



손 은 희
충남대병원

Medical treatment of autonomic dysfunction

Eun Hee Sohn

Department of Neurology, Chungnam National University Hospital

Autonomic nervous system controls unconsciously bodily function such as heart rate, blood pressure, digestion, respiratory rate, urination, and thermoregulation and so on. Autonomic dysfunction results in variable condition such as orthostatic hypotension, gastroparesis, constipation, diarrhea, neurogenic bladder, and hyperhidrosis. I will describe the medical treatment of such conditions that would be caused by autonomic dysfunction.

Key Words: orthostatic hypotension, gastroparesis, constipation, diarrhea, neurogenic bladder

서론

자율신경계는 교감신경계와 부교감신경계로 구성되며, 생명 유지에 필요한 심혈관, 위장관, 비뇨기, 체온 유지 등의 기능과 전신의 항상성을 유지하는 역할을 한다. 따라서 자율신경계 이상 증상은 전신적으로 다양하게 나타날 수 있다. 인체는 심혈관 조절을 통해 자세의 변화나 외부 환경의 변화에도 일정하게 혈압을 유지할 수 있으며, 심혈관의 기능 이상이 발생하면 혈압이 유지되지 못하면서 기립저혈압(orthostatic hypotension, OH) 또는 기립못견딤증(orthostatic intolerance, OI)이 나타날 수 있다. 위장관 기능 이상은 소화불량, 변비, 설사 등의 증상으로 나타나고, 비뇨기 기능 이상은 배뇨장애가, 땀분비 기능 변화는 다한증 등으로 나타날 수 있다.

자율신경계 이상을 유발하는 원인은 다양하다. 다기관위축이나 척수 손상과 같이 중추 자율신경계를 주로 침범하는 경우와 당뇨병성말초신경병처럼 말초 자율신경계를 주로 침범하는 경우

가 있다. 자율신경계 이상의 치료는 원인이 되는 질환의 치료와 함께 자율신경계 이상 증상에 대한 대증 치료를 병행한다. 원인 별 질환 치료는 본 원고의 주요 관심이 아니므로, 본 원고에서는 주요 자율신경계 이상 증상의 대증 치료에 대해 알아보겠다.

본론

1. 기립저혈압

1.1. 기립저혈압의 정의와 원인

인체는 눕거나 앉은 자세에서 일어서면 정맥혈이 양쪽 하지와 내장혈관계에 몰리면서 혈압이 감소하지만, 자율신경계 기능이 정상이면 자율신경계의 반사 반응에 의해 혈압을 유지한다. 이런 보상작용의 기능 부전으로 일어난 후 3분 이내에 지속적으로 수축기혈압이 20 mmHg 이상 또는 이완기 혈압이 10 mmHg 이상 감소할 때 OH라고 정의한다¹. OH가 발생하면 뇌의 혈류가 감소하여 경미한 두통, 어지럼, 시야 흐림, 피로, 두통, 실신과 이로 인한 외상 등의 OI 증상이 나타날 수 있다.

OH는 말초 혈관을 확장시키는 약물 (고혈압치료제, 항우울제, 알파차단제(blocker) 등), 혈액 소실에 의한 전신 혈액량 감소, 만성질환에 의한 상태악화(deconditioning) 등에 의해 발생할 수 있으며, 이런 경우 원인을 교정하는 것이 중요하다.² 중추신

Address for correspondence: Eun Hee Sohn
Department of Neurology
Chungnam National University Hospital
282 Moonhwa-ro Jung-gu, Daejeon
Tel: 82-42-280-7882 e-mail: seh337@daum.net

경 또는 말초신경의 질환으로 자율신경계의 기능이 저하되어 발생하는 OH를 신경성(neurogenic) OH라고 한다. 신경성 OH는 자율신경계의 혈압조절 이상으로 50% 정도에서 앙와위 고혈압(supine hypertension, sHT)이 동반된다고 알려져 있으며,³ sHT는 OH의 대증 치료 목적으로 사용하는 약물에 의해서도 유발될 수 있다. 따라서 신경성 OH 치료의 원칙은 1) 가능한 원인 또는 악화 요인을 제거하고, 2) OI 증상이 없는 경우는 비약물적 치료를 우선하며, 3) OI 증상이 있는 경우 약물 치료를 하도록 권유하고 있다.

