839–46.
30. Fotis L, Tuttle PV, Baszis KW, Pepmueller PH, Moore TL, White AJ. Azathioprine therapy for steroid-resistant Henoch-Schönlein purpura: a report of 6 cases. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14:37.
31. Jones RB, Furuta S, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomized trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1178–82.
32. Maley A, Swerlick RA. Azathioprine treatment of intractable pruritus: a retrospective review. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:439–43.
33. Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ, Fallingborg JF, Schmiegelow K. Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:1209–13.
34. Knott HM, Martinez JD. Innovative management of lupus erythematosus. *Dermatol Clin*. 2010;28:489–99.
35. Oddis CV. Update on the pharmacological treatment of adult myositis. *J Intern Med*. 2016;280:63–74.
36. Sunderkotter C, Nast A, Worm M, Dengler R, Dorner T, Ganter H, et al. Guidelines on dermatomyositis – excerpt from the interdisciplinary S2k guidelines on myositis syndromes by the German Society of Neurology. *J Stscg Dermatol Ges*. 2016;14:321–38.
37. Farshi S, Mansouri P, Safar F, Khiabanloo SR. Could azathioprine be considered as a therapeutic alternative in the treatment of alopecia areata? A pilot study. *Int J Dermatol*. 2010;49:1188–93.
38. Vano-Galvan S, Hermosa-Gelbard A, Sanchez-Neila N, Miguel-Gomez L, Saceda-Corralo D, Rodrigues-Barata R, et al. Treatment of recalcitrant adult alopecia areata universalis with oral azathioprine. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:1007–8.
39. Alonso-Castro L, from Las Heras E, Moreno C, Fleta-Asin B, Munoz-Zato E, Carrillo R, et al. Eosinophilic fasciitis /generalized morphea overlap successfully treated with azathioprine. *Int J Dermatol*. 2014;53:1386–8.
40. Baughman RP, Lower EE. Newer therapies for cutaneous sarcoidosis: the role of thalidomide and other agents. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5:385–94.
41. Primka EJ3rd, Shirt C. Psoriasis and bullous pemphigoid treated with azathioprine. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39:121–3.
42. Roeder C, Driesch PV. Psoriatic erythroderma and bullous pemphigoid treated successfully with acitretin and azathioprine. *Eur J Dermatol*. 1999;9:537–9.
43. Bidinger JJ, Sky K, Battafarano DF, Henning JS. The cutaneous and systemic manifestations of azathioprine hypersensitivity syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:184–91.
44. Gisondi P, Piaserico S, Conti A, Naldi L. Dermatologists and SARS-CoV-2: The impact of the pandemic on daily practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:1196–201.