DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20220113

·病例报道·

一例H3 G34突变的儿童弥漫性半球胶质瘤病例报道及文献复习

田宇飞，张刘超，涂一鸣，潘敏鸿，刘宁，季晶*

（南京医科大学第一附属医院，江苏 南京 210029）

【摘要】H3 G34突变的儿童弥漫性半球胶质瘤（Diffuse Hemispheric Glioma, DHG）是一种以组蛋白*H3 G34*基因突变为主要特征的高级别胶质瘤，临床罕见，预后不佳，且由于缺乏典型影像学表现，早期极易误诊。该亚型以手术治疗为主，尚无统一的放化疗方案。本文报道一例癫痫起病的左侧颞叶胶质瘤患儿，经手术全切肿瘤，术后病理证实为H3 G34突变的弥漫性半球胶质瘤。患儿术后恢复良好，随访6个月未见复发。

【关键词】组蛋白*H3 G34*突变；弥漫性半球胶质瘤；病理；治疗

中图分类号：R739.41　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096-8965（2022）01-0081-14

Pediatric diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant (report of a rare case and literature review)

Tian Yufei, Zhang Liuchao, Tu Yiming, Pan Minhong, Liu Ning, Ji Jing*

(The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu, China)

【**Abstract**】The pediatric diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant, is a type of high grade glioma characterized by histone *H3 G34* gene mutation. Cases of this subtype are very rare and have poor prognosis. The imaging examination has no characteristic features which means it's very easy to misdiagnose in the early stage. Surgery is recommended for the treatment while there remains no standard chemoradiotherapy regimen. Here we present a boy with a lesion in the left temporal lobe who suffered from seizures. The tumor was completely removed after surgery and the following pathology confirmed that it was diffuse hemispheric glioma, H3 G34 mutant. The boy recovered well after the operation, and no recurrence was found after 6 months of follow-up.

【**Keywords**】Histone *H3 G34* mutations; Diffuse hemispheric glioma; Pathology; Treatment

胶质瘤是一种起源于神经胶质干细胞或祖细胞的中枢神经系统（Central Nervous System, CNS）肿瘤，是儿童及青少年致死的重要病因之一[1, 2]。在既往的CNS肿瘤WHO分类中，儿童高级别胶质瘤（pediatric High-Grade Glioma, pHGG）主要包括间变性星形细胞瘤（Anaplastic Astrocytoma, AA）Ⅲ级和胶质母细胞瘤（Glioblastoma, GBM）Ⅳ级[3]。但是，随着研究的不断进展，2021年更新的CNS肿瘤WHO分类标准取消了儿童GBM这一概念，以分子病理为基础将pHGG划分为四大类[4]。其中H3 G34突变型DHG这一亚型首次得到明确，其标志性特征为组蛋白*H3 F3A*基因1号外显子的p.G34发生突变。该亚型相对更为罕见，发病机制复杂，影像学表现不典型，临床极易误诊，且预后不佳[5]。南京医科大学第一附属医院神经外科于2021年2月收治了一例H3 G34突变的DHG患儿，现将该患儿的诊

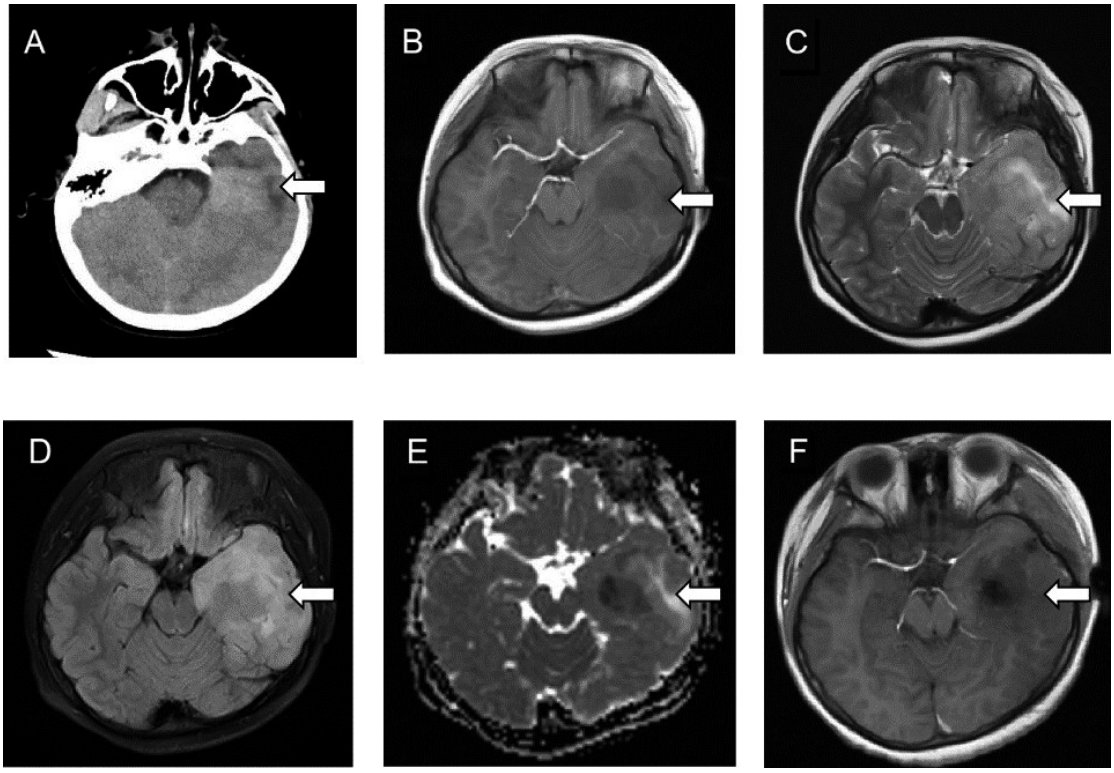
收稿日期：2022-01-16；**修回日期**：2022-01-28

通讯作者：季　晶（1979-），男，江苏泰兴人，博士生导师，主要从事颅脑外伤、颅脑肿瘤等方向的研究。E-mail: jijing@njmu.edu.cn

疗经过总结如下，并对相关文献进行复习。

1 病例资料

患儿男，9岁，因“阵发性抽搐3月”于2021年2月入院。患儿3个月内无明显诱因下多次出现发作性意识模糊，头部向右歪斜，双眼向右凝视，伴瞬目，持续数分钟至数十分钟不等。当地医院头颅MR见左侧颞叶片状长T1长T2信号、FLAIR高信号、DWI高信号，边界不清。病灶区MRS见Lac峰增高，NAA峰部分区域明显降低，出现双LL峰，其他医院考虑脑炎可能性大。患儿既往无类似发作史，家族中无肿瘤相关疾病史。入院后体格检查未见明显阳性体征。头颅CT见左侧颞叶、海马旁回处团片状稍高密度影，边界欠清，其旁见片状低密度水肿带，左侧大脑脚局部稍受压，左侧脑室下角稍上移（见图1A）。头颅MR见左侧颞叶、海马旁回片状长T1长T2信号影，边界欠清，DWI示弥散受限，占位效应明显，局部絮状强化，灌注局部稍升高，周围见水肿带，邻近脑组织肿胀（见图1B~E）。脑脊液检查未见异常。排除手术禁忌后择期手术，术中见肿瘤质地较软，鱼肉状，快速病理提示胶质瘤。患儿手术顺利，成功完成肿瘤镜下全切，术后MR见图1F。



