

Becker형 근이양증에서 근육생검 소견의 비균일성

연세대학교 의과대학 신경과학교실, 소아과학교실*, 병리학교실**, 임상연구센터***
인제대학교 상계백병원 신경과****

최병욱 · 선우일남 · 이진성* · 김태승** · 박경호*** · 이송현****

Non-Uniformity of Muscle Pathology in Becker Muscular Dystrophy

Byung Ock Choi, M.D., Il Nam Sunwoo, M.D., Jin Sung Lee, M.D.*,
Tae Seung Kim, M.D.***, Kyung Ho Park****, Soong Hyun Lee, M.D.****

Department of Neurology, Pediatrics*, Pathology**, Clinical research center***

Yonsei University Medical College

Department of Neurology, Inje University, Sanggye Baik Hospital****

Becker muscular dystrophy is a X-linked recessive disease with the affected gene at locus Xp21, characterized by progressive muscular weakness. Without the definite family history, it has been known that the diagnosis of this disease is almost impossible on clinical grounds alone. We reviewed the muscle pathology of two cases of genetically confirmed Becker muscular dystrophy to know the diagnostic significances of this study. The first case, a 20 year old man, is the classical one with definite family history of X-linked recessive heredity. The muscle pathology of the biceps showed dystrophic muscular changes, including increased internal nuclei, marked variation of fiber sizes and mild endomysial fibrosis. The dystrophin stain of the muscle was also confirmative for the diagnosis. The second case was a 32 year old man who has been biopsied his left vastus lateralis 5 years before this genetic diagnosis. This case is a sporadic one without the family history. The diagnosis at the time of muscle biopsy was limb-girdle muscular dystrophy or inclusion body myositis because of the typical rimmed vacuoles and marked variation of fiber sizes. The dystrophin stain was not available at that time. Our conclusion is that the molecular genetic study and/or dystrophin protein test of muscle biopsy should be done in every clinically suspected patient, including limb-girdle muscular dystrophy, inclusion body myositis or rimmed vacuolar myopathies.

J Kor Neurol Ass 16(5):732-738, 1998

Key Words : Becker muscular dystrophy, Xp21, Dystrophin, Limb-girdle muscular dystrophy, Inclusion body myositis, Rimmed vacuolar myopathy

Becker형 근이양증은 Duchenne형 근이양증과 마찬가지로 X 염색체의 단단(Xp21)에 위치하는 디스트로핀(dystrophin) 유전자의 다양한 부위에서의 결손(deletion)이나 변이(mutation)에 의하여 발생하는 성염색체 열성 유전질환으로 흔히 디스트로핀병증(dystrophinopathy)이라고도 한다.¹ 디스트로핀 단백질은 근섬유막의 구성 성분이기 때문에, 그에 따르는 이상은 막 구조의 약화를 초래하게되고 결과적으로 근력 약화가 진행된다고 알려져 있다.^{2,3} 그러나 같은 유전자의 질환임에도 불구하고 Becker

형 근이양증과 Duchenne형 근이양증은 발병 연령, 진행 양상, 경과 및 예후등에 있어서 서로 다른 임상적 특성을 보이는데, 그 이유는 디스트로핀의 양과 질에 있어서의 차이 때문으로 생각되고 있다.^{4,5}

Becker형 근이양증은 아직 완치할 수 있는 치료 방법이 없기 때문에, 정확한 진단과 예방을 위한 유전 상담 및 산전 진단이 매우 중요하다.^{6,7} Becker형 근이양증과 발병 연령이나 임상 증상면에서 유사한 질환으로는 근위지대형 근이양증(limb-girdle muscular dystrophy, 이하 LGMD라 함), 봉입체 근열, 다발성 근열 및 만성 척수성 근위축증등 여러 신경근질환이 알려져 있다.⁸⁻¹² 이 중에서 특히 감별 진단이 어려운 질환으로 LGMD가 있는데, 뚜렷한 성염색체 열성 가족력이 있다면 문제가 되지 않지만 가족력이 확인되지 않은 경우에는 일반적인 임상적 특성에 있어서는 차이가 거의 없기 때문에 감별이 불가능하다.^{8,10} 현재까지 Becker형 근이양증을 확인하는 진단 방법으로는 근육생검 및 디스트로핀 유전자의 이상을 확인하는 것이 알

Manuscript received May 8, 1998.

