

## Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids (HDLS) の MR 画像

吉田 邦広

信州大学医学部神経難病学講座

### はじめに

軸索腫大を伴う遺伝性びまん性白質脳症 (hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids, HDLS) は神経病理学的に軸索腫大 (スフェロイド) と色素性グリア (マクロファージ) の出現を特徴とする白質脳症である<sup>1)</sup>。最初の報告は 1984 年, Axelsson らによるスウェーデンの大家系に始まるが<sup>1)</sup>, この家系は最近になり, 追跡調査報告がなされた<sup>2)</sup>。2011 年末に本症の原因遺伝子としてコロニー刺激因子 1 受容体 (colony stimulating factor 1 receptor, CSF1R) 遺伝子 (CSF1R) が同定されたことにより<sup>3)</sup>, それ以前には困難であった生前診断が容易になった。本邦でもこの 2 年あまりの間に CSF1R 検査により 30 例近い確定診断例が集積されている。

本稿では CSF1R 変異が同定された HDLS 症例を中心に, HDLS の臨床, MR 画像所見を要約する。

### HDLS の臨床症候・所見

HDLS の発症年齢は 8~78 歳とかなりのば

らつきがあるが<sup>4),5)</sup>, 多くは若年成人期 (20~50 歳台) である。著者らが文献的に検索した限りでは, CSF1R 検査により確定診断された HDLS 患者 55 名 (当院の 5 例を含む) の平均発症年齢は 45.2 歳であった。

初発症状として, 記憶力低下, 行動異常 (遂行機能障害), あるいは抑うつ, 無関心, 無頓着, 自発性低下, 感情鈍麻などの精神症状で気づかれる症例が多い。遂行機能障害とは日常的にやり慣れた仕事や家事がうまくできないということである。具体的には, 料理や仕事の手順, 段取りが分からない, 自動車の運転がうまくできない, パソコンや携帯電話などがうまく使えない, 種々の事務手続きができない, などが遂行機能障害を示唆する。認知症や精神症状に比べて頻度的には少ないものの, 言語障害, 嚥下障害, 歩行障害などの運動症状を初発症状とする症例も見られる。ただし, 運動症状で初発しても時を経ずに認知症, 精神症状が前景に出る。

神経学的診察では, 認知機能低下, 精神症状, 人格変化は必発である。強制把握, 原始反射陽性などの前頭葉徴候, 失行などの高次機能障害, 発語・動作緩慢などのパーキンソニズ

---

この総説は, 第 41 回日本磁気共鳴医学会大会シンポジウム 2 「新しい画像技術と病態解析の Breakthrough」での講演を中心にまとめたものである。

---

キーワード leukoencephalopathy, spheroid, colony stimulating factor 1 receptor, diffusion-weighted image, apparent diffusion coefficient

ム、錐体路徴候、小脳失調が高率に見られる<sup>4),5)</sup>。進行期には痙攣発作が好発する。

現時点では有効な治療法はない。発症後は比較的急速な経過を取り、通常、発症から数年で無言無動となり、日常生活も全介助になる。全経過はおよそ5~10年程度とされる<sup>4),5)</sup>。文献的に確認できた27名の平均死亡年齢は54.5歳、平均罹病期間6.4年であった。

### HDLS の MRI

HDLS の診断および重症度の評価に MRI 撮像は必須である。Sundal らは脳の各部位の白質病変と萎縮の程度をもとに重症度を評価する MRI scoring system を提唱している<sup>6)</sup>。これによれば、白質病変（信号変化の程度）の総スコア42点、萎縮の総スコア13点、さらに視床と大脳基底核の信号変化の有無（各1点）を加えて、計算上、最重症では総 MRI スコアは57点となる<sup>6)</sup>。白質病変スコアは病気の進行とともに減少するため（白質の組織破壊による菲薄化のため）、短期間に急速に病状が進行する場合に総 MRI スコアが高くなる。逆に、総 MRI スコアが15を超えていれば、病気の進行が速いことを示唆するとされる<sup>6)</sup>。