1.2. 비약물적 치료

OH를 악화시킬 수 있는 약물인 이뇨제, 혈관확장제, 항콜린성 약제, 삼환계 항우울제, 배뇨장애 치료를 위해 사용하는 알파차단제는 가능하면 중단한다. 알파길항제나 베타길항제와 같은 고혈압치료제 외의 다른 고혈압치료제는 OH를 유발하는 증거가 불충분하며, 고령에서는 고혈압이 조절되지 않아서 발생하는 심혈관계 위험이 높기 때문에, 고혈압치료제를 복용중인 환자에서 OH가 발생하면 작용시간이 짧은 고혈압치료제로 변경하거나 혈압을 자주 측정하면서 서서히 감량하여야 한다.⁴ 그 외에 커피나 술은 이뇨 효과가 있으므로 피해야 하며, 탄수화물이 많이 포함된 식사도 식후 혈압을 저하시킬 수 있으므로 되도록 탄수화물을 적게 섭취해야 한다.⁵

그 외에 전신의 혈액량을 유지하기 위해 하루 2~3리터의 물을 먹고 일상적인 식사에 추가하여 하루 1~2 티스푼의 소금을 더 섭취하는 것을 추천하고 있다.⁴ 또한 2~3분 이내로 빠른 시간 안에 500 mL의 물을 먹으면 30~60분 이내에 혈압이 상승할 수 있으므로, 빠른 증상 호전이 필요한 경우 이를 권고한다.⁶ 서 있는 동안에는 다리를 꼬거나 다리를 올리고 움직이는 등의 동작을 하고, 다리에 스타킹을 신거나 배를 압박하는 복대를 하면, 서 있는 동안 혈압 유지에 도움이 된다. 또한 평소에 물 속에서 운동하거나 실내자전거를 타는 등의 운동을 꾸준히 하고, 식사는 소량씩 여러 번 나누어 먹는 식습관도 추천되고 있다.

1.3. 약물 치료

혈압을 상승시키는 약제는 1) midodrine처럼 말초 알파수용체에 작용하여 말초혈관 수축을 유발하거나, 2) fludrocortisone처럼 혈액량을 증가시키거나, 3) droxidopa처럼 혈중 노르에피네프린을 증가시켜 작용하는 약제들로 나눌 수 있다.

1.3.1. Midodrine

Midodrine은 말초 알파수용체에 작용하여 말초혈관을 수축시켜 혈압을 상승시킨다. 증상이 있는 OH에서 효과가 입증된 약

으로,⁷ 누운 자세와 앉은 자세, 서 있는 자세 모두에서 혈압을 상승시킨다. 약효는 약 복용 30~45분 후 나타나기 시작하여, 1시간이 지나면 가장 높은 효과를 보이고, 2~3 시간 지속된다. 2.5~5 mg을 아침에 한번 복용하는 것으로 시작하여 증상에 따라 10 mg을 4시간 간격으로 하루 3번까지 증량할 수 있다. 심기능저하나 신기능저하 환자에게서 주의해서 사용해야 하며, sHT를 유발하므로 잠자리 들기 3~4시간 전부터는 복용하지 말아야 한다.⁸

1.3.2. Fludrocortisone

Fludrocortisone은 신장에서 물과 나트륨의 재흡수를 촉진하여 혈액량을 증가시키고, 알파수용체의 반응성을 높여서 혈압을 상승시킨다. 치료 효과에 대한 연구가 적어 OH의 대증 치료 효과에 대한 근거는 낮으나,⁷ 임상에서 많이 사용하고 있는 약제이다. 하루 0.1~0.2 mg을 복용하며, 0.2 mg 이상은 복용하지 않는다. 또한 작용시간이 길기 때문에 약물에 의한 sHT를 예방하기 위해 아침에 한 번만 복용해야 한다. 심기능이나 신기능을 악화시킬 수 있으며, 저칼륨혈증이 동반될 수 있으므로 주기적인 혈액검사가 필요하다.⁸

1.3.3. Droxidopa

Droxidopa는 노르에피네프린의 전구물질로 파킨슨병과 다기관 위축 등 신경계퇴행성질환에서 발생한 OH의 치료제로 미국에서 승인 받았다.⁷ 그러나 우리나라에서는 아직 시판되고 있지 않으며 희귀의약품센터를 통해 구입해야 한다. 100~600 mg을 하루 3번 복용하며, sHT를 유발할 수 있으므로 잠자리 들기 5시간 전부터는 복용하지 말아야 한다.