Accepted in final form June 3, 1998.

* Address for correspondence

Byung-Ock Choi, M.D.

Department of Neurology, Yonsei University,

Medical College, 134 Shinchon-dong,

Seodaemun-ku, Seoul, Korea

Tel : +82-2-361-6099 Fax : +82-2-393-0705

E-mail : ca9516@unnitel.co.kr

려져 있다. 그러나 이들 검사는 시행할 수 있는 기관이 한정되어 있다는 현실적인 문제점과 함께 각각의 검사에 있어서 나름대로의 한계점이 있다. 저자 등은 일반 근육생검 소견이 Becker 형 근이양증의 진단을 위한 선택에 있어서 도움이 될 수 있는지를 알아보기 위해서 디스트로핀 유전자 결손이 확인된 2명의 근생검 소견을 관찰하였다.

증례 및 방법

가례 1

본 20세 남자 환자(IV-1)는 15세부터 시작되어 서서히 진행되는 양하지의 위약감과 계단이나 오르막을 오르기 어려운 증상을 주소로 내원하였다. 환자는 어렸을 때부터 달리기를 잘 못했으며, 16세 무렵에는 양하지의 허벅지가 종아리에 비해 가늘다는 것을 알게 되었다.

외삼촌들이 환자와 같은 증상을 보이는 등, 성염색체 열성 유전 양상의 가족력이 있었다(Fig 1).

환자는 현재 대학교에 재학 중으로 지능이나 판단력은 정상 범위였다. 이학적 검사상 무릎 상방 15cm의 둘레가 각각 39.0cm, 39.1cm, 하방 15cm의 둘레가 41.5cm, 41.5cm이었으며, 종아리 부분에는 잔혹 근육이 묻치며 멍뭍해지고 아프다고 하였다.

신경학적 검사상, 상지에서의 근력은 정상이었으나, 하지 무릎 관절의 신전이 GIII/GIII, 굴곡이 GIV/GIV였고, 누웠다 일어날 때는 Gower sign을 보였다.

혈액 검사상 creatine kinase(이하 CK로 약함)는 972 IU/L(정상: 20-134)로 증가된 소견을 보였다. 신경전도 검사는 정상 소견이었으나, 근전도 검사상 우측 외측 광근, 전측광근, 내측 비복근, 삼각근과 이두근 등에서 근병증의 소견을 보였다.

환자의 큰외삼촌(III-1)은 48세로, 증상의 발현 시기는 20세였고 상지와 하지의 근위부에 진행성의 삼한 위축과 근력약화가 있었으며, 40세가 지나서 부터는 서서 다니는데 장애가 있었으며, 현재는 거의 앉은뱅이와 같은 생활을 하고 있었다. 둘째 외삼촌(III-4)은 44세로 형과 비슷한 시기인 21세에 증상이 시작되었고, 역시 상하지 근위부에 진행성의 근위축과 근력약화가 있었으나 보행은 가능하였다.

셋째 외삼촌(III-8)은 38세로 증상의 발현시기는 25세였고, 상하지 근위부의 근위축이 삼한 편이나 보행 등은 양호한 편으로 순하에 1남 1녀를 두고 있다. 환자의 외사촌 동생(IV-10)은 3세로 어머니가 목욕을 시킬 때, 하지의 종아리 부위가 단단하게 느껴져서 검사 의뢰되었는데, 신경학적 검사상 이상 소견은 없었고 Gower sign은 보이지 않았다.

환자는 20세에 근육 조직 검사를 하였고, 16명의 가족 구성원들을 대상으로 유전자 검사를 시행하였다.

가례 2

본 32세된 남자 환자는 26세부터 시작되어 서서히 진행되는 보행장애와 계단이나 언덕을 오를 때 힘이 든다는 증상을 주소로 내원하였다. 어린 시절에는 건강한 편이었고, 군대생활도 정상적으로 마쳤다. 회사에 다니던 26세부터 뛰는데 장애가 있음을 알게되었고 점차 진행되는 양상을 보였다.

환자는 2남 1녀중의 장남으로 4대에 걸친 가족 구성원들을 조사해 보았으나 가족력을 찾을 수 없었다.