本症と鑑別すべき疾患は数多くあるが（Table）、注意深い MR 画像の読影によりかなり診断を絞り込むことが可能である。本項ではこれらの鑑別疾患を念頭に HDLS の MR 画像の特徴について述べる。

a) HDLS の大脳白質病変は前頭葉、頭頂葉優位に分布する。

HDLS の大脳白質病変は後頭葉、側頭葉に比べて、明らかに前頭葉、頭頂葉優位である<sup>4)~12)</sup>。病初期には脳室周囲の深部白質を中心に散在性（patchy）、多巣性（multifocal）の高信号病変（T<sub>2</sub>強調像や FLAIR 像）を呈するが、経過とともに融合、拡大し（confluent）、両側びまん

Table. Neuropsychiatric diseases mimicking HDLS

vascular dementia (Binswanger-type subcortical vascular dementia)*
hereditary cerebral small vessel disease (CADASIL, CARASIL)*
multiple sclerosis (primary progressive multiple sclerosis*)
frontotemporal dementia
Alzheimer disease
corticobasal degeneration
multiple system atrophy
depression
Alexander disease
Nasu-Hakola disease
malignant lymphoma
progressive multifocal leukoencephalopathy
metachromatic leukodystrophy
adrenoleukodystrophy
Krabbe disease (adult type)
Fabry disease

\* diseases mimicking HDLS both clinically and neuroradiologically.

CADASIL : cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy  
CARASIL : cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy

性（diffuse）の病変となる<sup>4)~7)</sup>（Fig. 1）。進行すると大脳白質の菲薄化、脳室拡大が顕著となるため、大脳白質の高信号変化はむしろ目立たなくなる（Fig. 1）。Schiffmann らは白質異常症の MRI algorithm の中で多巣性病変を呈する疾患として、本症とともに進行性多巣性白質脳症、多発性硬化症、急性散在性脳脊髄炎、CADASIL、Fabry 病などを挙げている<sup>13)</sup>。また、びまん性、かつ前頭葉優位の分布を呈する疾患として、本症とともに Alexander 病、異染性白質ジストロフィー、X 連鎖性副腎白質ジストロフィー（frontal variant）が挙げられている<sup>13)</sup>。なお HDLS では U-fiber がよく保

2014年2月12日受理

別刷請求先 〒390-8621 長野県松本市旭 3-1-1 信州大学医学部神経難病学講座 吉田邦広

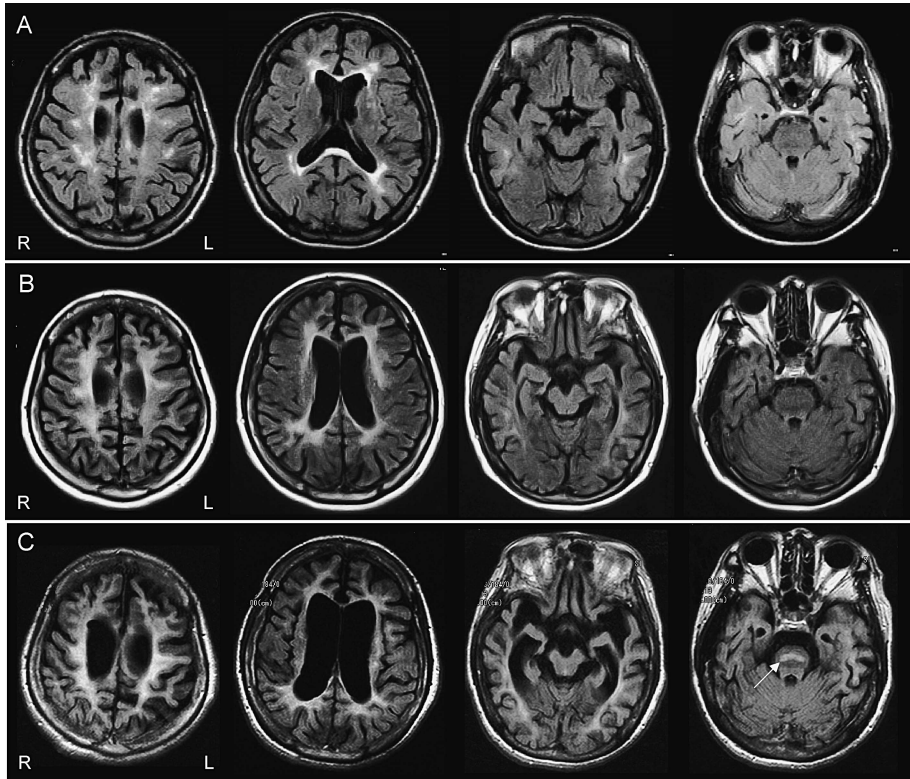


Fig. 1. Serial MR images in a HDLS patient carrying a heterozygous p.R782H mutation in *CSF1R*<sup>7)</sup>

Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images at three different stages (A : approximately 1 year and 6 months; B : 3 years and 6 months; C : 7 years and 8 months after disease onset) are shown. The white matter lesions (WMLs) were patchy and multifocal at the early stage of disease (A), then gradually spread and fused with disease progression, finally becoming confluent and diffuse (B and C). At the advanced stage, the white matter became severely atrophic, and enlargement of the lateral ventricles was conspicuous (C). Furthermore, high intensity lesion appeared in the pons (C) (arrow), reflecting degeneration of corticospinal tract.

たれることはMR画像的にも神経病理学的にも示されている<sup>2),4),6),9),14)~17)</sup>.

前頭葉、頭頂葉優位の分布は本症のSPECTを見ても明らかである (Fig. 2). SPECTでは前部帯状回~内側前頭前野、背外側前頭前野の血流低下が見られることが多いが、しばしばAlzheimer病と類似して頭頂側頭連合野や楔前部にも血流低下が見られる。

b) HDLSでは病初期から脳梁病変が見られる。

脳梁は病初期から萎縮し、脳梁膝や膨大部ではT<sub>2</sub>強調像やFLAIR像での高信号変化がとらえやすい<sup>4)~12),14)~17)</sup> (Fig. 3). Kinoshitaらはcorpus callosum index (CCI)を計測してHDLSの脳梁萎縮を評価しているが、HDLS群 (6例8画像, 撮像時平均年齢48.1歳)では血管性認知症群 (20例20画像, 撮像時平均年齢68.5歳)に比べてCCIが有意に低値であることを示している<sup>18)</sup>. 神経病理学的にも脳梁は高度に萎縮しているが<sup>14)~17)</sup>, 発症後、こ

HDLS の MRI 所見

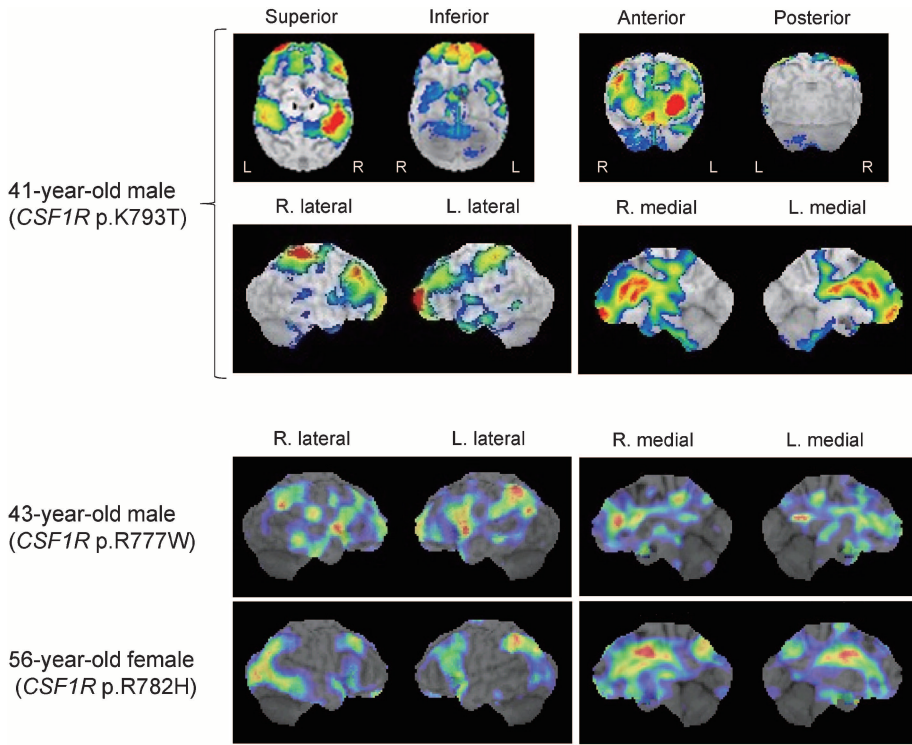


Fig. 2. 3D-SSP analysis (GLB)

3D-SSP images in three HDLS patients are shown. In medial view, the anterior part of the cingulate gyrus and medial prefrontal cortex were commonly involved in three patients. In lateral view, dorsal prefrontal cortex and several areas of the parietal lobe (superior and inferior parietal lobules, supramarginal and angular gyri, etc.) were often affected. These findings clearly support that frontal and parietal lobes are predominantly damaged in HDLS.