1.3.4. Pyridostigmine

Pyridostigmine은 근무력증의 치료 약제로 잘 알려진 약이다. 콜린에스테라아제(cholinesterase)를 억제하여 교감신경절에서 아세틸콜린 양을 증가시켜 혈압을 상승시킨다. 서 있는 자세의 혈압만 상승시키므로 sHT를 유발하지 않는다. 혈압을 상승시키는 효과는 midodrine 보다 약하고, 경미한 OH에서만 효과가 있었다.⁹ OH 대증 치료 효과의 근거가 낮고,⁷ 우리나라에서 보험 인정은 받지 못하고 있지만, 부작용이 적어 경미한 OH 환자에서 사용하는 것이 도움이 된다. 각 약제의 용량과 작용 시간, 부작용을 표 1에 정리하였다.

1.4. 앙와위 고혈압(supine hypertension, sHT)의 치료

sHT는 자율신경계 이상이 있는 환자가 누운 자세에서 수축기혈압이 150 mmHg 이상이거나 이완기혈압이 90 mmHg 이상으로

측정될 때로 정의하고 있다.⁶ sHT가 인체에 미치는 장기간의 영향은 정확히 밝혀진 것은 없지만, 고혈압과 유사한 정도로 심기능이나 신기능의 악화를 유발하거나 심부전, 뇌졸중 등의 위험이 증가할 것으로 생각되고 있다.^{10,11} sHT의 치료는 심장이나 신장과 같은 기관을 최대한 보존하면서 OH를 악화시키지 않는 것을 목적으로 한다.

1.4.1. 비약물적 치료

수면 시 혈압을 낮추기 위해 머리 부위를 15~23 cm 정도 올리고 자는 것을 추천한다. 머리를 올림으로써 신장으로 가는 혈액의 양이 줄고, 이로 인해 이뇨와 야뇨가 감소하여 아침 기상 시 저혈량에 의한 OH의 발생도 낮출 수 있다. 그러나 수축기혈압이 180 mmHg 이상으로 높은 sHT는 비약물적 치료만으로 조절되지 않아 약물 치료가 필요하다.

1.4.2. 약물 치료

지율신경계 이상이 있는 환자에서 sHT가 발생하는 기전은 명확히 밝혀지지는 않았으나, 일부 남아 있는 교감신경계의 기능에 의해서 발생하거나 또는 angiotensin II가 증가하여 발생하는 것으로 추측되고 있다. 기전에 따른 치료를 시도중이지만 아직까지는 효과가 잘 입증된 약제는 없다. 저용량(0.1~0.2 mg/h)의 nitroglycerine patch를 잠자리에 들기 전 붙이고 아침에 활동하기 2시간전에 떼면 sHT를 조절하면서 낮 동안의 OH 증상을 완화시킬 수 있다. 또한 다기관위축과 파킨슨병 환자에서

AT-II 차단제인 losartan을 밤에 복용하여 효과적으로 sHT를 치료한 연구도 있었다.¹² 따라서 sHT를 조절하기 위해서는 angiotensin-II 차단제나 angiotensin-converting 효소 억제제 중 작용시간이 짧은 약을 자기 전에 복용하여 밤 동안의 고혈압만 조절하는 것도 도움이 된다. 그 외에 칼슘통로차단제를 사용하기도 한다. 각 약제의 용량과 부작용을 표 2에 정리하였다.¹³

2. 위장관 장애

상부위장관 기능 장애는 위배출시간(gastric emptying time)을 지연시켜 위마비(gastroparesis), 소화불량, 식후 팽만감, 구역, 구토, 체중감소 등의 증상이 나타나고, 장 기능 장애는 변비, 설사, 변실금, 변비와 설사가 번갈아 나타나는 증상 등을 유발한다.

