대한임상신경생리학회지 6(2):65~74, 2004 ISSN 1229-6414

지대형 근이양증

부산대학교병원 신경과, 부산대학교병원 의학연구소

김 대 성

Limb-girdle Muscular Dystrophy

Dae-Seong Kim, M.D.

Department of Neurology, Medical Research Institute, Pusan National University Hospital

Limb-girdle muscular dystrophy (LGMD) is a heterogeneous group of inherited muscle disorders caused by the mutations of different genes encoding muscle proteins. In the past, when the molecular diagnostic techniques were not available, the subtypes of muscular dystrophies were classified by the pattern of muscle weakness and the mode of inheritance, and LGMD had been considered as a ' waste basket ' of muscular dystrophy because many unrelated heterogeneous cases with ' limb-girdle ' weakness were put into the category of LGMD. With the advent of molecular genetics at the end of the last century, it has been known that there are many subtypes of LGMD caused by the mutation of different genes, and now, LGMD is classified according to the results of the linkage analysis and the genes or proteins affected. Only small proportion (probably less than 10%) of LGMD is dominantly inherited, and autosomal dominant LGMD (AD-LGMD) consists of six subtypes (LGMD1A to 1F) so far. In autosomal recessive LGMD (AR-LGMD), more than 10 subtypes (LGMD2A to 2J) have been linked and most of the causative genes have been identified. Among AR-LGMDs, LGMD2A (calpain 3 deficiency), 2B (dysferlin deficiency), and sarcoglycanopathy (LGMD2C-2F) are major subtypes. The defective proteins in LGMDs are components of nuclear envelope, cytosol, sarcomere, or sarcolemma, and seem to play a different role in the pathogenesis of muscular dystrophy. It is notable that many causative genes of LGMDs are also responsible for other categories of muscular dystrophy or diseases affecting other tissue. However, by which mechanism they produce such a broad phenotypic variability is still unknown. The identification of mutation in the relevant gene is confirmative for the diagnosis, and is essential for genetic counseling and antenatal diagnosis of LGMD. Because many different genes are responsible for LGMD, differentiation of subtypes using immunohistochemistry and western blotting is the essential step toward the detection of mutation. For the effective research and medical care of the patients with muscular dystrophy in Korea, a research center with a medical facility supported by the government seems to be needed.

서 론

근이양증은 유전질환으로서 임상적으로는 서서히 진행되는 근력저하와 혈중 creatine kinase (이하 CK)의 상승, 병리 조직학적으로는 근섬유크기 다양성의 증가(increased variation of muscle fiber size), 근섬유괴사/재생의 증거(evidence of muscle fiber necrosis/regeneration), 근육 내 결체조직의 증가(increased proportion of connective tissue)를 공통적인 특징으로 하는 질환군이다. 전통적으로 근이양증은 주로 침범되는 근육군이 어느 것 인지와 유전 양상이 어떠한지에 의해서 분류되는데, 최근에는 분자생물학의 발전에 힘입어 연계분석(linkage analysis)에 근거를 둔 분류법이 사용되고 있으며, 나아가 발병 유전자와 결손된 단백질의 종류에 따라 새롭게 명명되는 추세이다(Table 1).[1,2]

특정 근육군을 침범하거나 나름대로 독특한 임상 양상 및 유전 양상을 보임으로써 다른 종류의 근이양증들과 확연히 구분되는 특정 근이양증들과는 달리, 지대형 근이양증(limb-girdle muscular dystrophy, 이하 LGMD)은 사지 근위부가 침범되어 점진적인 근력 저하를 보이는, 임상적으로 특기할만한 소견이 없는 질환군이다. 이러한 이유로 과거에는 별다른 특징이 없어 분류하기 힘든 증례들을 모두 LGMD의 틀 안으로 집어넣음으로써 ' 근이양증

Address for correspondence
Dae-Seong Kim, M.D.
Department of Neurology, Pusan National Univeristy Hospital
1-Ga-10, Ami-dong, Seo-gu, Busan, 602-739, Korea
Tel: +82-51-240-7672 Fax: +82-51-245-2783
E-mail : dskim@pusan.ac.kr

의 waste basket 이라고 불리기도 하였다. 하지만 최근 유전적으로 연계되어 있는 가족 예 들에서 새로운 발병 유전자들이 속속 발견되어, 아형 분류와 발병기전의 이해에 획기적인 전환점을 맞게 되었다.

대부분의 LGMD는 골반 및 견갑부의 근위부 근육이 주로 침범되고 10대에서 20대에 주로 발병하여 서서히 진행되므로 주 침범부위가 비슷한 듀센형 근이양증에 비해 발병연령이나 진행속도가 비교적 느린 양성의 경과를 취하는 경우가 많다. 하지만 LGMD는 그 아형별로, 혹은 같은 아형이라도 돌연변이의 종류에 따라 발병 연령, 중증도, 동반되는 증상 등이 매우 다양하다.

저자는 독자들의 LGMD에 관한 이해를 돕기 위할 목적으로 LGMD의 분류, 각 아형 별 발병유전자 및 간략한 임상적 특징, 그리고 진단적 측면에 관해 기술해 보고자 한다.

지대형 근이양증(LGMD)의 분류

LGMD는 크게 상염색체 우성 유전의 LGMD (autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy, 이하 AD-LGMD)와 열성 유전의 LGMD (autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy, 이하 AR-LGMD)로 나누는데, AD-LGMD는 LGMD 1형, AR-LGMD는 LGMD 2형으로 표시된다. AD-LGMD는 AR-LGMD에 비해 그 빈도가 크게 낮아 대부분 몇 가족례로만 보고되고 있으며 전체 LGMD 환자의 10% 이하일 것으로 추산되고 있다.[3]

유전 양상에 의해 크게 두 가지 아형으로 분류되는 LGMD는 다시 가족례들의 연계분석(linkage analysis)에 의해 발병 유전자가 존재할 것으로 예측된 염색체 위치 별로 세분화 되어 연계분석이 완료된 순서대로 일련번호를 붙여 분류되고 있다(Table 1).[4] 즉 AD-LGMD 중 연계분석이 이루어진 순서에 의해 가장 빨리 유전자 위치가 5q22-q34인 것으로 알려진 아형이 LGMD1A형이 되었고, 이어서 1q11-q21로 유전자위치가 결정된 아형은 LGMD1B형이 되었다. 현재까지 이러한 방식으로 분류된 아형들은 AD-LGMD가 6개, AR-LGMD가 10개가 있으나, 연계분석이 불가능할 정도로 이환된 환자 수가 적은 가족례들이 다수 보고되어 있으므로 향후 증례들이 더 발굴되면 그 아형은 계속 늘어나게 될 것으로 예측된다.