く早期に死亡した場合には脳梁の萎縮が見られないこともある<sup>2)</sup>。

c) HDLS の白質病変内では一部に拡散能の低下が見られる。

本症では拡散強調像にて白質病変内に点状～斑状の高信号域が見られることがある<sup>9)~11),17),19)~21)</sup> (Fig. 4)。しかもこの高信号病変はしばしば数か月以上の長期にわたって持続する<sup>17),20)</sup>。同部の apparent diffusion coefficient (ADC) 値は低下しており、 $T_2$  shine-through ではない真の拡散制限であることが示されている<sup>10),17),19)~21)</sup>。特に比較的若年期に運動症状で初発し、臨床的に一次進行型多発性硬化症が疑われ

る症例では拡散強調像で両側頭頂葉優位に広範な高信号域が見られることがある (Fig. 4)<sup>9)~11)</sup>。

Sundal らはオリジナルのスウェーデン家系の 1 名の患者において、拡散強調像/拡散テンソル像の発症後 12 か月～22 か月の経時変化を報告している<sup>22)</sup>。この報告は本症の病態を考える上でも大変興味深い。この報告によれば、mean diffusivity (平均的な拡散能) は経過観察中に新たに拡散強調像で高信号病変が生じてきた部位 (活動性病変部) では低下するが、慢性期病変部では経時的に上昇した。さらに活動性病変部では axial diffusivity (軸索に沿った拡散能) は急激に低下するものの radial diffu-

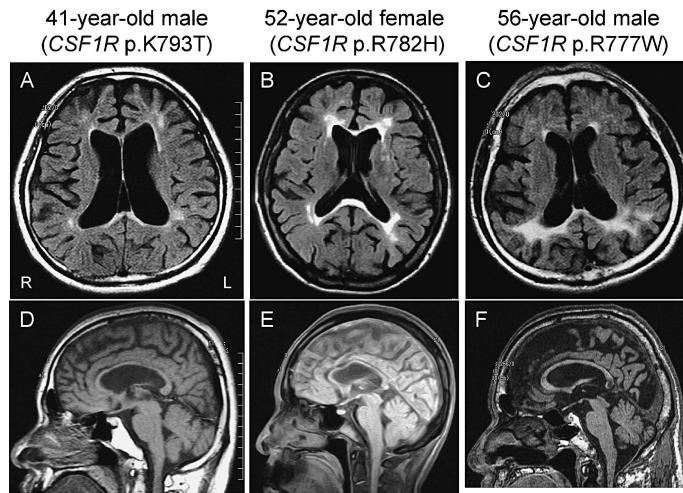


Fig. 3. MR images in HDLS patients  
Hyperintensity in the genu and splenium of the corpus callosum (A–C, FLAIR images) and diffuse callosal atrophy (D–F, T<sub>1</sub>-weighted images) were noted. All the images were obtained at the time with disease duration of 1–3 years.

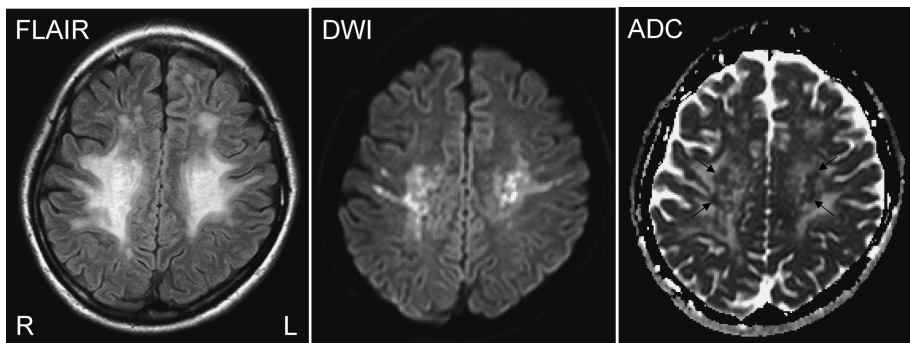


Fig. 4. MR images in a HDLS patient (22-year-old female) carrying a heterozygous c.2442 + 1 G>A mutation in *CSF1R*<sup>10)</sup>  
Several areas of WMLs showed hyperintensity on diffusion-weighted image (DWI) with corresponding hypointensity on apparent diffusion coefficient (ADC) map (arrows), indicating true restricted diffusion.