2.1. 위마비의 치료

2.1.1. 비약물적 치료

위배출시간이 지연되고 위마비가 오면서 식후 팽만감이나 소화불량을 호소하는 경우에는 식이를 조절하면 도움이 된다. 위배출을 촉진시키기 위해서는 섬유질이 적은 음식(흰쌀, 달걀, 두부, 당근, 생선, 껍질 깐 감자 등), 지방이 적은 음식을 소량씩 여러 번 나누어 먹는 것을 권장한다. 고체 보다는 유동성이 있는 음식이 더 도움이 되며, 잘게 다진 음식이 소화에도 도움이 된다.¹⁴

표 1. 기립저혈압의 약물 치료¹³

Agent	Dose	LOE	Duration	Common side effects
Midodrine	2.5~10 mg tid	1A	4-5 h	Supine hypertension, urinary retention or urgency, scalp itching
Droxidopa	100-600 mg tid	1A	4-5 h	Supine hypertension, headache, nausea, fatigue
Fludrocortisone	0.1-0.2 mg qd	2B	1-2 days	Supine hypertension, edema, hypokalemia
Pyridostigmine	30-60 mg qd-tid	2B	4 h	GI upset, diarrhea, urinary incontinence

LOE, level of evidence; tid, three times daily; qd, once daily

표 2. 양와위고혈압의 약물 치료¹³

Agent	Dose	LOE	Duration	Common side effects
Nitroglycerine patches	0.1~0.2 mg/h qhs	3A	Remove 2 h before standing	Orthostatic hypotension, headache, nausea, flushing
Nifedipine (CCB)	30 mg qhs	3B	5~8 h	Orthostatic hypotension, headache, nausea, diarrhea
Captopril (ACEIs)	50 mg qhs	3B	6~8 h	Orthostatic hypotension, nausea, diarrhea, dry mouth, sleep problems
Losartan (AT-II blockers)	50 mg qhs	2B	> 24 h	Orthostatic hypotension, muscle cramps, GI upset, diarrhea, headache

LOE, level of evidence; qhs, nightly at bedtime; CCB, calcium channel blockers; ACEIs, angiotensin-converting enzyme inhibitors; AT-II, angiotensin type II receptor

2.1.2. 약물 치료

위장관 운동을 촉진시키는 약제로 도파민수용체 차단제인 metoclopramide, domperidone, levosulpiride가 있고, 모틸린수용체 작용제(agonist)인 erythromycin 등이 있다. 도파민수용체 차단제는 지연성이상운동증(tardive dyskinesia)을 유발할 수 있어 주의가 필요하며, 심전도에서 QT 간격이 연장될 수 있으므로 주의가 필요하다. 위장관촉진제의 용량과 사용 시 주의점을 표 3으로 정리하였다.¹⁴

2.2. 장 기능 장애

2.2.1. 설사

설사가 지속되면 반드시 염증이나 감염, 소장내 세균 증식 (small intestinal bacterial overgrowth, SIBO), 복강질환 (celiac disease) 등 다른 원인이 있는지 확인하여 이를 치료하여야 한다. SIBO는 설사와 대변이 교대로 반복되는 증상으로 나타날 수도 있다. SIBO가 의심되면 항생제를 1주일 이상 복용 후 프로바이오틱스를 지속적으로 복용하게 한다.¹⁵ 다른 원인이 없는 만성 설사는 주로 loperamide로 치료한다. 증상에 따라 하루 12~16 mg까지 사용할 수 있으며, 매일 하루 한번 2 mg을 유지하는 것이 도움이 되기도 한다.¹⁵

2.2.2. 변비

만성 변비는 단계적으로 치료하도록 권고한다. 우선 발효된 유제품, 프로바이오틱스, 섬유질이 많은 음식 섭취 등을 시도해 본다. 이런 비약물적 치료에 반응이 없는 경우 변의 양을 늘리기 위해 충분한 수분섭취와 함께 psyllium, methylcellulose 등의 팽창완화제(bulk laxative)를 복용하고, 이에 효과가 없는 경우 magnesium, lactulose, polyethylene glycol 등의 삼투압완화제(osmotic laxative)를 복용하도록 한다. 이에도 효과가 불충분한 경우 자극완화제(stimulant laxative)인 bisacodyl, senna 등을 복용한다. 자극완화제는 저칼륨혈증, 단백소실장병증(protein losing enteropathy) 등을 유발할 수 있으므로 주의가 필요하다. 세로토닌 길항제인 prucalopride¹⁴나 클로라이드통로 활성제인 lubiprostone도 복용해 볼 수 있다.⁸