（A）术前CT平扫见左侧颞叶、海马旁回处团片状稍高密度影，边界欠清，周围见片状低密度水肿带；（B）术前MR T1增强见病灶局部絮状强化；（C）术前MR见T2高信号影，周围见水肿带；（D）术前MR见FLAIR高信号影；（E）术前MR ADC提示弥散受限；（F）术后MR。

图1 患儿术前头颅CT、MR及术后MR影像图片

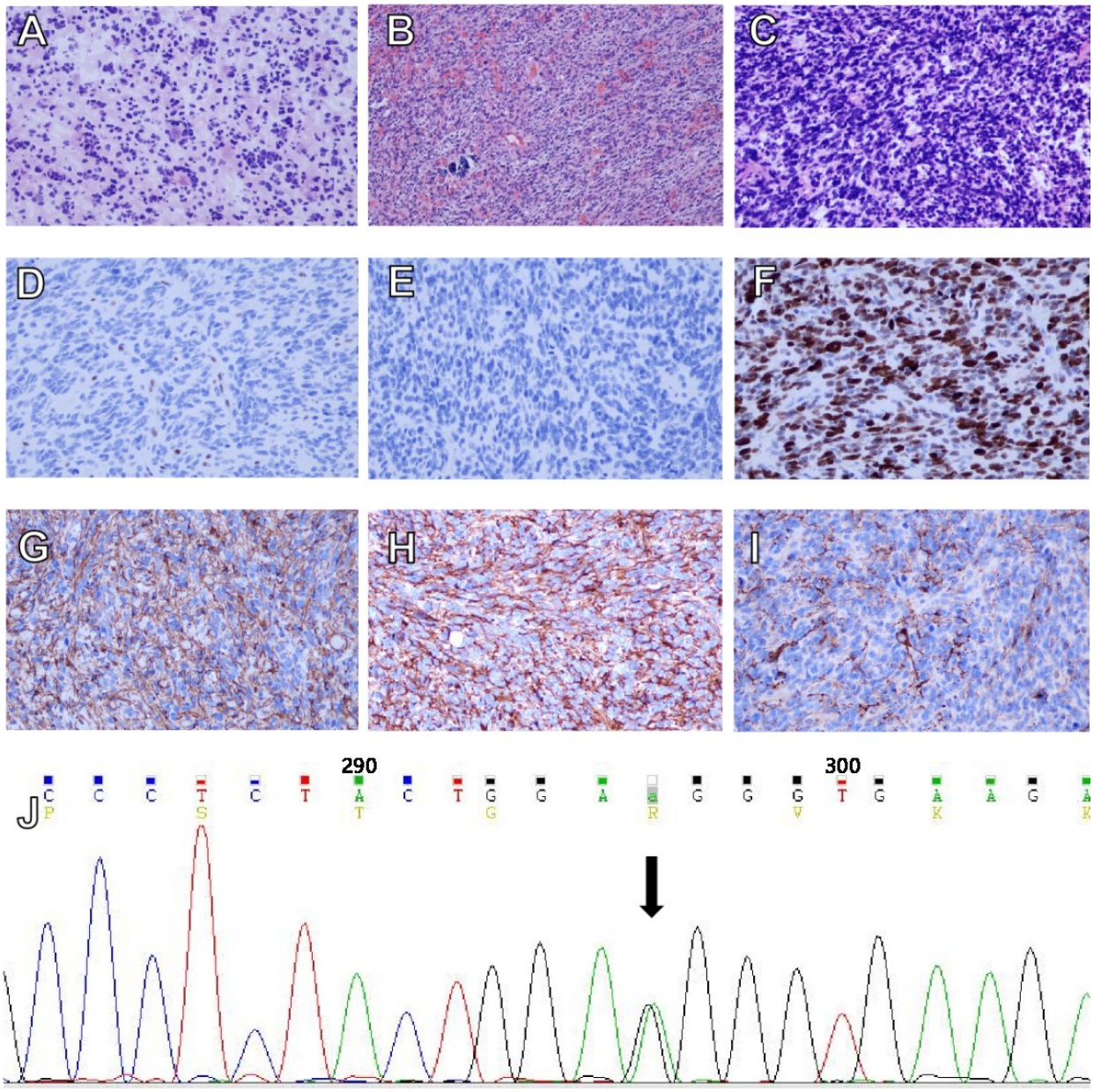
术中细胞印片示，纤维性背景下，瘤细胞显著异型性，可见核分裂像（见图2A）。冰冻切片示瘤细胞弥漫浸润性生长，可见砂砾体，提示高级别胶质瘤。常规送检组织大小2 cm×1 cm×0.8 cm，切面灰红灰白，质地嫩，局灶胶冻样，未见出血坏死及囊性变。显微镜下见肿瘤弥漫实性排列，主要呈GBM样或原始神经外胚层肿瘤（Primitive Neuroectodermal Tumor，PNET）样两种形态，部分区可见瘤细胞相对稀疏，类似于Ⅱ级或Ⅲ级的胶质瘤。瘤细胞具有显著的异质性，可见胞质透亮类似于少突胶质细胞瘤样细胞、嗜酸性类似于纤维型星形细胞及原始未分化幼稚的细胞，胞浆少到中等，核圆形、卵圆形、短梭形、不规则形，染色质细腻或粗块状，可见凋亡的细胞，核分裂像>10个/10HPF。偶尔可见细小的核仁，间质微血管增生，但未见肾小球样、丛状、屏障样血管及栅栏状坏死，可见砂砾体样钙化，局灶间质伴粘液变性，微囊形成。免疫组化示：瘤细胞Nestin及GFAP阳性表达，ATRX抗体阴性，提示ATRX突变，P53弥漫强阳性表达，提示P53突变。Olig2阴性，H3 K27M阴性，H3 K27Me3未见丢