환자의 지능이나 판단력은 정상 범위였다. 이학적 검사상 무릎 상방 15cm의 둘레는 각각 36.0cm, 35.7cm, 하방 15cm의 둘레는 35.6cm, 35.5cm으로 정상인에 비해 허벅지 부위의 근위축 양상을 보였다. 신경학적 검사상 근력은 상지에서는 정상이었으나 하지는 무릎 관절의 신전이 GIII/GIII, 굴곡이 GIV/GIV로 약해져 있었으며, 누웠다 일어날 때는 Gower sign을 보였다.

혈액 검사상 CK는 802 IU/L(정상: 20-134)로 증가된 소견을 보였다. 신경전도 검사는 정상 소견을 보였고, 근전도 검사상 외측광근, 이두근 등에서 근병증의 소견을 보였다.

27세에 근육 조직 검사를 시행했으며, 4명의 가족 구성원들을 대상으로 유전자 검사를 시행하였다.

디스트로핀 유전자 결손 분석

(1) Genomic DNA의 추출

환자의 말초 혈액 10ml를 EDTA 튜브에 채취하고, 10

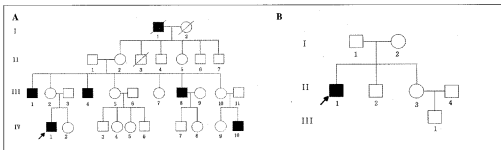


Figure 1. The pedigree shows the family members of case 1(A), and case 2(B). An arrow indicates proband. ■ and ● represent Becker muscular dystrophy patient with dystrophin 45 exon deletion confirmed by multiplex PCR, □ and ○ represent male and female, ▢ is suspected Becker muscular dystrophy on history. A slash through a symbol indicated that the person is deceased.

배의 핵 추출 완충액(0.3M Sucrose, 10mM TrisHCl, 5mM MgCl₂, 1% Triton-X100, pH 7.5)을 첨가하여 실온에서 15분간 놓아둔 후 2500 r.p.m.에서 15분간 원심 분리하였다. 원심 분리후 점진물에 용해 완충액 2μl (0.075M NaCl, 0.024M EDTA, pH8.0)와 10% SDS 125μl, Proteinase K(10 mg/ml) 50μl를 첨가한 다음 55℃에서 2시간 동안 담가 두었다. 위의 샘플에 같은 부피의 페놀 액으로 2회 처리한 후 Chloroform/Isoamylalcohol (24:1)로 3회 처리하고 0.1 volume의 3M sodium acetate, 2 volume의 무수 에탄올을 첨가하여 DNA를 추출하였다.

(2) Multiplex polymerase chain reaction

본 검사는 모두 26종의 primer를 Table 1과 같이 5개의 조합으로 나누어서 multiplex PCR을 시행하였다. A 조합은 exon 45와 48, 19, 17, 8, 44, 4의 primer를, B 조합은 exon 3과 43, 13, 6, 64, 52에 대한 primer, C 조합은 exon Pb와 1b, 32, 42, 34, D 조합은 exon 49와 67, 73, 79의 primer, 그리고 E 조합은 exon 21과 37, M에 대한 primer를 사용하였다. PCR은 labeled primer 2μl, 10 x PCR buffer 2.5mM, dNTP 2.5mM, template 1μg, Taq polymerase (Takara) 0.2 unit를 첨가하였으며 최종 부피는 25μl로 하였다. PCR program은 94℃에서 6 분간의 initial denaturation 후, 94℃에서 30초, 53℃에서 30초, 65℃에서 4분으로 하여 25회 반복하였다. 반응이 끝난 후, PCR 산물의 8μl를 취해 gel loading buffer 2μl

를 첨가하여 6% acrylamide/8M urea denaturation gel에 35watt로 약 2시간 30분간 전기영동을 하였다. 전기영동이 끝난 후 gel을 15% acetic acid 용액에서 고정 한 후 헤어 드라이어로 건조시키고 이를 현상하여 결과를 판독하였다.

면역 조직 화학 염색법

근육 조직은 동결 절편을 7μm 두께로 잘라 L-lysine으로 코팅한 슬라이드 유리에 얹고 실온의 공기 중에서 건조 시켰다. 면역 조직 화학 염색은 avidin-biotin complex 방법에 의하고 1차 항체인 dystrophin (Novacastra, New Castle, UK, 1:10)은 냉장실에서 overnight incubation하였다. 항체를 이용하여 슬라이드를 염색한 뒤 세척하여 cover glass를 덮고 관찰하였다.