한편 최근에는 이러한 분류와는 별개로 돌연변이가 일어난 유전자 이름, 혹은 이상이 발생한 단백질의 이름에 의한 분류가 병행되고 있는데, 예를 들자면 calpain 3 결손으로 인한 LGMD2A형을 calpainopathy, dysferlin 결손형인 LGMD2B형을 dysferlinopathy, 그리고 sarcoglycan 아형들의 돌연변이로 인해 발병하는 LGMD2C, 2D, 2E, 2F는 통합하여 sarcoglycanopathy 등으로 불려진다. 이러한 새로운 명명법은 발병 유전

Table 1. Current classification of limb-girdle muscular dystrophy

	Gene location	Gene product	Subcellular localization	Proposed function
LGMD1A	5q22-q34	Myotilin	Sarcomere (Z-line)	Binds αactinin, γfilamin and bundles F-actin
LGMD1B	1q11-q21	Lamin A/C	Nuclear membrane	Structural component of nuclear lamina
LGMD1C	3p25	Caveolin-3	Sarcolemma	Concentration of signalling molecules/biogenesis of T-tubules
LGMD1D	6q23	?	?	?
LGMD1E	7q	?	?	?
LGMD1F	7q	?	?	?
LGMD2A	15q15.1-q21.1	Calpain-3	Cytosolic	Regulation of NF-κB/IκB αin protection from apoptosis. Also binds titin. Cleaves γfilamin
LGMD2B	2p13	Dysferlin	Sarcolemma/cytosolic	Membrane repair
LGMD2C	13q12	γsarcoglycan	Sarcolemma	Stabilizes DGC at the sarcolemma, binds γfilamin
LGMD2D	17q12-q21.33	αsarcoglycan	Sarcolemma	Stabilizes DGC at the sarcolemma
LGMD2E	4q12	βsarcoglycan	Sarcolemma	Stabilizes DGC at the sarcolemma
LGMD2F	5q33-q34	δsarcoglycan	Sarcolemma	Stabilizes DGC at the sarcolemma, binds γfilamin
LGMD2G	17q11-q12	Telethonin	Sarcomere (Z-line)	Substrate for titin kinase
LGMD2H	9q31-q34.1	TRIM32	Cytosolic	E3-ubiquitin ligase involved in targeting proteins to the proteasome
LGMD2I	19q13.3	Fukutin-related protein	Golgi apparatus	Glycosylation of (-dystroglycan, the extracellular component of the DGC
LGMD2J	2q	Titin	Sarcomere	Molecular ruler protein specifying sarcomeric structure. Has an intrinsic kinase activity

From Laval SH, Bushby KMD. Limb-girdle muscular dystrophies-from genetics to molecular pathology. Neuropathol Appl Neurobiol 2004;30:91-105.[4]

자의 발견이 진행되면서 기존의 분류법과 동시에 사용되고 있다.

지대형 근이양증의 아형들

LGMD1A

이 아형은 myotilin의 돌연변이에 의해 발병하며 현재까지 두 가족에서만 보고된 바 있다. 임상적으로는 성인기에 발병하는 근위부 근력저하로서 건반사의 저하가 동반되는 경우가 흔하고 혈중 CK의 경한 상승(정상 상한치의 10배 이하)이 동반된다. 특징적으로 심한 구음장애가 동반되는데 이러한 징후는 다른 아형들에서는 보고된 바 없다.[5,6] 병리학적으로는 rimmed vacuole이 흔히 보이며 전자현미경에서 Z band의 streaming 이 관찰되어 선천성 근육병인 nemaline 근육병과의 연관성이 제기되었다.[6] Myotilin은 sarcomere에 존재하는 단백질로서 myofibril의 합성과정 중 γ-filamin과 결합되어 myofilament인 actin과 결합하는 기능을 가지고 있다.[7]

LGMD1B

LGMD1B는 임상적으로 경한 근위부 근력 저하 증세로 시작되어 서서히 전형적인 LGMD의 임상형으로 진행되는데, 점차 부정맥과 확장성 심근증이 발생하여 진행되므로 적절히 치료하지 않으면 중년에 이르러 많은 환자들이 심인성 돌연사(cardiogenic sudden death)로 사망하게 된다.[8] LGMD1B의 발병 유전자는 Lamin A/C (LMNA)로서 이에 의해 발현되는 lamin A와 lamin C는 nuclear lamina의 intermediate filament이다.[9] 이 유전자의 돌연변이에 의해 발병하는 질환은 LGMD1B 이외에도 Emery-Dreifuss형 근이양증,[10] Dunnigan형 가족성 lipodystrophy,[11,12] CMT2BI형,[13] Hutchinson-Gifford progeria 증후군[14] 등이 있지만 어떤 기전에 의해 이처럼 다양한 임상형이 발현되는지에 대해서는 아직 알려진 바가 없다.

LGMD1C (caveolinopathy)

LGMD1C의 발병 단백질인 caveolin-3는 plasma membrane에 존재하면서 cell signaling에 관여하는 것으로 알려져 있는 caveolae의 주요 구성 성분으로서, 근육세포에서 caveolin-3는 디스트로핀-당단백 복합체(dystrophin-glycoprotein complex)와 결합하며 여러 가지 signaling pathway에 관여하고 있다.[15,16] Caveolin-3의 돌연변이는 LGMD1C뿐만 아니라 원인불명의 크레아틴 카이네이즈 혈증(hyperCKemia),[18] 원위형 근이양증,[19] rippling muscle disease[20] 등 다양한 형태의 근육병을 유발하며, 장딴지의 근비대가 흔하고 동일한 돌연변이를 가진 한 가족에서도 여러 형태로 표현됨이 보고된바 있다.[21] Caveolin-3의 결손은 동결근을 사용한 면역효소염색법으로 검출이 가능하므로 비교적 쉽게 진단이 가능하다.[22]

기타 AD-LGMD의 아형 중 LGMD1D, 1E, 1F 등은 아직 발병 유전자가 밝혀지지 않았을 뿐만 아니라 보고된 증례도 한 가족, 혹은 극히 드물게 보고되어 있어 임상적 특징이나 발병 기전 등이 거의 규명되어 있지 않은 상태이다.

LGMD2A (calpainopathy)

Calpain은 calcium dependent protease로서 그 isoform 중 하나인 calpain 3는 근육에만 존재하며 결손시 LGMD2A를 일으킨다.[23] LGMD2A형 환자들의 근세포핵에서는 apoptosis 현상이 흔히 관찰되는데 이는 아마도 IκBα/NF-κB 경로의 불균형 때문일 것이라는 주장이 제기된 바 있다.[24]

LGMD2A형은 임상적으로 10대 중반 이전에 발병하여 서서히 진행되어 약 10~20년 후에는 독립 보행이 불가능하게 되는 경우가 흔하다. 주로 골반부, 견갑부, 몸통의 근육군들을 대칭적으로 침범하며 혈중 CK가 상승된다. 종아리의 가성비대는 드문 것으로 알려져 있으며 안면부 근력저하, 정신지체나 심근병은 나타나지 않는다.[25] LGMD2A의 빈도는 세계적으로 전체 LGMD 중 26%에서 50%까지 보고되고 있어[26-28] LGMD의 가장 흔한 아형일 것으로 추측된다.

Calpain 3는 자가 분해되는 성질을 가지는 단백분해효소로서 생검근조직에서 쉽게 소실되므로 면역효소염색법으로는 검출이 힘들고[29] western blot 검사를 실시하여야만 하는데 western blot 에서의 calpain 3의 소실은 LGMD2A에서뿐만 아니라 dysferlin 유전자의 돌연변이에 의한 LGMD2B,[30] Titin 돌연변이에 의해 발병하는 LGMD2J[31] 등에서도 이차적으로 소실될 수 있는 것으로 알려져 있어서 주의를 요한다.