失，CD99部分阳性表达，Syn散在细胞阳性（见图2D~I）。Ki-67增殖指数约为40%。分子检测示：*H3F3A*第1号外显子存在*p·G34R*突变（见图2J）；*IDH1*和*IDH2*野生型，*TERT*基因、*HRAS*基因、*BRAF*基因均为野生型。FISH分析显示在1p/19q染色体未见缺失，*EGFR*基因未见明显扩增。*MGMT*检测区段的平均甲基化水平为51%。

患儿术后恢复好，无肢体感觉运动障碍，术后1个月该院行立体定向放疗，剂量PTV-b 4000 cGy/8f，同步口服替莫唑胺100 mg qn。患儿术后6个月随访，一般情况良好，未发现复发。

2 文献复习及讨论

以“H3 G34”为关键词分别检索万方数据库、中国知网、Pubmed数据库，截至2021年12月，筛选出具有相对完整的H3 G34突变型胶质瘤临床资料的国内外文献15篇，结合本病例共66例，现总结见表1、表2。



（A）术中冰冻切片示，肿瘤浸润神经元周围（HE染色，×200）；（B）肿瘤细胞弥漫实性排列，瘤细胞短梭形、胞浆透亮，间质微血管增生，可见砂砾体（HE染色，×100）；（C）肿瘤弥漫实性排列，可见原始未分化幼稚的细胞，胞浆稀少，淡嗜酸性，核深染（HE染色，×200）；（D）瘤细胞ATRX缺失表达，提示ATRX突变，可见血管内皮细胞阳性为内对照；（E）瘤细胞Oligo2阴性表达；（F）瘤细胞P53弥漫强阳性表达，提示P53突变；（G）瘤细胞GFAP阳性表达；（H）瘤细胞Nestin阳性表达；（I）瘤细胞Syn零星细胞阳性表达（D-I，EnVision染色，×200）；（J）DNA双向测序分析显示*H3 F3A*第1号外显子存在*p.G34R*突变。

图2 患儿肿瘤组织病理检查结果

表1　66例H3 G34突变型胶质瘤患者的临床特征及影像学特点

文献来源	例数	性别	年龄（岁）	部位	临床表现			MR特征					治疗		
					颅高压症状	癫痫	肢体感觉运动障碍	T2/FLAIR高信号	强化	弥散受限	坏死/囊变	瘤周水肿	手术	放疗	化疗
Mohiuddin, et al. 2021[7]	1	女	17	多发转移	√	√	√	–	√	–	–	–	活检	√	TMZ
Wood, et al. 2020[8]	1	女	16	左额叶	√	–	√	√	×	–	–	–	√	√	TMZ
Morris, et al. 2020[9]	2	男	21	右额叶	–	–	√	√	√	–	–	–	活检	√	TMZ+PCB
		男	38	左丘脑	–	–	√	√	√	–	–	–	活检	–	–
Andreiuolo, et al. 2019[10]	2	男	16	左额颞岛叶	√	–	–	√	√	–	–	√	√	√	TMZ
		男	14	右枕叶	√	–	–	√	–	–	√	×	√	√	TMZ
Onishi, et al. 2020[11]	3	男	13	左额叶	–	–	√	√	√	√	–	√	√	√	用药不详
		女	19	右顶叶	√	–	√	√	√	√	–	√	√	√	用药不详
		女	15	右顶枕叶	–	–	√	√	√	√	–	√	√	√	用药不详
Cheng, et al. 2020[12]	3	男	15	左额叶	–	–	–	√	–	–	–	–	√	√	TMZ
		男	15	左额叶	√	–	–	√	–	–	–	–	√	√	TMZ
		女	28	左颞叶	√	–	√	√	–	–	–	–	√	√	TMZ
Kurokawa, et al. 2021[13]	3	女	16	右额叶	–	–	–	√	√	√	–	–	√	√	洛莫司汀+TMZ
		男	22	右顶叶	√	–	–	√	√	√	–	–	√	√	TMZ
		女	19	左顶叶	√	–	–	√	√	√	–	–	√	–	–
邹婉婧,等. 2021[14]	6	男	16	胼胝体及右颞顶枕叶	–	√	–	–	√	–	×	√	√	√	用药不详
		男	14	右额颞叶	–	–	–	–	√	–	×	√	√	√	用药不详
		男	26	左额顶叶	–	–	√	–	√	–	√	√	√	√	用药不详
		女	18	胼胝体及右额顶叶	–	–	√	–	×	–	×	√	活检	√	用药不详
		男	34	胼胝体及右额顶叶	–	–	√	–	×	–	×	√	活检	√	用药不详
		男	18	右额颞叶	√	–	√	–	√	–	√	√	√	√	用药不详

续表

文献来源	例数	性别	年龄（岁）	部位	临床表现			MR特征					治疗		
					颅高压症状	癫痫	肢体感觉运动障碍	T2/FLAIR高信号	强化	弥散受限	坏死/囊变	瘤周水肿	手术	放疗	化疗
王玮，等. 2020[15]	5	女	19	右颞叶	√	–	–	–		–	–	–	√	√	TMZ
		男	15	左额叶	–	–	√	–		–	–	–	√	√	TMZ
		男	17	左顶叶	√	–	–	–		–	–	–	√	√	TMZ
		女	19	左额颞岛叶及基底节	–	–	√	–	40%	–	–	–	√	√	TMZ
		女	45	左额顶叶	√	–	–	–		–	–	–	√	√	TMZ
Picart, et al. 2021[16]	17	男	29	顶枕叶	–	–	–	–	√	–	√	–	√		
		女	25	额顶叶	–	–	–	–	√	–	×	–	√		
		女	23	额顶叶	–	–	–	–	×	√	×	–	活检		
		男	33	颞岛叶	–	–	–	–	×	√	×	–	√		
		女	29	额顶叶	–	–	–	–	×	√	×	–	活检		
		女	30	额叶及胼胝体	–	–	–	–	√	√	√	–	活检		
		男	22	颞岛叶	–	–	–	–	√	√	×	–	√		
		男	33	额叶及胼胝体	–	–	–	–	√	√	×	–	活检	放疗+TMZ 82%	
		男	21	额顶叶	–	–	–	–	–	–	×	–	√	放疗+PCV 6%	
		男	19	额顶叶	–	–	–	–	×	√	×	–	活检	单独放疗 6%	
		女	37	额顶叶	–	–	–	–	×	×	×	–	活检	单独TMZ 6%	
		男	31	颞岛叶	–	–	–	–	√	√	×	–	活检		
		男	29	额顶叶	–	–	–	–	√	√	×	–	活检		
		男	18	顶叶及胼胝体	–	–	–	–	√	√	×	–	活检		
		男	22	额顶叶	–	–	–	–	√	√	×	–	活检		
		女	19	额顶叶	–	–	–	–	√	√	×	–	活检		
		男	18	–	–	–	–	–	–	–	–	–	活检		