결 과

1) 유전자 분석 검사 결과

증례 1에서는 16명의 가족 구성원들을 대상으로 디스트로핀 유전자의 결손을 검사하였으며, exon 45번에서 결손이 된 것을 환자(IV-1)와 3명의 외삼촌(III-1, III-4, III-8), 외사촌 동생(IV-10)에서 확인할 수 있었다(Fig. 2A).

증례 2에서는 어머니를 포함한 4명의 가족 구성원들을 대상으로 디스트로핀 유전자의 결손을 검사하였으며, 환자에서 exon 45번과 48번이 결손된 것을 확인할 수 있었다(Fig. 2B).

Table 1. Multiplex polymerase chain reaction of dystrophin gene

Mixture	Exon number						
Mix A	45(547)	48(506)	19(459)	17(416)	8(360)	44(268)	4(196)
Mix B	3(410)	43(357)	13(238)	6(202)	64(139)	52(113)	
Mix C	Pb(332)	1b(290)	32(253)	42(195)	34(171)		
Mix D	49(439)	67(286)	73(202)	79(123)			
Mix E	21(319)	37(172)	M(400)				

(): product size (bp)

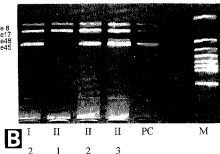
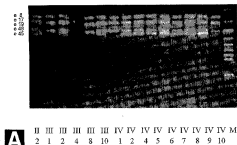


Figure 2. Analysis of dystrophin gene by multiplex polymerase chain reaction(PCR). The exons represented by each PCR product are indicated on the left (PC=positive control, M=marker). A) A Becker muscular dystrophy patient with the deletion of exon 45 of the dystrophin gene in case 1. B) The patient (II-1) shows the deletion of exon 45, and 48 of the dystrophin gene. The other family members show normal band pattern.

2) 근육조직 검사 결과

증례 1 환자의 좌측 이두박근 조직을 검사하였는데, 위축된 근섬유와 정상, 혹은 비대된 근섬유가 있는 등, 크기의 다양성이 증가되어 있었다. 비대된 근섬유층의 가장 큰 근섬유는 150 μ m 정도였으며, 부분적으로 경도의 근내막 섬유증(endomysial fibrosis)이 있었으며, 내핵(internal nuclei)은 정상보다 약간 증가되어 있었다. 효소 조직 화학 염색(NADH-TR, ATPase pH 9.4, 4.6, 4.3)에서 근육은 정상비율의 근섬유형으로 구성되어 있었으며, 섬유형 군집(fiber type grouping)은 없었다. 비대된 근섬유는 대개 type II 근섬유였고, 디스트로핀을 이용한 면역 조직 화학 염색은 근섬유의 주변부를 따라 부분적으로 집중되거나 감소된 염색 양상을 보였다(Fig. 3).

증례 2 환자의 좌측 외측광근 조직을 검사하였는데, 위축된 근섬유에서부터 비대 근섬유(최대 240 μ m 직경)까지 크기는 다양하였다. 비대 근섬유는 분지(fiber splitting)가 되었으며, 그중 일부는 NADH-TR 염색에서 근세섬유의 배열이 매우 불규칙한 "운생본지 섬유(worled fibers)"였다. 특이한 소견으로는 H&E 염색에서 공포와 그 내에 호염기성 물질이 있는 rimmed vacuole이 있었는데, 전자현미경 소견상 rimmed vacuole로써 파괴된 근세포, 근막 구조물과 수초상 구조물이 있었으나 사상 봉입체(filamentous inclusion)는 발견할 수 없었다(Fig. 4). 이 조직 생검에서는 dystrophin염색이 가능하지 않아서 시행하지 못했으며, 이상의 소견들을 토대로 하여 limb-girdle muscular dystrophy로 진단하였다.