LGMD2B (dysferlinopathy)

Dysferlin은 근세포막에 존재하는 단백질로서 결손시 LGMD2B와[32] Miyoshi 근육병(Miyoshi myopathy, 이하 MM)을 유발한다.[33] Dysferlin은 ferlin 계열의 단백질인데, 그 명칭은 C. elegans의 상동유전자인 fer-1 이라는 생식관련 유전자에서 유래되었다.[34] C. elegans에서 fer-1 유전자 돌연변이는 정자형성과정에서 막성 소기관(membranous organelles)이 원형질막(plasma membrane)에 부착되는 과정에 장애를 일으켜 불임을 유발하는데, 이러한 사실로 미루어 이 단백들의 역할이 막 구조의 융합(membrane fusion)이나 공포의 이동(vesicle trafficking) 등에 관여함을 추측할 수 있다.[35]

LGMD2B는 임상적으로 10대 후반 혹은 20대에 시작되어 서서히 진행되는 경과를 보인다.[36] 장딴지의 가성비대, 관절 구축 등은 거의 나타나지 않고 LGMD2A형과는 달리 견갑부 근육이 잘 침범되지 않는다는 특징이 있으며 하지 원위부의 전방구획근과 상지 원위부 근육은 질병이 상당히 진행되어도 잘 침범되지 않는다. 대부분의 경우 골반 및 대퇴부 근력의 약화로 인한 증상이 최초로 나타

나지만 근육 CT 검사 등에서는 비복근의 이상 소견이 발견되기도 하며 일부 환자들에서는 발병 초기부터 발꿈치를 들고 걷기 힘든 증상이 나타나기도 한다.[37] 이러한 소견들은 같은 dysferlin 이상에 의해 발병하는 MM과 임상적으로 상당한 연관성이 있음을 시사한다. MM은 LGMD2B와 비슷한 연령대에 발병하지만 항상 발끝을 들고 서기 힘든 증상으로 시작된다. 질병이 진행되면 상하지의 근위부 근력 저하가 동반되며 독립보행이 불가능하게 되기도 한다.[38] 동일한 dysferlin 돌연변이를 가진 한 가계에서도 LGMD2B 혹은 MM의 표현형으로 발병하는 증례들이 보고된 바 있으므로[39] dysferlin 돌연변이 종류의 차이에 의해 표현형이 결정되지는 않는 것으로 생각된다. 한편 dysferlin 돌연변이는 하지 원위부의 전방구획근을 침범하는 근이양증(distal anterior tibial muscular dystrophy)을 유발할 수도 있음이 보고된 바 있다.[40] LGMD2B에서는 혈중 creatine kinase가 대개 정상치의 10배 이상으로 현저히 증가되며 생검근조직에서 염증세포의 침윤이 흔히 발견되므로[41,42] 다발성근염으로 오진되는 경우가 있어 주의를 요한다.

LGMD2B는 면역효소염색법이나 western blot으로 dysferlin 의 결손을 증명함으로써 비교적 손쉽게 진단할 수 있다(Fig. 1). 전체 LGMD중 LGMD2B가 차지하는 빈도는 인종별로 1%에서 19%까지 보고되었는데[43-46] 우리나라에서 면역효소염색법을 사용한 연구 결과에 의하면 약 20% 정도를 차지할 것으로 예측된다.[47]

LGMD2C-2F (sarcoglycanopathies)

Sarcoglycan 복합체는 dystroglycan 및 dystrophin과 결합하는 디스트로핀-당단백 복합체 (dystrophin-glycoprotein complex (DGC))의 구성 성분이다. 골격근의 sarcoglycan 복합체는 4개의 아단위 (α, β, γ, and δ-sarcoglycans)로 구성되는데 각각의 아단위들은 별개의 유전자에 의해 만들어진다.[48] 이들 아단위의 돌연변이는 각각 듀센형 근이양증과 유사한 조기 발병의 심한 근이양증을 유발하게 되므로 sarcoglycan 돌연변이가 발견되기 이전에는 한때 듀센양 상염색체 열성 근이양증 (Duchenne-like autosomal recessive muscular dystrophy)[49,50] 혹은 중증 소아 상염색체 열성 근이양증 (severe childhood autosomal recessive muscular dystrophy, SCARMD)[51-53] 이라는 명칭으로 불려 지기도 하였다.

Sarcoglycanopathy 빈도는 국가와 민족에 따라 차이가 심해 LGMD의 15%에서 55% 까지로 보고되고 있지만[38,44,54-56] 서구국가들에서는 대략 전체 LGMD의 15% 정도를 차지하는 것으로 생각된다.[57] 한편 우리나라와 지리적, 인종적으로 가까운 일본의 경우 LGMD의 3.7%로 집계된 바 있으며(Kim et al. unpublished data) 국내에서는 면역효소염색을 사용한 연구 등에서 아직 검출된바 없어 매우 드문 아형일 것으로 추측된다.[47]

Sarcoglycanopathy 대개 1세에서 15세 사이에 조

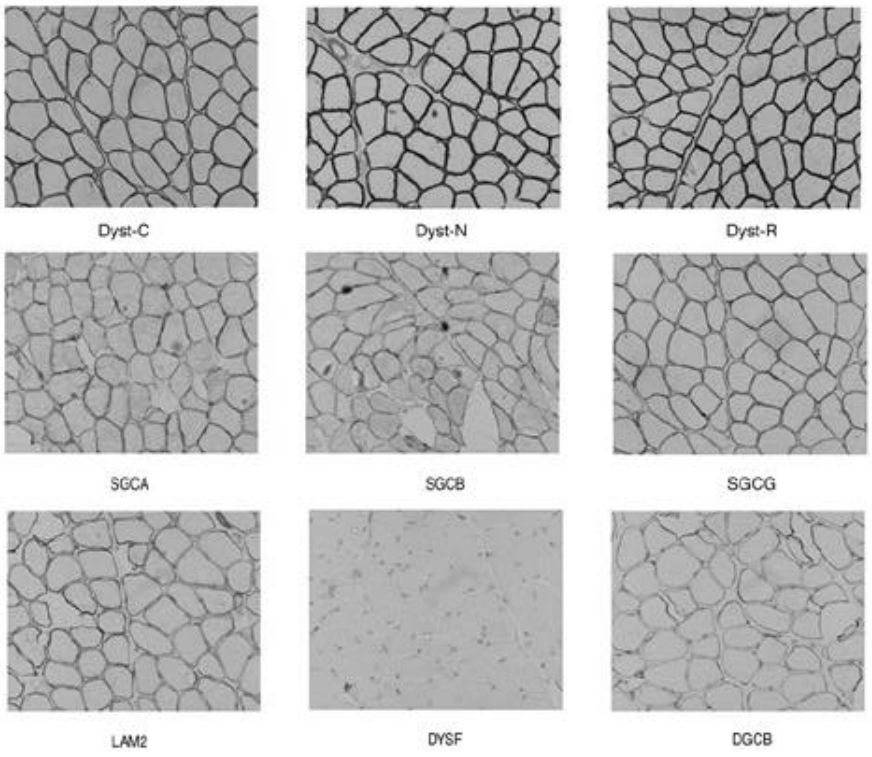

Figure 1. The immunohistochemical finding of dysferlinopathy (LGMD2B). The immunoreactivity against dysferlin is selectively lost. This 39-year-old lady showed symmetrical proximal muscle weakness with high CK level (2,975 IU). On routine histochemistry, endomysial and perimysial inflammatory cell infiltration was observed with minimal dystrophic change.