续表

文献来源	例数	性别	年龄（岁）	部位	临床表现			MR特征					治疗		
					颅高压症状	癫痫	肢体感觉运动障碍	T2/FLAIR高信号	强化	弥散受限	坏死/囊变	瘤周水肿	手术	放疗	化疗
Yoshimoto, et al. 2017[17]	4	男	8	左颞叶及基底节	√	–	√	√	首次×进展√	–	–	–	√	√	TMZ
		女	10	右顶叶及丘脑	–	√	√	√	√	√	–	–	√	√	长春新碱+顺铂
		男	11	左颞顶叶	–	√	–	√	×	–	√	–	√	√	TMZ
		女	37	左基底节及室旁区	–	–	√	√	×	–	–	–	活检	√	尼莫司汀
Lim, et al. 2020[18]	4	女	66	双侧半球左小脑半球	–	–	–	√	–	–	–	–	活检	×	×
		女	14	左颞叶	–	√	–	√	√	√	–	–	√	√	TMZ
		男	47	双侧额叶	–	–	–	√	√	√	–	–	√	√	TMZ
		女	42	右枕叶	√	–	–	–	√	√	√	–	√	√	VCP
Puntonet, et al. 2018[19]	12	男	16	颞叶及基底节	√	–	–	√	√	–	√	–	–	–	–
		男	13	额颞叶	√	–	–	√	√	–	√	√	–	–	–
		女	6	顶叶及胼胝体	√	–	–	×	√	√	√	√	–	–	–
		男	22	额颞顶叶	√	–	–	×	–	–	×	√	–	–	–
		女	16	顶叶及胼胝体	√	–	–	×	√	–	×	×	–	–	–
		女	21	顶叶	√	–	–	√	√	–	√	×	–	–	–
		男	10	颞叶	√	–	–	√	√	√	√	√	–	–	–
		男	16	额颞叶及基底节	√	–	–	×	√	–	√	×	–	–	–
		男	10	颞叶及基底节	–	√	–	√	×	–	×	×	–	–	–
		男	11	额叶	–	√	–	×	×	√	×	×	–	–	–
		男	16	颞顶叶胼胝体基底节	√	–	–	√	√	–	√	×	–	–	–
		男	31	顶叶及胼胝体	√	–	–	√	√	–	√	√	–	–	–
Kay, et al. 2020[20]	1	女	17	多发转移	–	–	–	√	–	–	–	–	√	–	–

续表

文献来源	例数	性别	年龄（岁）	部位	临床表现			MR特征					治疗		
					颅高压症状	癫痫	肢体感觉运动障碍	T2/FLAIR高信号	强化	弥散受限	坏死/囊变	瘤周水肿	手术	放疗	化疗
Jethanandani, et al. 2019[21]	1	女	17	多发转移	√	–	√	√	√	–	–	–	活检	–	–
本例	1	男	9	左颞叶及海马旁回	×	√	×	√	√	√	×	√	√	√	TMZ

注：√：有；×：无；–：未提及/未明确；TMZ：temozolomide 替莫唑胺；PCB：procarbazine + CCNU + bevacizumab 甲基苄肼+洛莫司汀+贝伐珠单抗；VCP：vincristine + cyclophosphamide + prednisolone 长春新碱+环磷酰胺+泼尼松龙；PCV：procarbazine + CCNU + vincristine 甲基苄肼+洛莫司汀+长春新碱

表2　66例H3 G34突变型胶质瘤患者的病理特征及预后

文献来源	例数	性别	年龄（岁）	组织学诊断	免疫组化					分子病理			预后/月
					GFAP阳性	ATRX阴性	Olig2阴性	P53表达/突变	Syn阳性	IDH1/2突变	MGMT启动子甲基化	BRAF15号外显子/V600E突变	
Mohiuddin, et al. 2021[7]	1	女	17	G	√	–	–	√	–	–	×	–	死亡 16
Wood, et al. 2020[8]	1	女	16	G	–	√	–	√	–	×	√	×	–
Morris, et al. 2020[9]	2	男	21	GA	√	√	√	√	–	–	√		随访 10
		男	38	GA	–	√	×	×	–	–	×	–	随访 4
Andreiuolo, et al. 2019[10]	2	男	16	NET/AGG	√	√	√	–	√	×	–	×	死亡 21
		男	14	NET/AGG	√	√	√	√	√	×	–	×	随访 15
Onishi, et al. 2020[11]	3	男	13	PNET	–	√	√	√	–	×	–	×	死亡 36
		女	19	HGG	–	√	√	√	–	×	–	×	随访 18
		女	15	GBM	–	√	√	√	–	×	–	–	死亡 15
Cheng, et al. 2020[12]	3	男	15	PNET	√	√	√	√	×	×	–	–	随访 31
		男	15	PNET	√	√	√	√	×	×	–	–	死亡 11

续表

文献来源	例数	性别	年龄（岁）	组织学诊断	免疫组化					分子病理			预后/月
					GFAP阳性	ATRX阴性	Olig2阴性	P53表达/突变	Syn阳性	IDH1/2突变	MGMT启动子甲基化	BRAF15号外显子/V600E突变	
		女	28	PNET	√	√	√	√	×	×	–	–	死亡7
Kurokawa, et al. 2021[13]	3	女	16	PNET	√	√	√	×	–	×	√	×	随访16
		男	22	GBM	√	√	√	√	–	×	√	×	随访10
		女	19	GBM	√	√	√	√	–	×	√	×	随访1
邹婉婧, 等. 2021[14]	6	男	16	GBM	√	√	√	√	×	×	×	×	–
		男	14	GBM	√	√	√	√	√	×	×	×	死亡28
		男	26	AA	√	√	√	√	√	×	√	×	死亡21
		女	18	AA	√	√	√	√	√	–	–	–	随访30
		男	34	AA	√	√	√	√	×	–	–	–	死亡16
		男	18	GBM	√	√	√	√	√	×	√	×	–
王玮, 等. 2020[15]	5	女	19			√	√			–	–	–	死亡27
		男	15	GBM		√	√			–	–	–	随访8
		男	17	60%		√	√			–	–	–	随访9
		女	19	GBM-PNC	60%	√	√	80%	40%	–	–	–	随访3
		女	45	40%		√	√			–	–	–	随访25
Picart, et al. 2021[16]	17	男	29	Monstro	–	√	√		–	×	√		随访99
		女	25	PNET	–	√	√		–	×	√		死亡53
		女	23	PNET	–	–	√		–	×	√		死亡11
		男	33	PNET	–	√	√		–	×	√		死亡12
		女	29	PNET	–	√	√	88%	–	×	–	0%	死亡50
		女	30	Undiff	–	×	√		–	×	√		死亡28