sivity (軸索に対して垂直方向の拡散能)は不変であった。小柳らも一見正常に見える軸索では髄鞘の菲薄化は見られないこと、変性産物を含む軸索の多くが髄鞘を被っていること、軸索密度が保たれている部位でもスフェロイドが見

られたことを指摘している<sup>7),16)</sup>。これらの観察はいずれもHDLSの活動期病変においては、スフェロイド形成とそれに伴う軸索流の障害がかなり早期、おそらく髄鞘の障害に先んじて起こることを示唆している。ただし、Sundalら

が報告したオリジナルのスウェーデン家系では *CSF1R* 変異は同定されていない。

さらに Sundal らは、HDLS で最も早期に病変が出現する部位として側脳室前角近傍の深部白質から脳梁膝を上げている<sup>22)</sup>。この部では両側前頭葉皮質下に向かって拡大していく病変部を縁取るような high signal rim (拡散強調像)が見られる。この high signal rim は初期には厚みがあり、同部の拡散能は低下しているが、病変が拡大するにつれ、rim は薄くなり、rim の後方(脳室側)とともに拡散能も上昇してくることが示されている<sup>22)</sup>。筆者らも臨床的に認知症、性格変化、パーキンソニズムを呈し、類似の high signal rim を呈する 60 歳代の

患者を経験している (Fig. 5)。Sundal らの記載した所見との類似性から HDLS を疑ったが、この症例でも *CSF1R* 変異は確認できなかった。このような側脳室前角から前頭葉皮質下白質に向けて拡大する high signal rim が HDLS の病因、病態にどのような意義をもつのかは今後の課題であろう。

d) HDLS では微小血管病変は見られない。

遺伝性脳小血管病(CADASIL や CARASIL)、血管性認知症(主として Binswanger 型の虚血性白質病変を伴う皮質下性血管性認知症)に見られるようなラクナ梗塞の多発や microbleeds ( $T_2^*$ 強調像)は HDLS では通常見られない。また、HDLS では遺伝性脳小血管病に特徴的

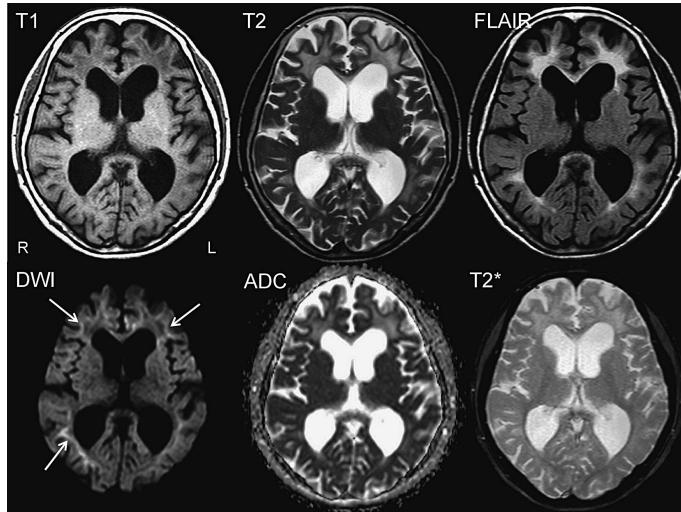


Fig. 5. MR images in a patient (65-year-old female) who was suspected of having HDLS, but was not confirmed to carry any mutation in the hot-spot regions (exons 12–22) in *CSF1R*

The periventricular WMLs adjacent to the anterior horns of the lateral ventricles showed high intensity on  $T_2$ -weighted ( $T_2$ ) and FLAIR images and low intensity on DWI. These areas revealed high intensity on ADC map, indicating increased diffusivity. It may reflect severe axonal destruction and demyelination, which is supported by neuropathological findings on periventricular or deep white matter lesions<sup>14)–16)</sup>. Note that a thin, peripheral rim showed high signal on DWI (arrows), which was quite similar to the findings described in a patient with HDLS from the original Swedish family<sup>22)</sup>.