3. 비뇨기 장애

뇨의 배출 작용인 배뇨는 조임근(sphincter)이 이완되면서 배뇨근(detrusor muscle)이 수축하면 시작된다. 배뇨근은 아세틸콜린이 무스카리닉 수용체에 작용하여 수축하고 노르에피네프린이 베타수용체에 작용하여 이완되고, 조임근은 노르에피네프린이 알파수용체에 작용하여 수축한다.¹⁶ 신경인성방광(neurogenic bladder)은 배뇨근을 조절하는 신경의 기능 이상이나 배뇨근-

표 3. 위장관 운동 촉진제¹⁴

Agent	Mode of action	Dose	Comments
Metoclopramide	5-HT ₄ receptor agonist D ₂ -receptor antagonist	10 mg tid	Black box warning for long-term use
Domperidone	D ₂ -receptor antagonist	10 mg tid	Should be avoided in the prolonged QT interval Clinical efficacy often diminishes after 2~4 weeks
Erythromycin	Motilin receptor agonist	250 mg tid	

tid, three times daily

표 4. 배뇨근 이완에 작용하는 약제⁸

Agent	Mode of action	Dose	Common side effect	CNS penetration
Antimuscarinic agents				
Trospium	Nonselective	20 mg bid, 60 mg qd	Constipation, dry mouth, dry eye, urinary retention, headache	Low
Solifenacin	M ₃ & M ₁ selective	5~10 mg qd	Constipation, dry mouth, blurred vision, nausea, urinary retention	Moderate
Tolterodine	Nonselective	2 mg bid 2~4 mg qd	Constipation, dry mouth, dyspepsia, dizziness, urinary retention	Moderate
Fesoterodine	Nonselective	4~8 mg	Constipation, dry mouth, dyspepsia, dizziness, urinary retention	Moderate
β ₃ -adrenergic agonists				
Mirabegron	β ₃ -selective	25~50 mg qd	Hypertension, irregular heart rate, padominal pain	Low

bid, two times daily; qd, once daily

조임근협동장애(detrusor-sphincter dyssynergia)로 인해 소변을 저장하거나 배출하는 방광의 기능이 저하된 상태이다. 신경인성방광에 의해 야뇨(nocturia), 빈뇨(frequency), 잔뇨(residual urine), 급박뇨(urgency) 등의 증상이 나타난다. 따라서 신경인성방광의 치료는 조임근을 조절하는 알파차단제나 배뇨근을 조절하는 항콜린성약제와 베타길항제를 사용한다. 알파차단제는 조임근을 이완시켜 배뇨를 돕는다. 척수 손상이나 다발경화증 등 척수의 병변에 의한 강직성(spastic) 신경인성방광이나 배뇨근-조임근협동장애에서 조임근을 이완시켜 잔뇨를 줄이고 실뇨(urinary incontinence)를 줄인다. 알파차단제로는 alfuzosin, tamsulosin, doxazosin 등의 약제가 있으며, 혈압이 감소하므로 OH가 있는 환자에서 사용 시 주의가 필요하다.

항콜린성 약제나 베타길항제는 배뇨근을 이완시켜 소변의 저장을 돕는다. 항콜린성 약제는 잔뇨를 악화시키고, 입 마름, 위 마비, 변비 등의 부작용이 있을 수 있으므로 주의하여야 한다. 각 약제의 용량과 부작용을 표4에 정리하였다.