续表

文献来源	例数	性别	年龄（岁）	组织学诊断	免疫组化					分子病理			预后/月
					GFAP阳性	ATRX阴性	Olig2阴性	P53表达/突变	Syn阳性	IDH1/2突变	MGMT启动子甲基化	BRAF15号外显子/V600E突变	
		男	22	PNET	–	√	√		–	×	√		死亡 29
		男	33	Oligoid	–	√	√		–	×	√		死亡 6
		男	21	Monstro	–	√	√		–	×	√		随访 30
		男	19	PNET	–	√	√		–	×	×		死亡 9
		女	37	A-III	–	√	√		–	×	√		死亡 55
		男	31	Undiff	–	–	√		–	×	×		死亡 12
		男	29	PNET	–	√	√		–	×	–		死亡 13
		男	18	Undiff	–	√	√	88%	–	×	–	0%	死亡 4
		男	22	PNET	–	√	√		–	×	–		死亡 0
		女	19	Monstro	–	√	√		–	×	–		死亡 8
		男	18	Undiff	–	–	–		–	×	–		死亡 14
Yoshimoto, et al. 2017[17]	4	男	8	GBM	–	√	–	√	–	×	–	×	死亡 10
		女	10	GBM	–	√	–	×	–	×	–	×	死亡 17
		男	11	ABM	–	√	–	√	–	×	–	×	死亡 15
		女	37	GBM	–	√	–	√	–	×	–	×	死亡 18
Lim, et al. 2020[18]	4	女	66	HGG	–	√	√	√	–	×	√	–	死亡 6
		女	14	HGG	–	√	√	√	–	×	√	–	死亡 24
		男	47	HGG	–	√	√	×	–	×	√	–	死亡 25
		女	42	HGG	–	√	√	√	–	×	√	–	随访 81
Puntonet, et al. 2018[19]	12	男	16	–	–	√	√	√	–	–	–	–	–
		男	13	–	–	√	√	√	–	–	–	–	–

续表

文献来源	例数	性别	年龄（岁）	组织学诊断	免疫组化					分子病理			预后/月
					GFAP 阳性	ATRX 阴性	Olig2 阴性	P53 表达/突变	Syn 阳性	IDH1/2 突变	MGMT启动子甲基化	BRAF15号外显子/V600E突变	
		女	6	–	–	×	√	×	–	–	–	–	–
		男	22	–	–	√	√	√	–	–	–	–	–
		女	16	–	–	√	√	√	–	–	–	–	–
		女	21	–	–	√	√	√	–	–	–	–	–

注：√：有；×：无；–：未提及/未明确；G：Glioma 胶质瘤；GA：Gemistocytic Astrocytoma 肥胖细胞型星形细胞瘤；HGG：High Grade Glioma 高级别胶质瘤；NAT：Neuroepithelial Neoplasm 神经上皮肿瘤；AGG：Anaplastic Ganglioglioma 间变性神经节胶质瘤；GBM-PNC：GBM with Primitive Neuronal Component 含有原始神经元成分的胶质母细胞瘤；Monstro：Monstroscellular Glioblastoma 怪细胞胶质母细胞瘤；Oligoid：Glioblastoma with Oligoid Morphology 具有少突形态的胶质母细胞瘤；Undiff：Glioblastoma with Undifferenciated Morphology 具有未分化形态的胶质母细胞瘤；A-Ⅲ：Grade Ⅲ Astrocytoma Ⅲ级星形细胞瘤；ABM：Astroblastoma 星形母细胞瘤

H3 G34突变的DHG是一种罕见的恶性浸润性神经胶质瘤，其特征是组蛋白H3 F3A基因发生错义突变，导致组蛋白H3亚基的第34位甘氨酸（Glycine, G）被精氨酸（Arginine, R）或缬氨酸（Valine, V）取代[4, 6]。由此，该亚型可进一步分为G34R与G34V两种，并以G34R突变相对常见，但其背后的原因仍有待探索[22]。2012年，Schwartzentruber等[23]首次在儿童GBM中报道了组蛋白H3.3基因的频发突变现象，其引发的氨基酸取代，对下游的翻译后修饰起到关键的调控作用。后续研究发现，这一亚型好发于青年及青少年人群，且几乎全部局限于一侧大脑半球[24]。其在胶质瘤中的检出率在西欧为14%~16%[25, 26]，在东亚约为1%[17, 18]，尚不清楚这种地区间发病率差异的原因。H3 G34突变的DHG预后不佳，平均中位生存期仅为12.4~23.5个月，2年生存率为27.3%[16, 18, 24]。因此，早期明确诊断，对改善患儿预后十分重要。

然而，H3 G34突变型DHG患儿的临床与影像学表现复杂多样，初期极易误诊。患儿的临床症状多与肿瘤位置有关，可表现为不同类型的癫痫、肢体感觉运动功能障碍、言语障碍、颅神经功能障碍、认知记忆障碍、颅高压症状等[12, 16–18]。本例患儿以癫痫起病，但缺乏明确的定位体征。目前，影像学检查尤其是增强MR，是判断肿瘤性质、确定肿瘤边界、指导后续治疗、监测肿瘤复发的重要手段。但是，H3 G34突变型DHG的MRI缺乏特征性表现，一般表达为T1低信号、T2/FLAIR高信号、DWI弥散受限的占位，对比增强强度不等，肿瘤边界常显示不清，瘤周水肿不明显[13]，与本例患儿所观察到的MR结果基本一致。MRS中LL峰的出现和CHO/NAA比值的增高可能提示该亚型[11, 13, 19]。影像学缺乏特异性对早期诊断与明确手术指征带来了极大困难。事实上，许多病例初期被误诊为低级别胶质瘤、CNS淋巴瘤、多发性硬化、脑炎等，严重影响了患儿预后[16]。本例患儿其他医院考虑诊断脑炎，予抗癫痫、抗炎治疗后症状未见改善，复查MR仍不能排除脑炎可能，经多次讨论方决定手术。此外，Vettermann等[27]发现H3 G34突变型DHG在MR上也可出现坏死、囊肿、出血、钙化等，但18F-FET PET成像则表现出高摄取强度。因此，18F-FET PET成像结合MRI或可提高诊断的准确性。