기 발병을 하며 골반근이 최초로 이환되지만 1~3년 이내에 어깨 근육도 침범된다. 상완이두근(biceps brachii)과 슬와근(hamstrings) 등 사지근위부의 굴근이 심하게 침범되는데 비해 대퇴사두근(quadriceps)과 상완삼두근(triceps brachii)등 신근의 근력은 비교적 유지되는 양상을 보인다. 장딴지의 가성비대나 익상견갑(scapular winging), 혀의 비대(macroglossia), 요추부 전만증(lumbar hyperlordorsis) 등이 진찰시 흔히 보이는 소견들이다. 근력 저하는 빠른 속도로 진행되어 대부분의 환자들은 발병 10년 이내에 보행이 불가능해지게 된다.[58] 이처럼 조기 발병과 빠른 진행은 그 아형을 불문한 sarcoglycanopathy의 대표적인 임상형이지만 때로는 늦게 발병하여 서서히 진행되거나, 운동지속이 곤란하고 경한 근력저하만 있으면서 myoglobinuria 증이 동반된 증례들도 보고된 바 있으며[59-61] 특별한 증상이 없는 경우도 보고되었다.[54]

일부 환자들은 심근병증이 동반되는데,[62] 특히 δ-sarcoglycan의 돌연변이로 발병하는 LGMD2F에서 흔하며, δ-sarcoglycan의 돌연변이에 의해 근이양증의 동반 없이 확장형 심근병증만 발병하는 경우도 보고된 바 있다.[63] 혈중 creatine kinase 치는 정상의 5배에서 120배까지 현저히 증가된다.[57]

Sarcoglycanopathy 중 가장 흔한 아형은 α-sarcoglycan 돌연변이에 의해 발병하는 LGMD2D 형이고, 이어서 LGMD2E (β-sarcoglycanopathy), LGMD2C (γ-sarcoglycanopathy)등의 순서로 빈도가 흔하며 LGMD2F (δ-sarcoglycanopathy)는 희귀하다.[3]

면역효소염색법은 sarcoglycanopathy의 진단에 유용하게 사용되는데, sarcoglycan 아단위 하나의 돌연변이는 sarcoglycan 복합체 모두의 소실을 일으키는 경우가 많다.[64,65] 이러한 현상은 β-sarcoglycanopathy (LGMD2E)와 δ-sarcoglycanopathy (LGMD2F)에서 특히 두드러지는데, 이러한 이유로 과거에는 α-sarcoglycan 에 대한 항체 하나만을 사용하여 sarcoglycanopathy의 검출에 사용한 연구들이 많았다. 하지만 α-sarcoglycanopathy (LGMD2D)의 일부와 γ-sarcoglycanopathy (LGMD2C)에서는 돌연변이가 일어난 아단위가 비교적 선택적으로 소실됨이 알려짐으로써[66-68] 최근에는 2가지 이상의 아단위에 대한 항체를 동시에 사용하도록 권고되고 있다(Fig. 2). 이러한 현상은 sarcoglycan 복합체의 합성과정에서 β- 및 δ-sarcoglycan의 근간을 이루는 복합체를 최초로 형성하고 α- 및 γ-sarco-

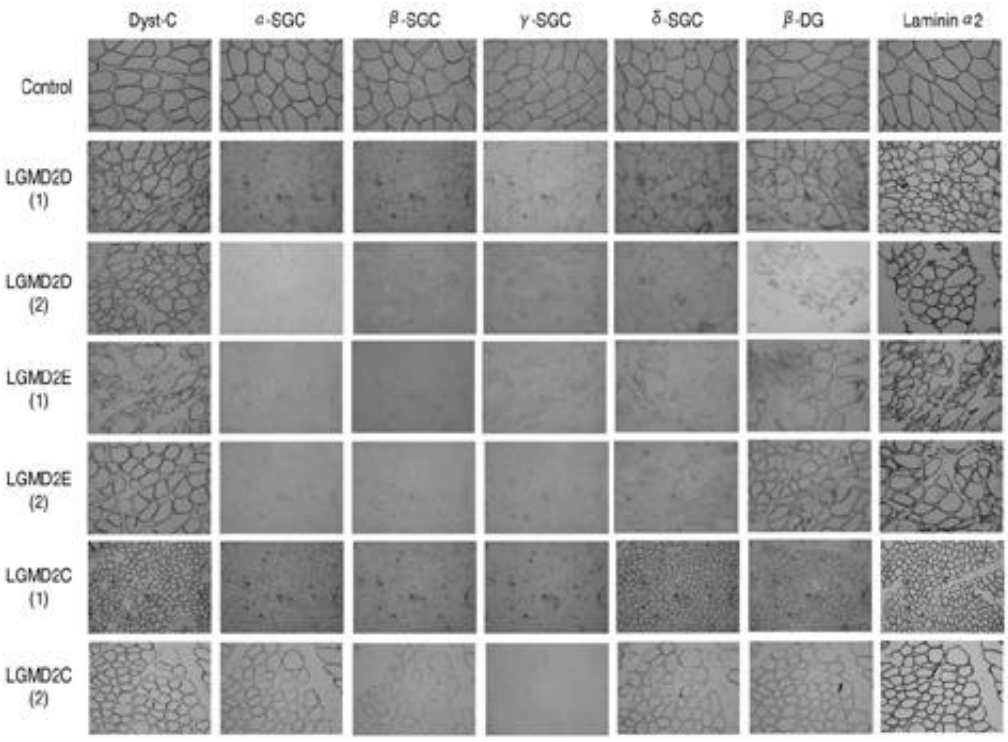

Figure 2. The immunohistochemical findings of LGMD2D (αsarcoglycanopathy), LGMD2E (βsarcoglycanopathy), and LGMD2C (γsarcoglycanopathy). In LGMD2D(1), the immunoreactivity against α, β, and γsarcoglycan antibodies are markedly attenuated with some retained activity against δsarcoglycan. In LGMD2D(2) and two cases of LGMD2E, the immunoreactivity against all sarcoglycan antibodies are almost completely lost. In two cases of LGMD2C, the immunoreactivity against γsarcoglycan antibody is completely lost, while others show variable activities. Dyst-C; anti-dystrophin C-terminal antibody, αSGC; anti-αsarcoglycan antibody, βSGC; anti-βsarcoglycan antibody, γSGC; anti-γsarcoglycan antibody, δSGC; anti-δsarcoglycan antibody, βDG; anti-β dystroglycan antibody, Laminin α2; anti-laminin α2 chain antibody. From Kim DS, Sugie K, Matsumoto H, et al. Clinical, immunohistochemical, and molecular biological characteristics of sarcoglycanopathies among Japanese population (submitted to Neuromuscul Disord).

glycan이 β- 와 δ-sarcoglycan의 복합체에 결합되는 순서를 취한다는 사실[69]과 관계가 있을 것으로 생각된다.