4. 다한증

다한증은 감정적, 육체적, 사회적 불편감 등에 의해 신체 일부 또는 전신에 과도하게 땀이 분비되는 증상으로 삶의 질을 떨어뜨린다. 다한증을 치료하기 위해서는 우선 땀 분비를 유발하는 감정적 요인이나 음식 등을 피하는 것이 좋다. 손바닥이나 겨드랑이 등 국소적인 다한증은 aluminum chloride topical이 일차선택제이다.¹⁷ Aluminum 염이 케라틴 섬유와 복합체를 이루면서 땀샘을 막아 효과를 나타내는 것으로 생각하고 있다. Glycopyrrolate는 항콜린성 약제로 역시 국소 도포제로 사용할 수 있다. 피부 자극, 가려움 등의 부작용이 나타날 수 있다. 전신적으로 또는 여러 곳에 다한증이 있는 경우는 경구용 항콜린성 약제인 glycopyrrolat를 복용한다.¹⁸

결론

자율신경계 이상은 중추신경계와 말초신경계를 침범하는 여러 가지 원인에 의해 발생하며 증상도 다양하게 나타난다. 원인이 되는 질환과 자율신경계 이상 증상을 악화시킬 수 있는 요인을 제거하고 일상생활 패턴을 바꾸는 등의 비약물적 치료가 첫 번째 치료이며, 비약물적 치료에 반응이 충분하지 않은 경우 증상에 따라 약물치료를 병행한다. 각 증상과 정도에 따라 개인에 맞는 약물을 선택하여 치료하는 것이 중요하겠다.

References

1. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Auton Neurosci* 2011;161:46-48.
2. Shibao C, Lipsitz LA, Biaggioni I. ASH position paper: evaluation and treatment of orthostatic hypotension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013;15:147-153.
3. Shannon JR, Jordan J, Diedrich A, Pohar B, Black BK, Robertson D, et al. Sympathetically mediated hypertension in autonomic failure. *Circulation* 2000;101:2710-2715.
4. Arnold AC, Raj SR. Orthostatic Hypotension: A Practical Approach to Investigation and Management. *Can J Cardiol* 2017;33:1725-1728.
5. Shibao C, Gamboa A, Diedrich A, Dossett C, Choi L, Farley G, et al. Acarbose, an alpha-glucosidase inhibitor, attenuates postprandial hypotension in autonomic failure. *Hypertension* 2007;50:54-61.
6. Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni I, Frazier-Mills C, Freeman R, Isaacson S, et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol* 2017;264:1567-1582.
7. Eschilbock S, Wenning G, Fanciulli A. Evidence-based treatment of neurogenic orthostatic hypotension and related symptoms. 2017;124:1567-1605.
8. Palma JA, Kaufmann H. Treatment of autonomic dysfunction in Parkinson disease and other synucleinopathies. *Mov Disord* 2018;33:372-390.
9. Sandroni P, Opfer-Gehrking TL, Singer W, Low PA. Pyridostigmine for treatment of neurogenic orthostatic hypotension [correction of hypertension]-a follow-up survey study. *Clin Auton Res* 2005;15:51-53.
10. Vagoanescu TD, Saadia D, Tuhim S, Phillips RA, Kaufmann H. Hypertensive cardiovascular damage in patients with primary autonomic failure. *Lancet* 2000;355:725-726.
11. Garland EM, Gamboa A, Okamoto L, Raj SR, Black BK, Davis TL, et al. Renal impairment of pure autonomic failure. *Hypertension* 2009;54:1057-1061.
12. Arnold AC, Okamoto LE, Gamboa A, Shibao C, Raj SR, Robertson D, et al. Angiotensin II, independent of plasma renin activity, contributes to the hypertension of autonomic failure. *Hypertension* 2013;61:701-706.
13. Baker J, Kimpinski K. Management of Supine Hypertension Complicating Neurogenic Orthostatic Hypotension. *CNS Drugs* 2017;31:653-663.
14. Meldgaard T, Olesen SS, Farmer AD, Krogh K. Diabetic Enteropathy: From Molecule to Mechanism-Based Treatment. 2018;2018:3827301.
15. Obici L, Suhr OB. Diagnosis and treatment of gastrointestinal dysfunction in hereditary TTR amyloidosis. *Clin Auton Res* 2019;29:55-63.
16. Espinosa-Medina I, Saha O, Boismoreau F, Brunet JF. The

- "sacral parasympathetic": ontogeny and anatomy of a myth, 2018;28:13-21.
17. Walling HW, Swick BL. Treatment options for hyperhidrosis. *Am J Clin Dermatol* 2011;12:285-295.
18. Nawrocki S, Cha J. The etiology, diagnosis, and management of hyperhidrosis: A comprehensive review: Therapeutic options. *J Am Acad Dermatol* 2019;81:669-680.