除影像学检查外，尚有一些仍处在探索阶段的诊断方法。脑脊液（Cerebral Spinal Fluid，CSF）由于相对肿瘤组织更易获得，并且部分肿瘤特异性的遗传改变可以在CSF中检测到。因此，对于可疑的H3 G34突变型DHG，脑脊液中的生物标志物或许可作为影像学检查的补充以辅助诊断[28]。Huang等[29]的研究表明，在胶质瘤患儿脑脊液中可检测到H3 G34突变的循环肿瘤DNA (circulating tumor DNA，ctDNA)，提示脑脊液检测可以补充甚至在将来替代组织病理学检查，并且对疗效评价和复发监测非常有价值。

H3 G34突变型DHG的确诊有赖于组织病理与分子病理的整合[4]，因为该亚型的镜下表现并不一致。最初，研究者在GBM与CNS-PNET中均检测到了H3 G34突变[30]。曾经认为这是两种不同的肿瘤，但是进一步的研究发现，H3 G34突变的GBM与CNS-PNET具有相同的表观遗传学特征与临床预后[31]。目前认为CNS-PNET实际上是一组异质性肿瘤的集合，2016年WHO分类已将这一名称取消[32, 33]。随着研究的不断深入，2021年的WHO分类终于将具有H3 G34突变的一系列儿童CNS肿瘤归为一类，即H3 G34突变的弥漫性半球胶质瘤，解决了长久以来的概念争议[4]。也就是说，H3 G34突变型DHG在显微镜下既可以表现为具有细胞多态性、有丝分裂活跃与微血管增生的GBM样改变，也可以表现为由胞质稀少、未分化的小圆形细胞组成的高密度PNET样改变[12]。本例患儿的镜下病理同时具有这两种改变。尽管镜下表现复杂多变，该亚型却在免疫组化与分子病理上具有一系列共性特征，包括GFAP强阳性、ATRX与Olig2阴性、高Ki67指数、*MGMT*启动子甲基化、*TP53*突变以及*IDH1*野生型[11, 12, 18, 31]。这与我们此处报道的患儿病理学结果一致。因此，对镜下表现为GBM样和/或CNS-PNET样的胶质瘤标本，应常规进行H3 G34R/V免疫组化。同时建议患儿家属完善标本基因检测，以尽快明确诊断，制定后续治疗方案，以期改善预后。

对于临床怀疑为H3 G34突变型DHG的患儿，仍首先考虑手术治疗，手术原则为最大限度的安全切除，术后辅以放化疗[34]。2021年中国儿童脑胶质瘤诊疗规范对高级别胶质瘤推荐采用三维适形（3-Dimensional Conformal Radiation Therapy，3D-CRT）或适形调强技术（Intensity Modulated Radiation Therapy，IMRT）进行放疗[35]。但是，针对该亚型的化疗方案仍不统一，现阶段的临床试验多聚焦于HGG患儿群体。Jakacki等[36]的Ⅱ期临床试验认

为，替莫唑胺（Temozolomide，TMZ）联合洛莫司汀（Lomustine）能明显改善弥漫性高级别胶质瘤（Diffuse High-Grade Glioma，DHGG）患儿预后。考虑到H3 G34突变型DHG的*MGMT*高甲基化水平，这一治疗方案值得尝试。而对于贝伐珠单抗（Bevacizumab，BEV）的应用，目前的研究结论是矛盾的。HERBY研究认为，将BEV加入到DHGG患儿术后的放疗联合TMZ中并不能改善预后，反而增加了不良事件的发生率[37]。同时，Salloum等[38]的小规模回顾性研究指出，对于新诊断的HGG患儿，应用BEV似乎增加了肿瘤浸润与远处侵袭的发生率。但是，来自西雅图儿童医院的研究者认为，联合BEV+TMZ+伊立替康（Irinotecan）的治疗方案与单用TMZ相比是受益的[39]。我们此处报道的患儿在术后1个月接受了放疗同步口服替莫唑胺化疗，目前患儿一般状况良好，仍在随访中。此外，来那度胺（Lenalidomide）、瑞博西尼（Ribociclib）、依伏磷酰胺（Evofosfamide）等药物也正处于临床Ⅰ期或临床前研究，并且颇具前景[40-42]。最新的研究聚焦于小分子STAT3靶向抑制剂WP1066，其显著抑制了H3 G34R/V突变的胶质瘤小鼠肿瘤生长，为治疗这一特殊胶质瘤亚型提供了重要思路[43]。

H3 G34突变驱动肿瘤发生的分子机制尚不完全清楚。目前猜测这一突变可能对邻近的H3 K36甲基化或乙酰化产生影响[44]。许多研究聚焦于H3 K36三甲基化（H3 K36me3），因其在DNA损伤修复，尤其是错配修复（Mismatch Repair，MMR）中发挥重要作用[45]。Fang等[46]的研究表明，H3 G34R/V突变既削弱了上游H3 K36特异性三甲基转移酶SETD2的活性，也阻断了H3 K36me3与下游MMR蛋白MutSα的相互作用，从而增加了基因组的不稳定性。同年，Voon等[47, 48]发现H3 G34R突变触发了H3 K36me3在基因组特定局部区域的表达增加，进而锁定到H3 K36me3去甲基化酶KDM4。该课题组发现H3 G34R优先结合并抑制KDM4活性，而KDM4缺陷此前已被证明为一种致癌因素。在抑制SETD2的基础上，Jain等[49]发现H3 G34突变可选择性地促进PRC2活性。而PRC2介导的细胞分化过程中的增强子沉默可能是驱动肿瘤发展的潜在机制。目前尚不清楚H3 G34突变型DHG为何好发于大脑半球，Bressan等[50]在不同脑区来源的人胚胎神经干细胞培养物中发现，H3 G34突变可以阻碍H3.3与转录抑制因子ZMYND11的结合，ZMYND11是一种特异性H3 K36me3阅读子，可以调节高表达基因的延伸与剪接。这种阻碍作用增强了前脑转录基因的表达，进一步促进前脑区域细胞增殖。在肿瘤免疫方面，Jiao等[51]的研究显示，RACK7可作为H3 G34突变的特异性识别子与其相互作用，抑制MHC Ⅱ类分子的合成与转运，进而影响免疫应答过程，促进肿瘤生长。此外，PDGFRA/RTK通路以及NOTCH通路也可能在H3 G34突变型DHG的发生发展中发挥作用[52, 53]。尽管如此，仍缺乏足够的转化研究来为临床提供服务。