LGMD2G

LGMD2G는 telethonin (TCAP) 유전자의 돌연변이에 의해 발병하는데 아직까지는 브라질인들에서만 보고되었다.[70] 근생검에서 rimmed vacuole이 흔히 발견되는 것이 특징이며 혈중 CK치는 정상의 3~17배로 증가된다. 임상적으로는 계단 오르기나 달리기 장애가 10대 초반에 나타나며, 족하수(foot drop)가 조기에 발생하고, 증상 발생 후 20년 정도 지나면 독자 보행이 불가능해질 정도로 악화되는 것으로 알려져 있다.[71] Telethonin은 19 kDa 크기의 sarcomeric protein으로서 titin, α-actinin, myotilin 등과 함께 Z-disk에 존재하지만 그 정확한 기능은 알려져 있지 않다.

LGMD2H

이 아형은 1976년 캐나다 Manitoba주의 산악족들에서 처음 보고되었는데[72] 현재까지 이 지방에서만 약 60명 이상의 환자들이 진단되었다. 임상적으로는 10대에 발병하는 하지 근위부 근력 저하로 발병하여 서서히 안면근, 승모근(trapezius), 삼각근(deltoid)이 이환되며 혈중 CK는 정상의 2~30배 정도로 증가된다. 이 아형은 아주 서서히 진행되어 경과가 비교적 양호하다고 알려져 있다. LGMD2H를 일으키는 발병 유전자는 TRIM32로서 제 2번 exon의 missense 돌연변이가 증명된 바 있다.[73]

TRIM32는 세포질 내에 존재하며 단백질 분해과정에 관여하는 것으로 알려져 있지만 그 정확한 기능과 근이양증을 일으키는 기전에 대해서는 알려져 있지 않다.[73]

LGMD2I

Fukutin-related protein (FKRP)의 돌연변이는 LGMD2I형 뿐만 아니라 이보다 임상적으로 훨씬 심한 선천성 근이양증(MDC1C)도 일으킨다.[74,75] FKRP는 α-dystroglycan 의 포도당화(glycosylation)에 관여하는 효소로 알려져 있는데, α-dystroglycan에 부착된 포도당기를 매개로 세포외기질(extracellular matrix)에 고정되어 있는 laminin과 결합하므로 FKRP의 이상은 dystroglycan 복합체와 세포외기질 간의 연결장애를 일으킴으로써 근이양증을 유발하는 것으로 생각된다.[74] 이 아형은 영국 북부 지방에서 지대형 근이양증의 가장 흔한 원인으로 알려져 있다.[75]

대부분의 환자들은 혈중 CK치가 정상의 10배 이상으로 현저히 상승되며, 발병 연령은 2세에서 40대까지 매우 다양하다. 첫 증상은 하지 근위부 근력 약화이지만 점차 하지 원위부와 상지 근위부 근력 저하가 동반되며 매우 서서히 진행되므로 4~50대가 되어도 보행장애가 나타나지 않는 경우가 흔하다. 장딴지의 비대와 요추전만증이 거의 항상 동반되며 많은 환자들에서 호흡 및 심장기능의 장애가 동반된다.[75]

LGMD2J

근육의 수축단위를 근섬유분절(sarcomere)이라 하는데 이는 몇 개의 거대 단백들로 이루어져 있으며 근섬유 단백질의 대부분을 차지한다. Titin과 nebulin은 근섬유분절의 골격으로서 분자량이 대단히 큰 거대 분자이며, actin과 myosin이 각각의 주위를 둘러싸 thick filament와 thin filament를 형성한다.[77]

Titin 유전자의 이종돌연변이(heterozygous mutation)는 상염색체 우성으로 유전되는 Udd형 원위부 근이양증 (Udd's distal muscular dystrophy, tibial muscular dystrophy, TMD)을 일으키는데[78] 주로 핀란드인들에서 보고되어 왔다. LGMD2J형은 이 환자들의 가계에서 드물게 발생하는 동종돌연변이 (homozygous mutation)에 의한다.[79] 하지의 전방구획만을 침범하고 심장을 침범하지 않으며 서서히 진행되어 비교적 양성의 경과를 취하는 Udd형 원위부 근이양증과는 달리, LGMD2J 는 대부분 20대 이전에 발병하여 상하지의 근위부 근력 저하를 유발하고 빠르게 진행되어 20년 정도 경과하면 보행이 불가능하게 되며 심장을 침범하기도 한다. LGMD2J형에서 혈중 CK치는 정상의 4배 이하로 조금 상승하며 western blot 검사에서 calpain 3의 이차적인 소실이 나타난다.[31]

지대형 근이양증의 감별진단

LGMD를 아형 별로 감별 진단하는 것은 쉬운 일이 아니다. 하지만 정확한 유전상담(genetic counseling)을 실시하고, 특정 아형들에서 발생할 수 있는 치명적인 심폐합병증을 적절히 예방하고 대처하기 위해서는 매우 중요한 일이다.

이를 위하여 가장 확실한 방법은 발병 유전자의 돌연변이를 규명하는 것이지만 LGMD를 유발하는 유전자는 그 종류가 대단히 다양하고, 일부 유전자들은 그 크기가 대단히 크거나 특별히 호발하는 돌연변이가 없기 때문에 일일이 모든 유전자들의 돌연변이를 검색하는 것은 무모한 방법이다. 이환된 환자의 수가 많은 가족례라면 연계분석(linkage analysis)을 사용하여 유전자 위치를 추적함으로써 아형 감별이 가능하지만 대부분의 경우 산발성으로 발병하거나 이환 된 가족수가 적으므로 그다지 효율적인 방법이 되지 못한다. 따라서 가장 우선적으로는 자세한 문진과 진찰, 검사를 시행함으로써 각 환자가 가진 임상적 특징을 파악하여 환자가 지닌 임상적 특성이 어느 아형에 가까운지를 파악하는 것이 필요하다(Table 2). 추가로 생검근조직을 이용하여 면역효소염색법이나 western blot을 시행하면 훨씬 구체적인 정보를 얻을 수 있다. 특히 여러 가지 발병 단백질들에 대한 항체를 동시에 사용하여 근조직에서 각각의 발현 정도를 검사하면 결손 단백질이 구체적으로 어떤 것들인지 확인할 수 있으므로 많은 환자들에서 그 아형을 진단할 수 있다.[22,80] 결손된 단백질이 확인되어 아형이 결정되면 분자생물학적인 분석을 사

용하여 그 아형을 유발하는 유전자를 검사함으로써 돌연변이를 최종적으로 진단할 수 있다.