とされる側頭極，外包病変は見られない．MR angiography あるいは通常の脳血管撮影でも特に異常は見られない<sup>21),23)</sup>．

e) HDLS では病変の増強効果は見られない．

HDLS は病初期に多発性硬化症と誤診される例があるが，多発性硬化症の急性期活動性病変ではしばしば結節状，時にリング状の増強効果を示す．対照的に HDLS ではガドリニウムによる増強効果は見られない<sup>4)~6),9)~11),15),17),19)~21)</sup>．Keegan らは大脳型の多発性硬化症を疑われ，脳生検でスフェロイドを伴う白質脳症と診断された5名を報告しているが，いずれもガドリニウムによる増強効果は認めなかったとしている<sup>23)</sup>．

f) HDLS ではテント下病変が見られることは少ない．

一般に HDLS では画像的に小脳，脳幹，脊髄病変が見られる頻度は低い．この点も多発性硬化症の白質病変がこれらの部位に好発するのとは対照的である．ただし，脳幹では画像的にもしばしば皮質脊髄路に一致した高信号病変 ( $T_2$ 強調および FLAIR 像) が報告されている<sup>9),11),19)</sup>．病理学的にも脳幹から脊髄にわたって，皮質脊髄路には軸索や髄鞘の脱落やスフェロイドが確認されている<sup>14)~17)</sup>．また，Saitoh らは一次進行型多発性硬化症に類似した病状を示した HDLS 例 (22歳女性)において，脊髄 MRI ( $T_2$ 強調像) で微小な高信号病変をとらえている<sup>10)</sup>．さらに Moro-de-Casillas らは多系統萎縮症に類似した臨床像を呈し，MR 画像上，大脳白質および小脳に広範な病変が見られた HDLS 症例を報告している<sup>24)</sup>．この症例では剖検で大脳，小脳白質に軸索変性とスフェロイドの出現が確認されたが，CSF1R 変異については不明である．

g) HDLS では前頭葉白質に微細な石灰化が見られる．

Inui らは  $T_1$  強調像で前頭葉～頭頂葉の深部白質内に淡い高信号を呈する病変を指摘し，皮質下石灰化を示す所見と推察している<sup>11)</sup>．

Konno らも thin-slice CT にて，HDLS 患者の側脳室前角周囲の前頭葉深部白質に微細な石灰化が見られることを報告している<sup>12)</sup>．前頭葉深部白質の石灰化は通常，健常者や他の神経疾患では見られないことから，疾患特異性の高い所見と考えられる<sup>12)</sup>．前頭葉深部白質は HDLS で最も早期から強く障害される部位であること，同じ microgliopathy と考えられる Nasu-Hakola 病ではしばしば大脳基底核の石灰化が見られること，CSF1R シグナルは骨代謝とも密接に関連すること，などを考え合わせると，大脳白質の石灰化は HDLS の病態と深く関連したものと思われる．

## おわりに

以上，HDLS の MR 画像所見を概説した．その中で，最も興味深いのは拡散強調像での高信号病変であろう．おそらく白質の病理変性過程と密接に関連した現象と思われるが，詳細な意義は不明である．経時的に MR 画像を見ても，このような病変がとらえられない患者もある一方，両側性に広範，かつ持続的に高信号病変を認める患者もある．前記したように，後者には，比較的若年発症，病変が頭頂葉優位，運動症状で初発し，多発性硬化症と誤診されやすい，などの共通した特徴があるようにも思えるが，本所見の臨床的，あるいは病因・病態的意義については今後さらなる症例の蓄積と検証が必要である．

MRI 検査が日常診療において一般化したことにより，白質異常症が見つかる頻度は格段に増えている．その中から HDLS を見極めるには詳細な臨床経過や神経所見の把握とともに MR 画像の注意深い読影が不可欠である．現状では確定診断には CSF1R 検査か，神経病理学的な検索が必要である．しかしながら，神経病理学的にスフェロイドが確認された白質脳症であっても，CSF1R 異常が見つからない症例があることは留意すべきである<sup>17)</sup>．ちなみに当