针对此例患儿，我们在术前完善了头颅CT、MR平扫+增强，以及脑脊液相关检查，但缺少术前术后的脑电图以及MRS资料。同时，该患儿在术后仅接受了替莫唑胺单一化疗方案，该方案作为胶质瘤最为经典的化疗方案，对H3 G34突变亚型的有效性如何，我们仍将密切随访。

综上，H3 G34突变的儿童弥漫性半球胶质瘤临床罕见，发病年龄小，预后差，影像学表现缺乏特征性，为早期诊断带来困难。脑脊液指标与MRS对鉴别诊断有一定意义。对考虑诊断为H3 G34突变型DHG的患儿，治疗仍以手术为主，暂无统一的放化疗方案，术后完善相关免疫组化与分子病理。临床医师应提高对该疾病的警惕性，避免误诊。

参考文献

[1] WELLER M, WICK W, ALDAPE K, et al. Glioma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2015, 1: 15017.

[2] TAN J Y, WIJESINGHE I V S, ALFARIZAL KAMARUDIN M N, et al. Paediatric gliomas: BRAF and histone H3 as biomarkers, therapy and perspective of liquid biopsies[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(4): 607.

[3] LOUIS D N, OHGAKI H, WIESTLER O D, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system[J]. Acta Neuropathol, 2007, 114(2): 97-109.

[4] LOUIS D N, PERRY A, WESSELING P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. J Neuro-Oncology, 2021, 23(8): 1231-1251.

[5] FUNAKOSHI Y, HATA N, KUGA D, et al. Pediatric glioma: an update of diagnosis, biology, and treatment[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(4): 758.

[6] LOUIS D N, WESSELING P, ALDAPE K, et al. cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht

meeting on future CNS tumor classification and grading [J]. Brain pathology, 2020, 30(4): 844-856.

[7] MOHIUDDIN S, MARAKA S, USMAN BAIG M, et al. Case series of diffuse extraneural metastasis in H3F3A mutant high-grade gliomas: clinical, molecular phenotype and literature review[J]. J Clin Neurosci, 2021, 89: 405-411.

[8] WOOD M D, NEFF T, NICKERSON J P, et al. Post-treatment hypermutation in a recurrent diffuse glioma with H3.3 p.G34 mutation[J]. Neuropathology and Applied Neurobiology, 2021, 47(3): 460-463.

[9] MORRIS M, DRISCOLL M, HENSON J W, et al. Low-grade gemistocytic morphology in H3 G34R-mutant gliomas and concurrent K27M mutation: clinicopathologic findings[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2020, 79(10): 1038-1043.

[10] ANDREIUOLO F, LISNER T, ZLOCHA J, et al. H3F3A-G34R mutant high grade neuroepithelial neoplasms with glial and dysplastic ganglion cell components[J]. Acta Neuropathol Commun, 2019, 7(1): 78.

[11] ONISHI S, AMATYA V J, KARLOWEE V, et al. Radiological and immunostaining characteristics of H3.3 G34R-mutant glioma: a report of 3 cases and review of the literature[J]. Pediatr Neurosurg, 2020, 55(5): 319-325.

[12] CHENG Y, BAO W, WU Q. Cerebral hemispheric glioblastoma with PNET-like morphology and histone H3.3 G34 mutation in younger patients: report of three rare cases and diagnostic pitfalls[J]. Indian Journal of Pathology & Microbiology, 2020, 63(2): 262-266.

[13] KUROKAWA R, BABA A, KUROKAWA M, et al. Neuroimaging features of diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant: a case series and systematic review[J]. J Neuroimaging, 2022, 32(1): 17-27.

[14] 邹婉婧, 崔云, 何艳姣, 等. H3 G34突变型弥漫性半球胶质瘤临床和病理学特征分析[J]. 中华神经外科杂志, 2021, 37(11): 1090-1096.

[15] 王玮, 王雷明, 卢德宏, 等. 伴有H3 G34R突变的高级别胶质瘤临床病理学观察[J]. 中华病理学杂志, 2020, 49(12): 1267-1271.

[16] PICART T, BARRITAULT M, PONCET D, et al. Characteristics of diffuse hemispheric gliomas, H3 G34-mutant in adults[J]. Neurooncol Adv, 2021, 3(1): vdab061.

[17] YOSHIMOTO K, HATAE R, SANGATSUDA Y, et al. Prevalence and clinicopathological features of H3.3 G34-mutant high-grade gliomas: a retrospective study of 411 consecutive glioma cases in a single institution[J]. Brain Tumor Pathology, 2017, 34(3): 103-112.

[18] LIM K Y, WON J K, PARK C K, et al. H3 G34-mutant high-grade glioma[J]. Brain Tumor Pathology, 2021, 38(1): 4-13.

[19] PUNTONET J, DANGOULOFF-ROS V, SAFFROY R, et al. Historadiological correlations in high-grade glioma with the histone 3.3 G34R mutation[J]. J Neuroradiol, 2018, 45(5): 316-322.

[20] KAY M D, PARIURY H E, PERRY A, et al. Extracranial metastases from glioblastoma with primitive neuronal components on FDG PET/CT[J]. Clin Nucl Med, 2020, 45(3): e162-e164.

[21] JETHANANDANI A, GULE-MONROE M K, CHEN M, et al. Extraneural metastases from a High-Grade Glioma (HGG) with an H3F3A G34R mutation[J]. Front Oncol, 2019, 9: 373.

[22] LOWE B R, MAXHAM L A, HAMEY J J, et al. Histone H3 mutations: an updated view of their role in chromatin deregulation and cancer[J]. Cancers, 2019, 11(5): 660.

[23] SCHWARTZENTRUBER J, KORSHUNOV A, LIU X Y, et al. Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma[J]. Nature, 2012, 482(7384): 226-231.

[24] MACKAY A, BURFORD A, CARVALHO D, et al. Integrated molecular meta-analysis of 1 000 pediatric high-grade and diffuse intrinsic pontine glioma[J]. Cancer Cell, 2017, 32(4): 520-537.e5.

[25] NEUMANN J E, DOROSTKAR M M, KORSHUNOV A, et al. Distinct histomorphology in molecular subgroups of glioblastomas in young patients[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2016, 75(5): 408-414.