결 론

LGMD는 유전자 돌연변이로 인해 근육을 구성하는 다양한 단백질들의 결손이 초래되어 발병하는 유전성 질환으로서 최근 분자유전학의 눈부신 발전으로 인해 그 아형 분류와 발병 기전에 관한 연구에 획기적인 발전이 이루어졌다(Fig. 3). 이러한 토대 위에서 전 세계의 연구자들이 각 아형에 속하는 증례들을 자세히 분석한 결과 이제는 각 아형 별로 그 임상적 특징과 경과를 구체적으로 파악할 수 있는 단계에 들어서게 되어 임상의들에게 여러 가지 가이드라인을 제시할 수 있게끔 되었다.

하지만 정작 이 질환에 이환된 환자들에게 유전상담이나 산전진단 등의 실질적인 도움을 주기 위해서는 여전히 근생검과 이를 이용한 단백질 분석 작업으로 아형 분류 작업이 선행되어야 할 뿐만 아니라, 최종적으로는 해당 유전자의 돌연변이가 규명 되어야 한다. 이러한 과정을 체계적으로 수행하기 위해서는 상당한 인력과 시설 및 비

Table 2. Distinguishing features for diagnosis of the limb-girdle muscular dystrophies

Subtypes	Age at onset (year)	Clinical characteristics	Early distal involvement	Cardiac involvement	Creatine kinase
LGMD 1A	20-40	Dysarthria	No	No	NL-10X
LGMD 1B	<10	Joint contractures	Sometimes	Yes	NL-20X
LGMD 1C	<10	Mounding and rippling	Reported	No	2-25X
LGMD 1D	15-50	-	No	Yes	NL-4X
LGMD 1E	30-50	-	No	No	NL-10X
LGMD 2A	5-40	Adductor weakness	No	No	NL-50X
LGMD 2B	10-30	Distal leg involvement	Yes	No	10-150X
LGMD 2C-F	3-20	Mimics Duchenne	No	Yes	5-120X
LGMD 2G	2-15	Brazilian	Yes	Yes	2-30
LGMD 2H	5-30	Hutterite	No	No	NL-20X
LGMD 2I	1-40	Respiratory dysfunction	No	Yes	5-40X
LGMD 2J	5-20	Finnish	No	No	NL-4X

Modified from Wicklund MP, Mendell J R. The limb girdle muscular dystrophies - our ever-expanding knowledge. J Clin Neuromusc Dis 2003;5:12-28.[57]

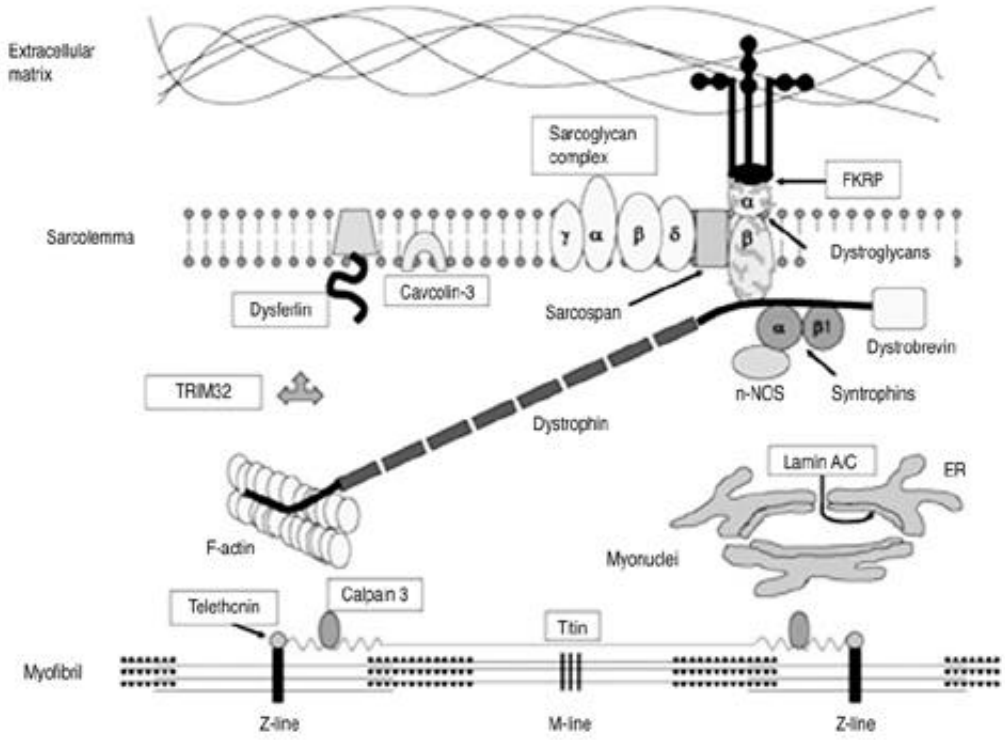

Figure 3. Illustration of muscle proteins responsible for various subtypes of limb-girdle muscular dystrophy.

용이 지속적으로 소요되고, 근이양증은 희귀질환으로서 환자 수가 매우 적을 뿐만 아니라 대부분의 환자들이 사회-경제적으로 약자이므로, 이들의 진료, 진단 및 관리를 수익을 일차적인 목표로 하는 민간 의료기관이 담당하는 데에는 한계가 있다. 따라서 효율적으로 이 질환을 연구하고 환자들을 관리, 치료하기 위해서는 외국의 예처럼 국가가 주도하는 연구센터 및 의료시설을 설립하여 환자들이 실비 혹은 무료로 진단-치료를 받을 수 있게 하고, 이들의 진단과 관리과정에서 얻어지는 자원들을 활용해 임상 및 기초연구를 수행할 수 있도록 하는 시스템이 도입되어야 한다고 생각한다.