科ではこれまでに全国から 46 例の白質異常症の *CSF1R* 検査依頼を受けたが、いわゆる *CSF1R* 変異のホットスポットとされるエクソン 12-22 に変異が同定できたのは 10 例であった。このことは臨床所見や MR 画像所見から HDLS を見極めることが困難であることを物語っている。同時に、HDLS の原因遺伝子が *CSF1R* 以外に複数存在する可能性、あるいはスフェロイドを伴う白質脳症が多因子疾患である可能性も示唆される。

## 文 献

- 1) Axelsson R, Røyttä M, Sourander P, Akesson HO, Andersen O : Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1984 ; 314 : 1-65
- 2) Sundal C, Ekholm S, Nordborg C, Jönsson L, Börjesson-Hanson A, Lindén T, Zetterberg H, Viitanen M, Andersen O : Update of the original HDLS kindred : divergent clinical courses. *Acta Neurol Scand* 2012 ; 126 : 67-75
- 3) Rademakers R, Baker M, Nicholson AM, et al. : Mutations in the colony stimulating factor 1 receptor (*CSF1R*) gene cause hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *Nat Genet* 2012 ; 44 : 200-205
- 4) Wider C, Van Gerpen JA, DeArmond S, Shuster EA, Dickson DW, Wszolek ZK : Leukoencephalopathy with spheroids (HDLS) and pigmentary leukodystrophy (POLD). A single entity? *Neurology* 2009 ; 72 : 1953-1959
- 5) Nicholson AM, Baker MC, Finch NA, et al. : *CSF1R* mutations link POLD and HDLS as a single disease entity. *Neurology* 2013 ; 80 : 1033-1040
- 6) Sundal C, Van Gerpen JA, Nicholson AM, et al. : MRI characteristics and scoring in HDLS due to *CSF1R* gene mutations. *Neurology* 2012 ; 79 : 566-574
- 7) Kinoshita M, Yoshida K, Oyanagi K, Hashimoto T, Ikeda S : Hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids caused by R782H mutation in *CSF1R* : case report. *J Neurol Sci* 2012 ; 318 : 115-118
- 8) Kondo Y, Kinoshita M, Fukushima K, Yoshida K, Ikeda S : Early Involvement of the corpus callosum in a patient with hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids carrying the *de novo* K793T mutation of *CSF1R*. *Intern Med* 2013 ; 52 : 503-506
- 9) Kleinfeld K, Mobley B, Hedera P, Wegner A, Sriram S, Pawate S : Adult-onset leukoencephalopathy with neuroaxonal spheroids and pigmented glia : report of five cases and a new mutation. *J Neurol* 2013 ; 260 : 558-571
- 10) Saitoh BY, Yoshida K, Hayashi S, et al. : Sporadic hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids showing numerous lesions with restricted diffusivity caused by a novel splice site mutation in the *CSF1R* gene. *Clin Exp Neuroimmunol* 2013 ; 4 : 76-81
- 11) Inui T, Kawarai T, Fujita K, et al. : A new *CSF1R* mutation presenting with an extensive white matter lesion mimicking primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2013 ; 334 : 192-195
- 12) Konno T, Tada M, Tada M, et al. : Haploinsufficiency of *CSF-1R* and clinicopathologic characterization in patients with HDLS. *Neurology* 2014 ; 82 : 139-148
- 13) Schiffmann R, van der Knaap MS : An MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. *Neurology* 2009 ; 72 : 750-759
- 14) Marotti JD, Tobias S, Fratkin JD, Powers JM, Rhodes CH : Adult onset leukodystrophy with neuroaxonal spheroids and pigmented glia : report of a family, historical perspective, and review of the literature. *Acta Neuropathol* 2004 ; 107 : 481-488
- 15) Freeman SH, Hyman BT, Sims KB, Hedley-Whyte ET, Vossough A, Frosch MP, Schmähmann JD : Adult onset leukodystrophy with neuroaxonal spheroids : clinical, neuroimaging and neuropathologic observations. *Brain Pathol* 2009 ; 19 : 39-47
- 16) 小柳清光, 木下通亨 : 白質ジストロフィー, 白質脳症とスフェロイド : HDLS と Nasu-Hakola 病における観察と考察. *神経内科* 2013 ; 78 : 378-387