고 찰

Becker형 근이양증과 Duchenne형 근이양증은 둘다 Xp21에 위치하는 디스트로핀 유전자의 결손이나 변이에 의하여 발병하는 디스트로핀병이지만 발병 연령, 진행 속도 및 예후등 임상 양상에 있어서는 큰 차이를 보인다. 근육 조직의 디스트로핀 단백질상(dystrophin protein test)상 Duchenne형 근이양증에서는 디스트로핀의 양이 5%이하로 현저히 감소되어 있는데 비하여, Becker형 근이양증에서는 디스트로핀의 양이 5% 이상이라는 차이가 있지만, 아직 유전자 검사만으로는 확실한 감별이 어렵다.² 또한 경증의 Duchenne형 근이양증이나 중증의 Becker형 근이양증등과 같은 중간 형태의 근이양증도 있다.^{3,4} 따라서 현실적으로 이 두 질환의 감별은 임상 양상의 저존할 수밖에 없는데, Emery와 Skinner(1976)는 11세를 기준으로 Becker형은 97%에서 보행 능력을 유지하고 Duchenne형에서는 97%가 보행 능력을 상실하기 때문에 이 연령에서의 보행 능력 여부가 감별점이라고 하였다. 일반적으로 Becker형 근이양증 환자에서는 평균 30 대에 보행 능력을 상실한다고 하지만 개인별 차이가 매우 크다고 할 수 있는데, 본 증례 1의 둘째 외삼촌(44세), 셋째 외삼촌(38세) 및 증례 2 환자(32세)들에서는 보행 능력의 상실이 없었다.

Becker형 근이양증의 발생 빈도는 약 18000명의 신생

남아중 1명의 빈도로 발생하며, 유전자 검사로 진단이 가능해짐에 따라 산발적 증례의 빈도도 점점 높아지고 있다.^{14,15} 이 산발적 증례의 어머니중에서 약 2/3는 유전자 검사상 보인자로 확인이 되었지만, 나머지 1/3에서는 남자나 정자의 돌연 변이로 생각되고 있는데, 이 빈도는 남자나 정자 10,000개중에서 1개의 비율로 매우 높다.²⁰ 이런 측면에서 볼 때, 우리 나라에서 Duchenne형 근이양증에 비하여 Becker형 근이양증에 관한 보고가 거의 없는 것은 실제 환자의 수가 적기 때문이 아니라 유전자 검사등이 활성화되지 못하여서 다른 근이양증과의 감별 진단이 어렵기 때문이었으리라고 추측된다. 실제 저자 등의 증례중에서 증례 2는 산발적인 증례로서 임상 양상 및 당시 디스트로핀 염색이 불가능한 상태에서의 근육생검 소견 결과로 볼 때 봉입체 근염이나 LGMD로 진단할 수밖에 없었는데, 5년 후에 유전자 검사를 시행하여 Becker형 근이양증으로 진단되었다. 따라서 특징적인 섬유색체 형성 가측력을 확인할 수 없는 Becker형 근이양증을 임상 양상만으로 진단한다는 것은 사실상 불가능하다고 생각된다.

Becker형 근이양증은 디스트로핀 유전자의 결손에 의해 디스트로핀 단백질의 양이 감소하여 크기의 변화를 일으키거나, 혹은 변이된 디스트로핀이 디스트로핀 연관 당단백질 복합체(dystrophin associated glycoprotein complex: DAG)와 결합을 하지 못하게 되어 근 섬유막에 구조적 변화를 일으키고, 이 결과, 근육 약화가 발생한다고 알려져 있다.^{8,16,17} 근력에 이 질환의 치료를 위해 많은 새로운 방법들(예를 들면, 유전자 치료등)이 시도되고 있으나, 아직까지는 완전치전 수 있는 치료 방법이 없는 불치의 병으로 남아 있다. 따라서 병의 발생을 예방하기 위한 유전 상담과 산전 진단의 중요성이 강조되고 있으므로, 이를 위한 정확한 진단은 필수적이라고 할 수 있다.^{8,18}