REFERENCES

1. Bushby KM, Beckmann JS. The limb-girdle muscular dystrophies - proposal for a new nomenclature. *Neuromuscul Disord* 1995;5:337-343.
2. Mathews KD. Muscular dystrophy overview: genetics and diagnosis. *Neurol Clin* 2003;21:795-816.
3. Bushby KM. Making sense of the limb-girdle muscular dystrophies. *Brain* 1999;122:1403-1420.
4. Laval SH, Bushby KM. Limb-girdle muscular dystrophies-from genetics to molecular pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2004;30:91-105.
5. Hauser MA, Horrigan SK, Salmikangas P, et al. Myotilin is mutated in limb girdle muscular dystrophy 1A. *Hum Mol Genet* 2000;9:2141-2147.
6. Hauser MA, Conde CB, Kowaljow V, et al. myotilin Mutation found in second pedigree with LGMD1A. *Am J Hum Genet* 2002;71:1428-1432.
7. Salmikangas P, van der Ven PF, Lalowski M, et al. Myotilin, the limb-girdle muscular dystrophy 1A (LGMD1A) protein, cross-links actin filaments and controls sarcomere assembly. *Hum Mol Genet* 2003;12:189-203.
8. van der Kooi AJ, Ledderhof TM, de Voogt WG, et al. A newly recognized autosomal dominant limb girdle muscular dystrophy with cardiac involvement. *Ann Neurol* 1996;39:636-642.
9. Muchir A, Bonne G, van der Kooi AJ, et al. Identification of mutations in the gene encoding lamins A/C in autosomal dominant limb girdle muscular dystrophy with atrioventricular conduction disturbances (LGMD1B). *Hum Mol Genet* 2000;9:1453-1459.
10. Bonne G, Di Barletta MR, Varnous S, et al. Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet* 1999;21:285-288.
11. Cao H, Hegele RA. Nuclear lamin A/C R482Q mutation in Canadian kindreds with Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Hum Mol Genet* 2000;9:109-112.
12. Shackleton S, Lloyd DJ, Jackson SN, et al. LMNA, encoding lamin A/C, is mutated in partial lipodystrophy. *Nat Genet* 2000;24:153-156.
13. De Sandre-Giovannoli A, Chaouch M, Kozlov S, et al. Homozygous defects in LMNA, encoding lamin A/C nuclear-envelope proteins, cause autosomal recessive axonal neuropathy in human (Charcot-Marie-Tooth disorder type 2) and mouse. *Am J Hum Genet* 2002;70:726-736.
14. Eriksson M, Brown WT, Gordon LB, et al. Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature* 2003;423:293-298.
15. Schlegel A, Volonte D, Engelman JA, et al. Crowded little caves: structure and function of caveolae. *Cell Signal* 1998;10:457-463.
16. Shaul PW, Anderson RG. Role of plasmalemmal caveolae in signal transduction. *Am J Physiol* 1998;275:843-851.
17. Minetti C, Sotgia F, Bruno C, et al. Mutations in the caveolin-3 gene cause autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy. *Nat Genet* 1998;18:365-368.
18. Carbone I, Bruno C, Sotgia F, et al. Mutation in the CAV3 gene causes partial caveolin-3 deficiency and hyperCKemia. *Neurology* 2000;54:1373-1376.
19. Tateyama M, Aoki M, Nishino I, et al. Mutation in the caveolin-3 gene causes a peculiar form of distal myopathy. *Neurology* 2002;58:323-325.
20. Betz RC, Schoser BG, Kasper D, et al. Mutations in CAV3 cause mechanical hyperirritability of skeletal muscle in rippling muscle disease. *Nat Genet* 2001;28:218-219.
21. Fischer D, Schroers A, Blumcke I, et al. Consequences of a novel caveolin-3 mutation in a large German family. *Ann Neurol* 2003;53:233-241.
22. Sewry CA. Immunocytochemical analysis of human muscular dystrophy. *Microsc Res Tech* 2000;48:142-154.
23. Richard I, Broux O, Allamand V, et al. Mutations in the proteolytic enzyme calpain 3 cause limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Cell* 1995;81:27-40.
24. Baghdiguian S, Martin M, Richard I, et al. Calpain 3 deficiency is associated with myonuclear apoptosis and profound perturbation of the IkappaB alpha/NF-kappaB pathway in limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Nat Med* 1999;5:503-511.
25. Beckmann JS, Fardeau M. Limb-girdle muscular dystrophies. In: Emery AEH. Neuromuscular disorders: clinical and molecular genetics. Chichester, UK; John Wiley & Sons. 1998;123-156.
26. Richard I, Brenguier L, Dincer P, et al. Multiple independent molecular etiology for limb-girdle muscular dystrophy type 2A patients from various geographical origins. *Am J Hum Genet* 1997;60:1128-1138.
27. Passos-Bueno MR, Moreira ES, Marie SK, et al. Main clinical features of the three mapped autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies and estimated proportion of each form in 13 Brazilian families. *J Med Genet* 1996;33:97-102.
28. Chae J, Minami N, Jin Y, et al. Calpain 3 gene mutations: genetic and clinico-pathologic findings in limb-girdle muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2001;11:547-

555.
29. Sorimachi H, Toyama-Sorimachi N, Saido TC, et al. Muscle-specific calpain, p94, is degraded by autolysis immediately after translation, resulting in disappearance from muscle. *J Biol Chem* 1993;268:10593-10605.
30. Anderson LV, Harrison RM, Pogue R, et al. Secondary reduction in calpain 3 expression in patients with limb girdle muscular dystrophy type 2B and Miyoshi myopathy (primary dysferlinopathies). *Neuromuscul Disord* 2000;10:553-559.
31. Haravuori H, Vihola A, Straub V, et al. Secondary calpain3 deficiency in 2q-linked muscular dystrophy: titin is the candidate gene. *Neurology* 2001;56:869-877.
32. Bashir R, Britton S, Strachan T, et al. A gene related to aenorhabditis elegans spermatogenesis factor fer-1 is mutated in limb-girdle muscular dystrophy type 2B. *Nature Genet* 1998;20:37-42.
33. Liu J, Aoki M, Illa I, et al. Dysferlin, a novel skeletal muscle gene, is mutated in Miyoshi myopathy and limb girdle muscular dystrophy. *Nature Genet* 1998;21:31-36.
34. Achanzar WE, Ward S. A nematode gene required for sperm vesicle fusion. *Cell Sci* 1997;110:1073-1081.
35. Britton S, Freeman T, Keers S, et al. The third human FER-1 like protein is highly homologous to dysferlin. *Genomics* 2000;68:313-321.
36. Mahjneh I, Passos-Bueno MR, Zatz M, et al. The phenotype of chromosome 2p-linked limb-girdle muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 1996;6:483-490.
37. Passos-Bueno MR, Vainzof M, Moreira ES, Zatz M. Seven autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies in the Brazilian population: from LGMD2A to LGMD2G. *Am J Med Genet* 1999;82:392-398.
38. Linssen WH, Notermans NC, Van der Graaf Y, et al. Miyoshi-type distal muscular dystrophy. Clinical spectrum in 24 Dutch patients. *Brain* 1997;120:1989-1996.
39. Weiler T, Bashir R, Anderson LVB, et al. Identical mutation in patients with limb girdle muscular dystrophy type 2B or Miyoshi myopathy suggests a role for modifier gene(s). *Human Mol Genet* 1999;8:871-877.
40. Illa I, Serrano-Munuera C, Gallardo E, et al. Distal anterior compartment myopathy: a dysferlin mutation causing a new muscular dystrophy phenotype. *Ann Neurol* 2001;49:130-134.
41. Fanin M, Angelini C. Muscle pathology in dysferlin deficiency. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2002;28:461-470.
42. McNally EM, Ly CT, Rosenmann H, et al. Splicing mutation in dysferlin produces limb-girdle muscular dystrophy with inflammation. *Am J Med Genet* 2000;91:305-312.
43. Vainzof M, Anderson LV, McNally EM, et al. Dysferlin protein analysis in limb-girdle muscular dystrophies. *J Mol Neurosci* 2001;17:71-80.
44. Dincer P, Akcoren Z, Demir E, et al. A cross section of autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies in 38 families. *J Med Genet* 2000;37:361-367.
45. Fanin M, Pegoraro E, Matsuda-Asada C, Brown RH Jr, Angelini C. Calpain-3 and dysferlin protein screening in patients with limb-girdle dystrophy and myopathy. *Neurology* 2001;56:660-665.
46. Tagawa K, Ogawa M, Kawabe K, et al. Protein and gene analyses of dysferlinopathy in a large group of Japanese muscular dystrophy patients. *J Neurol Sci* 2003;211:23-28.
47. Kim DS, Park KH, Nam SO, Lee CH, Park KJ. Significance of immunohistochemical study in patients with muscular dystrophy. *J Korean Neurol Assoc* 2004;22:613-622.
48. Hack, AA, Groh, ME, McNally, EM. Sarcoglycans in muscular dystrophy. *Microsc Res Tech* 2000;48:167-180.
49. Kloepfer HW, Talley C. Autosomal recessive inheritance of Duchenne-type muscular dystrophy. *Ann Hum Genet* 1958;22:138-143.
50. Somer H, Voutilainen A, Knuutila S, Kaitila I, Rapola J, Leinonen H. Duchenne-like muscular dystrophy in two sisters with normal karyotypes: evidence for autosomal recessive inheritance. *Clin Genet* 1985;28:151-156.
51. Ben Hamida M, Fardeau M, Attia N: Severe childhood muscular dystrophy affecting both sexes and frequent in Tunisia. *Muscle Nerve* 1983;6:469-480.
52. Salih MAM, Omer MIA, Bayoumi RA, Karrar O, Johnson M. Severe autosomal recessive muscular dystrophy in an extended Sudanese kindred. *Dev Med Child Neurol* 1983;25:43-52.
53. Matsumura K, Tome ' FMS, Collin H, et al. Deficiency of the 50K dystrophin-associated glycoprotein in severe childhood autosomal recessive muscular dystrophy. *Nature* 1992;359:320-322.
54. Fanin M, Duggan DJ, Mostacciuolo ML, et al. Genetic epidemiology of muscular dystrophies resulting from sarcoglycan gene mutations. *J Med Genet* 1997;34:973-977.
55. Duggan DJ, Gorospe JR, Fanin M, Hoffman EP, Angelini C. Mutations in the sarcoglycan genes in patients with myopathy. *N Engl J Med* 1997;336:618-624.
56. Ginjaar HB, van der Kooi AJ, Ceelie H, et al. Sarcoglycanopathies in Dutch patients with autosomal recessive limb girdle muscular dystrophy. *J Neurol* 2000;247:524-529.
57. Wicklund MP, Mendell J R. The limb girdle muscular dystrophies - our ever-expanding knowledge. *J Clin Neuromusc Dis* 2003;5:12-28.
58. Merlini L, Kaplan J-C, Navarro C, et al. Homogeneous phenotype of the gypsy limb-girdle MD with the γsarcoglycan C283Y mutation. *Neurology* 2000;54:1075-1079.
59. McNally EM, Passos-Bueno MR, Bonneman CG, et al. Mild and severe muscular dystrophy caused by a single γ sarcoglycan mutation. *Am J Hum Genet* 1996;59:1040-1047.
60. Mongini T, Doriguzzi C, Bosone I, et al. Alpha-sarcoglycan deficiency featuring exercise intolerance and myoglobinuria. *Neuropediatrics* 2002;33:109-111.