[26] ROUX A, PALLUD J, SAFFROY R, et al. High-grade gliomas in adolescents and young adults highlight histomolecular differences from their adult and pediatric counterparts[J]. J Neuro-Oncology, 2020, 22(8): 1190-1202.

[27] VETTERMANN F J, FELSBERG J, REIFENBERGER G, et al. Characterization of diffuse gliomas with histone H3-G34 mutation by MRI and dynamic 18F-FET PET[J]. Clin Nucl Med, 2018, 43(12): 895-898.

[28] XIAO F, LV S G, ZONG Z T, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers for brain tumor detection: clinical roles and current progress[J]. Am J Transl Res, 2020, 12(4): 1379-1396.

[29] HUANG T Y, PIUNTI A, LULLA R R, et al. Detection of Histone H3 mutations in cerebrospinal fluid-derived tumor DNA from children with diffuse midline glioma[J]. Acta Neuropathol Commun, 2017, 5(1): 28.

[30] GESSI M, GIELEN G H, HAMMES J, et al. H3.3 G34R

mutations in pediatric primitive neuroectodermal tumors of central nervous system (CNS-PNET) and pediatric glioblastomas: possible diagnostic and therapeutic implications?[J]. J Neuro-Oncology, 2013, 112(1): 67-72.

[31] KORSHUNOV A, CAPPER D, REUSS D, et al. Histologically distinct neuroepithelial tumors with histone 3 G34 mutation are molecularly similar and comprise a single nosologic entity[J]. Acta Neuropathol, 2016, 131(1): 137-146.

[32] LOUIS D N, PERRY A, REIFENBERGER G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. Acta Neuropathol, 2016, 131(6): 803-820.

[33] STURM D, ORR B A, TOPRAK U H, et al. New brain tumor entities emerge from molecular classification of CNS-PNETs[J]. Cell, 2016, 164(5): 1060-1072.

[34] COLEMAN C, STOLLER S, GROTZER M, et al. Pediatric hemispheric high-grade glioma: targeting the future[J]. Cancer Metastasis Rev, 2020, 39(1): 245-260.

[35] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 儿童脑胶质瘤诊疗规范(2021年版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(3): 22-31.

[36] JAKACKI R I, COHEN K J, BUXTON A, et al. Phase 2 study of concurrent radiotherapy and temozolomide followed by temozolomide and lomustine in the treatment of children with high-grade glioma: a report of the Children's Oncology Group ACNS0423 study[J]. J Neuro-Oncology, 2016, 18(10): 1442-1450.

[37] GRILL J, MASSIMINO M, BOUFFET E, et al. Phase II, open-label, randomized, multicenter trial (HERBY) of bevacizumab in pediatric patients with newly diagnosed high-grade glioma[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(10): 951-958.

[38] SALLOUM R, DEWIRE M, LANE A, et al. Patterns of progression in pediatric patients with high-grade glioma or diffuse intrinsic pontine glioma treated with Bevacizumab-based therapy at diagnosis[J]. J Neuro-Oncology, 2015, 121(3): 591-598.

[39] CROTTY E E, LEARY S E S, GEYER J R, et al. Children with DIPG and high-grade glioma treated with temozolomide, irinotecan, and bevacizumab: the Seattle Children's Hospital experience[J]. J Neuro-Oncology, 2020, 148(3): 607-617.

[40] BAILLEUL Q, NAVARIN P, ARCICASA M, et al. Evofosfamide is effective against pediatric aggressive glioma cell lines in hypoxic conditions and potentiates the effect of cytotoxic chemotherapy and ionizing radiations[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(8): 1804.

[41] HIPP S J, GOLDMAN S, KAUSHAL A, et al. A phase I trial of lenalidomide and radiotherapy in children with diffuse intrinsic pontine gliomas or high-grade gliomas [J]. J Neuro-Oncology, 2020, 149(3): 437-445.

[42] DEWIRE M, FULLER C, HUMMEL T R, et al. A phase I/II study of ribociclib following radiation therapy in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG)[J]. J Neuro-Oncology, 2020, 149(3): 511-522.

[43] SWEHA S R, CHUNG C, NATARAJAN S K, et al. Epigenetically defined therapeutic targeting in H3.3G34R/V high-grade gliomas[J]. Science Translational Medicine, 2021, 13(615): eabf7860.

[44] QIU L, HAN J H. Histone H3G34 mutation in brain and bone tumors[J]. Adv Exp Med Biol, 2021, 1283: 63-71.

[45] LI F, MAO G G, TONG D, et al. The histone mark H3K36me3 regulates human DNA mismatch repair through its interaction with MutSα[J]. Cell, 2013, 153(3): 590-600.

[46] FANG J, HUANG Y P, MAO G G, et al. Cancer-driving H3G34V/R/D mutations block H3K36 methylation and H3K36me3-MutSα interaction[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(38): 9598-9603.

[47] BERRY W L, JANKNECHT R. KDM4/JMJD2 histone demethylases: epigenetic regulators in cancer cells[J]. Cancer Res, 2013, 73(10): 2936-2942.

[48] VOON H P J, UDUGAMA M, LIN W D, et al. Inhibition of a K9/K36 demethylase by an H3.3 point mutation found in paediatric glioblastoma[J]. Nat Commun, 2018, 9 (1): 3142.

[49] JAIN S U, KHAZAEI S, MARCHIONE D M, et al. Histone H3.3 G34 mutations promote aberrant PRC2 activity and drive tumor progression[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(44): 27354-27364.

[50] BRESSAN R B, SOUTHGATE B, FERGUSON K M, et al. Regional identity of human neural stem cells determines oncogenic responses to histone H3.3 mutants [J]. Cell Stem Cell, 2021, 28(5): 877-893.e9.

[51] JIAO F F, LI Z, HE C, et al. RACK7 recognizes H3.3G34R mutation to suppress expression of MHC class II complex components and their delivery pathway in pediatric glioblastoma[J]. Sci Adv, 2020, 6(29): eaba2113.

[52] CHEN C C L, DESHMUKH S, JESSA S, et al. Histone H3.3G34-mutant interneuron progenitors co-opt PDGFRA for gliomagenesis[J]. Cell, 2020, 183(6): 1617-1633.e22.

[53] FUNATO K, SMITH R C, SAITO Y, et al. Dissecting the impact of regional identity and the oncogenic role of human-specific NOTCH2NL in an hESC model of H3.3G34R-mutant glioma[J]. Cell Stem Cell, 2021, 28(5): 894-905.e7.