Becker형 근이양증과 감별을 요하는 질환에는 선천성 근이양증(congenital muscular dystrophy), 여러 가지 대사성 근이양증도 포함되지만, 임상에서는 특히 LGMD, 봉입체 근염, 다발성 근염 및 만성 척수성근 위축증(II형과 III형)과 감별을 요한다.^{8-12,24,25} LGMD와 Becker형 근이양증은 유전 양상에 있어서 LGMD가 저형 색체 형성유전자라는 점에외에는 임상적으로 감별할 수 없다고 알려져 있다.^{9,10} 특히 대부분의 LGMD와 Becker형 근이양증의 50%를 차지하는 산발적인 증례의 감별이 문제가 되는데, Becker형 근이양증에서 혈청 CK치 상승이 더 현저하고 심근병증의 빈도가 높다고 하지만 유전자 검사로 확인하는 것 이외에는 감별진단이 불가능한 것으로 생각된다. 실제 과거 LGMD로 진단된 남자 환자에서 유전자 검사를 시행한 결과 이중 31-55%가 디스트로핀 유전자의 이상이 발견되었다는 보고도 있다.⁸⁻¹⁰ 문헌고찰에서 LGMD에서는 근생검상 rimmed vacuoles가 관찰된다는 보고가 있는 반면에 Becker형 근이양증에서는 이에 대한 보고가 없어서 후기 감별 진단점이 될 지도 모른다는 기대가 있었지만, 저자 등의 증례 2는 그 가능성마저 없음을 보여주었다.

다발성 근염과의 감별 진단은 임상적 특징으로 볼 때 부분 환자에서는 별로 문제가 되지 않는다. 하지만 드물게는 명확히 구분하기 어려운 경우도 있다.^{23,24} 물론 근생검이 도움이 되지만 다발성 근염이라고 하더라도 특징적인 염증 세포의 침윤이 발견되지 않는 경우가 있고, Becker형 근이양증에서도 염증 세포의 침윤이 관찰될 수 있기 때문에, 조금이라도 의심이 된다면 유전자 검사나 근육생검의 디스트로핀 염색으로 확인할 필요가 있다. 만성 척수성 근 위축증과 Becker형 근이양증의 감별 진단은 과거 근전도 검사가 개발되기 전의 시기에는 임상 증상만으로는 어려웠지만, 현재는 대부분 문제가 되지 않는다. 그러나 근위축이 아주 많이 진행되면 감별이 어려워지고 유전자검사가 필요한 경우도 있다.^{9,24,25}

Becker형 근이양증에서의 근육생검 소견은 저자 등의 증례 1에서 보이는 것과 같은 비특이적인 근병증의 소견과 함께 근섬유 크기의 다양성 및 섬유화등으로서 일반적인 근이양증 소견과 크게 다르지 않다고 한다.^{19,21} 병리 소견의 변화는 연령과는 별로 관계가 없다는 주장도 있지만, 15세를 경계로 병리 소견에 차이가 있다는 주장도 있다.^{20,21} 그러나 저자 등의 증례 2와 같은 rimmed vacuolar 근병증 양상에 대한 보고는 아직까지는 문헌에서 보고된 바가 없다. 이 소견으로 볼 때, 봉입체 근염으로 진단된 환자도 임상적으로 근이양증이 의심된다면, 유전자 검사나 dystrophin 면역 염색으로 Becker형 근이양증을 감별할 필요가 있을 것으로 생각된다.

결론

저자 등은 유전자 검사상 디스트로핀 유전자 결손을 보인 Becker형 근이양증 환자 2명의 근육생검 소견을 관찰하였는데, 상임색체 열성 유전의 가족력이 명확한 20세 남자 환자에서는 전형적인 근이양증의 근생검 소견을 보였으나, 가족력이 없는 32세의 남자 환자에서는 rimmed vacuolar 근병증 소견을 나타냈다. 이러한 결과로 볼 때 Becker형 근이양증의 일반 근육생검 소견은 비특이적이고 다양한 것으로 예상되며, 따라서 특징적인 가족력이 확인되지 않는 경우에는 진단을 위해 근육생검에서의 디스트로핀 염색이나 혈액에서의 디스트로핀 유전자 검사가 필수적이라고 생각된다.

REFERENCES

- Hoffman, EP, Kunkel LM, Angelini C, Clarke A, Johnson M, Harris JB. Improved diagnosis of Becker muscular dystrophy by dystrophin testing. *Neurology* 1989;39:1011-1017.
- Darras BT. Molecular genetics of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *J Pediatr* 1990;117:1-14.
- Engel AG, Yamamoto M, Fishbeck KH. Dystrophinopathies. 2nd ed. *Myology* New York, McGraw-Hill Inc., 1994;1130-1187.
- Medori R, Brooke MH, Waterston RH. Genetic abnormal-