61. Cagliani R, Comi GP, Tancredi L, et al. Primary beta-sarcoglycanopathy manifesting as recurrent exercise-induced myoglobinuria. *Neuromuscul Disord* 2001;11:389-394.
62. Politano L, Nigro V, Passamano L, et al. Evaluation of cardiac and respiratory involvement in sarcoglycanopathies. *Neuromuscul Disord* 2001;11:178-185.
63. Tsubata S, Bowles KR, Vatta M, et al. Mutations in the human δsarcoglycan gene in familial and sporadic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2000;106:655-662.
64. Bonnemann CG, Modi R, Noguchi S, et al. Beta-sarcoglycan (A3b) mutations cause autosomal recessive muscular dystrophy with loss of the sarcoglycan complex. *Nat Genet* 1995;11:266-273.
65. Vainzof M, Pasos-Bueno MR, Canovas M, et al. The sarcoglycan complex in the six autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies. *Hum Mol Genet* 1996;5:1963-1969.
66. Vorgerd M, Glencik M, Mortier J, et al. Isolated loss of γ-sarcoglycan: diagnostic implications in autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2001;24:421-424.
67. Vainzof M, Moreira ES, Canovas M, et al. Partial αsarcoglycan deficiency with retention of the dystrophin-glycoprotein complex in a LGMD2D family. *Muscle Nerve* 2000;23:984-988.
68. Bonnemann CG, Wong J, Jones KJ, et al. Primary γsarcoglycanopathy (LGMD 2C): broadening of the mutational spectrum guided by the immunohistochemical profile. Neuromusc Disord 2002;12:273-280.
69. Noguchi S, Wakabayashi E, Imamura M, Yoshida, M, Ozawa E. Formation of sarcoglycan complex with differentiation in cultured myocyte. *Eur J Biochem* 2000;267:640-648.
70. Moreira ES, Wiltshire TJ, Faulkner G, et al. Limbgirdle muscular dystrophy type 2G is caused by mutations in the gene encoding the sarcomeric protein telethonin. *Nat Genet* 2000;24:163-166.
71. Moreira ES, Vainzof M, Marie SK, et al. The seventh form of autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy is mapped to 17q11-12. *Am J Hum Genet* 1997;61:151-159.
72. Shokeir MH, Kobrinsky NL. Autosomal recessive muscular dystrophy in Manitoba Hutterites. *Clin Genet* 1976;9:197-202.
73. Frosk P, Weiler T, Nylen E, et al. Limb-girdle muscular dystrophy type 2H associated with mutation in TRIM32, a putative E3-ubiquitin-ligase gene. *Am J Hum Genet* 2002;70:663-672.
74. Brockington M, Blake DJ, Prandini P, et al. Mutations in the fukutin-related protein gene (FKRP) cause a form of congenital muscular dystrophy with secondary laminin alpha2 deficiency and abnormal glycosylation of alpha-dystroglycan. *Am J Hum Genet* 2001;69:1198-1209.
75. Brockington M, Yuva Y, Prandini P, et al. Mutations in the fukutin-related protein gene (FKRP) identify limb girdle muscular dystrophy 2I as a milder allelic variant of congenital muscular dystrophy MDC1C. *Hum Mol Genet* 2001;10:2851-2859.
76. Bushby KM, Beckmann JS. The 105th ENMC sponsored workshop: pathogenesis in the non-sarcoglycan limb-girdle muscular dystrophies, Naarden, April 12-14, 2002. *Neuromuscul Disord* 2003;13:80-90.
77. Trinick J. Titin and nebulin: protein rulers in muscle? *Trends Biochem Sci* 1994;19:405-409.
78. Hackman P, Vihola A, Haravuori H, et al. Tibial muscular dystrophy is a titinopathy caused by mutations in TTN, the gene encoding the giant skeletal-muscle protein titin. *Am J Hum Genet* 2002;71:492-500.
79. Haravuori H, Makela-Bengs P, Udd B, et al. Assignment of the tibial muscular dystrophy locus to chromosome 2q31. *Am J Hum Genet* 1998;62:620-626.
80. Bornemann A, Anderson LV. Diagnostic protein expression in human muscle biopsies. *Brain Pathol* 2000;10:193-214.