- 17) Kimura T, Ishizawa K, Mitsufuji T, Abe T, Nakazato Y, Yoshida K, Sasaki A, Araki N : A clinicopathological and genetic study of sporadic diffuse leukoencephalopathy with spheroids : a report of two cases. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2013 ; 39 : 837–843
- 18) Kinoshita M, Kondo Y, Yoshida K, et al. : Corpus callosum atrophy in patients with hereditary diffuse leukoencephalopathy with neuroaxonal spheroids : an MRI-based study. *Intern Med* 2014 ; 53 : 21–27
- 19) Boissé L, Islam O, Woulfe J, Ludwin SK, Brunet DG : Hereditary diffuse leukoencephalopathy with neuroaxonal spheroids : novel imaging findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010 ; 81 : 313–314
- 20) Mateen FJ, Keegan BM, Krecke K, Parisi JE, Trenerry MR, Pittock SJ : Sporadic leucodystrophy with neuroaxonal spheroids : persistence of DWI changes and neurocognitive profiles : a case study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010 ; 81 : 619–622
- 21) Maillart E, Rousseau A, Galanaud D, et al. : Rapid onset frontal leukodystrophy with decreased diffusion coefficient and neuroaxonal spheroids. *J Neurol* 2009 ; 256 : 1649–1654
- 22) Sundal C, Jönsson L, Ljungberg M, et al. : Different stages of white matter changes in the original HDLS family revealed by advanced MRI techniques. *J Neuroimaging* 2013 ; Jun 10. doi : 10.1111/jon.12037. [Epub ahead of print]
- 23) Keegan BM, Giannini C, Parisi JE, Lucchinetti CF, Boeve BF, Josephs KA : Sporadic adult-onset leukoencephalopathy with neuroaxonal spheroids mimicking cerebral MS. *Neurology* 2008 ; 70 : 1128–1133
- 24) Moro-de-Casillas ML, Cohen ML, Riley DE : Leucoencephalopathy with neuroaxonal spheroids (LENAS) presenting as the cerebellar subtype of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004 ; 75 : 1070–1072

## MR Images of Hereditary Diffuse Leukoencephalopathy with Spheroids (HDLS)

Kunihiro YOSHIDA

*Department of Brain Disease Research, Shinshu University School of Medicine  
3-1-1 Asahi, Matsumoto 390-8621*

Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids (HDLS) is a major cause of presenile dementia in Japan. Before the 2011 discovery of the disease-causing gene, colony stimulating factor 1 receptor gene (*CSF1R*), definitive diagnosis was based on neuropathological examinations. Now, *CSF1R* genetic testing allows premortem diagnosis without brain biopsy. Reports of patients with genetically-confirmed HDLS have been increasing in number.

HDLS typically manifests with neuropsychiatric symptoms that progressively develop into dementia. Most patients show marked personality change and aberrant behavior, which may be due to frontal lobe dysfunction. Besides neuropsychiatric symptoms, patients usually develop motor symptoms, such as pyramidal tract signs, parkinsonism, ataxia, and epilepsy. The average life expectancy ranges from 5 to 10 years. With the wide variety of clinical features, HDLS mimics several neuropsychiatric diseases-vascular dementia (including cerebral autosomal dominant [CADASIL] and recessive [CARASIL] arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, multiple sclerosis, frontotemporal dementia, and Alzheimer's disease. Magnetic resonance (MR) images are quite important to evaluate disease severity as well as differentiate HDLS from other neuropsychiatric diseases.

In HDLS, white matter lesions (WMLs) are predominantly localized to the frontal and parietal lobes. At the early stage, WMLs are patchy and multifocal mainly in periventricular or deep white matter areas, and they gradually fuse and spread to subcortical areas and become confluent and diffuse at the advanced stage. The corpus callosum is preferentially involved from the early stage, but subcortical U fibers are usually spared. Interestingly, WMLs in HDLS sometimes show hyperintensity on diffusion-weighted images with corresponding hypointensity on apparent diffusion coefficient map, indicating true restricted diffusivity. The lesions with restricted diffusivity often persist more than months, but the precise pathological significance of these findings remains unclear.

In this paper, I summarize the characteristics of MR imaging findings of HDLS, which will enhance the identification of HDLS among many different white matter disorders.