- ities in Duchenne and Becker dystrophies: clinical correlations. *Neurology* 1989;39(4):461-465.
- Beggs AH, Hoffman EP, Snyder JR, et al. Exploring the molecular basis for variability among patients with Becker muscular dystrophy: dystrophin gene and protein studies. *Am J Hum Genet* 1991;49:54-67.
- Darras BT, Harper JF, Francke U. Prenatal diagnosis and detection of carriers with DNA probes in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 1987;316:985-992.
- Katayama S, Montano M, Slotnick RN, Lebo RV, Golbus MS. Prenatal diagnosis and carrier detection of Duchenne muscular dystrophy by restriction fragment length polymorphism analysis with pERT 87 deoxyribonucleic acid probes. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:548-555.
- Norman A, Coakley J, Thomas N, Harper P. Distinction of Becker from limb-girdle muscular dystrophy by means of dystrophin cDNA probes. *Lancet* 1989;1:466-468.
- Laing NG, Mears ME, Thomas HE, et al. Differentiation of Becker muscular dystrophy from limb-girdle muscular dystrophy and Kugelberg-Welander disease using a cDNA probe. *Medical Journal of Australia* 1990;152(5):270-271.
- Atikawa E, Hoffman EP, Kaido M, Nonaka I, Sagita H, Arahata K. The frequency of patients with dystrophin abnormalities in a limb-girdle patient population. *Neurology* 1991;41:1491-1496.
- Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, et al. Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol* 1995;38(5):705-713.
- Amato AA, Gronseth GS, Jackson CE, et al. Inclusion body myositis: clinical and pathological boundaries. *Ann Neurol* 1996;40(4): 581-586.
- Weller RO, Cumming WJK, Mahon M. *Greenfield's neuropathology*. 6th ed. vol 2. New York, Oxford university press 1997;531-543.
- Bushby KM, Thamyayyah M, Gardner-Medwin D. Prevalence and incidence of Becker muscular dystrophy. *Lancet* 1991;337(8748):1022-4.
- Niemann-Seyde S, Slomski R, Rininsland F, Ellermeier U, Kwiatkowska J, Reiss J. Molecular genetic analysis of 67 patients with Duchenne/Becker muscular dystrophy. *Human Genetics* 1992;90(1-2):65-70.
- Emery AEH, Skinner R. Clinical studies in benign (Becker-type) X-linked muscular dystrophy. *Clin Genet* 1976;10:189-201.
- Gold R, Kress W, Meurers B, Meng G, Reichmann H, Muller CR. Becker muscular dystrophy: detection of unusual disease courses by combined approach to dystrophin analysis. *Muscle Nerve* 1992;15:214-218.
- Ioannou P, Christopoulos G, Panayides K, Kleanthous M, Middleton L. Detection of Duchenne and Becker muscular dystrophy carriers by quantitative multiplex polymerase chain reaction analysis. *Neurology* 1992;42(9):1783-90.
- Goebel HH, Prange H, Gullotta F, Kiefer H, Jones MZ. Becker's X-linked muscular dystrophy. Histological,

- enzyme-histochemical, and ultrastructural studies of two cases, originally reported by Becker. *Acta Neuropathol* 1979;46:69-77.
20. Houton T, De Visser M. Histopathological findings in Becker-type muscular dystrophy. *Arch Neurol* 1984;41: 729-733.
21. Kaido M, Arahata K, Hoffman P, Nonaka I, Sugita H. Muscle histology in Becker muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 1991;14:1067-1073.
22. Greenberg CR, Jacobs HK, Halliday W, Wrogemann K : Three yeas' experience with neonatal screening for Duchenne/Becker muscular dystrophy: gene analysis, gene expression and phenotype prediction. *Am J Med Genet* 1991;39:68-75
23. Nicholson LVB, Johnson MA, Bushby KMD, et al. Integrated study of 100 patients with Xp21-linked muscular dystrophy using clinical, genetic, immunochemical and histopathological data: I. Trends across clinical groups. *J Med Genet* 1993;30:728-736.
24. Uncini A, Lange DJ, Lovelace RE, Solomon M, Hays AP. Long-duration polyphasic motor unit potentials in myopathies: a quantitative study with pathological correlation. *Muscle Nerve* 1990;13(3):263-267.
25. Marbini A, Marcello N, Bellanova MF, Guidetti D, Ferrari A, Gemignani F. Dystrophin expression in skin biopsy immunohistochemical localisation of striated muscle type dystrophin. *J Neuro Sci* 1995;129(1):29-33.