

ADPKD e IPMN: mera coincidenza o problema congiunto?

Nefrologo in corsia

**Kristiana Kola¹, Liliana Italia De Rosa¹, Martina Catania¹, Matteo Brambilla Pisoni²,
Francesca Tunesi¹, Sara Farinone⁴, Micaela Petrone³, Paolo Manunta^{1,2}, Giuseppe
Vezzoli^{1,2}, Maria Teresa Sciarrone Alibrandi²**

1 U.O. Operativa Nefrologia e Dialisi Ospedale IRCCS San Raffaele, 20132 Milano, Italia

2 Università "Vita-Salute" San Raffaele Milano, 20132 Milano, Italia

3 U.O. Ostetricia e Ginecologia Ospedale IRCCS San Raffaele, 20132 Milano, Italia

4 Servizio di Psicologia Clinica e della Salute, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italia

Corrispondenza a:

Liliana Italia De Rosa

UO Operativa Nefrologia e Dialisi Ospedale IRCCS San Raffaele Milano

Via Olgettina 60 20132 Milano

Tel 0226435330 Fax 0226432384

E-mail: derosa.liliana@hsr.it



Kristiana Kola

ABSTRACT

Questo articolo costituisce una revisione della letteratura esistente su una eventuale correlazione tra la malattia del rene policistico autosomico dominante (ADPKD) e le neoplasie mucinose papillari intraduttali del pancreas (IPMN). Inoltre, viene presentato un caso clinico del nostro ambulatorio in cui è stata osservata familiarità per entrambe le patologie, a supporto dell'ipotesi di una possibile via patogenetica comune. La review si concentra invero sulla possibile correlazione genetica tra queste due patologie nell'ambito delle ciliopatie, e sulla importanza di strategie di screening e monitoraggio mirate a individuare precocemente le complicanze pancreatiche nei pazienti con ADPKD. Viene sottolineata inoltre la complessità nella gestione clinica di queste rare condizioni e si enfatizza l'importanza della diagnosi precoce per la ottimizzazione dell'outcome.

PAROLE CHIAVE: ADPKD, IPMN, ciliopatie, rene policistico

Introduzione

La malattia del rene policistico autosomico dominante dell'adulto (ADPKD) è la malattia renale geneticamente determinata più frequente e la quarta causa di terapia dialitica sostitutiva nel mondo. Essa è caratterizzata dallo sviluppo di molteplici cisti nei reni e in vari altri organi. Le principali caratteristiche dell'ADPKD includono l'aumento del volume renale in toto e la perdita progressiva della funzione renale [1].

La maggior parte dei casi di ADPKD è dovuta a mutazioni nei geni PKD1 e PKD2, che codificano per le proteine policistina 1 e policistina 2. Queste proteine formano un complesso recettore-canale espresso nella membrana cellulare plasmatica e nella membrana primaria delle ciglia apicali; ADPKD, pertanto, è classificata come una ciliopatia [1]. Le ciliopatie sono un gruppo di disturbi causati da difetti nella struttura o nella funzione delle ciglia. Queste condizioni derivano da mutazioni ereditarie che influenzano la formazione delle ciglia primarie e le vie di segnalazione ad esse correlate. In ADPKD lesioni cistiche possono formarsi in altri distretti come il fegato, la milza e il pancreas [2-4].

La severità di espressione della malattia correla con il tipo di mutazione genetica. I pazienti con mutazioni sul gene PKD2 generalmente presentano una forma più lieve di malattia renale rispetto a quelli con mutazioni sul gene PKD1, in particolare rispetto ai portatori delle cosiddette mutazioni PKD1 troncanti [5].

Alcuni studi hanno riportato che circa il 10%-20% dei pazienti con ADPKD ha lesioni cistiche pancreatiche, mentre circa l'80% sviluppa cisti epatiche entro i 30 anni. Tuttavia, ricerche più recenti e approfondite con risonanza magnetica suggeriscono una prevalenza di lesioni cistiche pancreatiche del 36,4% nei casi di ADPKD rispetto al 22% nei controlli abbinati per età e sesso, con una incidenza leggermente maggiore negli individui con mutazioni PKD2 [4, 6].

Le cisti pancreatiche nell'ADPKD possono essere classificate in due tipi principali: cisti vere e pseudocisti. Le cisti vere, simili alle cisti renali, sono rivestite da cellule epiteliali e derivano dai dotti pancreatici. Le pseudocisti sono invece cavità riempite di liquido senza rivestimento epiteliale e sono tipicamente causate da processi infiammatori [6].

Le cisti pancreatiche nell'ADPKD possono variare di dimensioni, da piccole (alcuni millimetri) a grandi (diversi centimetri). Come le cisti renali, hanno il potenziale di crescere nel tempo. Studi di imaging seriat, come l'ecografia o la risonanza magnetica (MRI), possono aiutare a tenere monitorate le loro dimensioni e la loro progressione [4, 6].

Anche se le cisti pancreatiche di piccole dimensioni nell'ADPKD sono spesso asintomatiche e possono non richiedere trattamento, cisti più grandi o quelle complicate possono provocare dolore addominale, nausea, vomito e problemi digestivi. Tra le complicanze si annoverano infezioni, emorragie o occlusione del dotto pancreatico, che possono persino provocare pancreatite [4, 6, 7].

Le neoplasie mucinose papillari intraduttali (IPMN) sono invece neoplasie cistiche pancreatiche caratterizzate da anomala proliferazione cellulare all'interno dei dotti pancreatici. Le IPMN sono state identificate per la prima volta nel 1982. La prevalenza delle neoplasie mucinose intraduttali papillari (IPMN) nella popolazione generale varia in base a diversi studi [8].

Attualmente, non esistono dati definitivi e univoci sulla prevalenza di IPMN nella popolazione generale. Ciò è dovuto alla limitata affidabilità degli studi retrospettivi, che spesso non forniscono indicatori precisi a causa dei limiti imposti da metodologie di imaging più obsolete.

Studi autoptici suggeriscono che la prevalenza di IPMN nelle lesioni pancreatiche cistiche è di circa il 20%, mentre l'epitelio normale è rilevato nel 47,5% [8].

Nella popolazione generale, si stima che le IPMN abbiano una prevalenza di circa il 5%. Inoltre, uno studio incentrato su individui di età pari o superiore ai 50 anni ha riscontrato una prevalenza di IPMN presunti o sospetti variabile dal 4,9% al 21,2% all'interno di questo gruppo di età [9].

Le IPMN colpiscono principalmente pazienti di età compresa tra i 60 e i 70 anni, senza differenze sostanziali tra uomini e donne [8].

Le IPMN rappresentano possibili precursori del cancro pancreatico. Il passaggio dall'IPMN al cancro pancreatico è graduale e comporta lo sviluppo di displasia di basso grado, displasia di alto grado e infine carcinoma invasivo [8, 10]. Diversi studi hanno esplorato il ruolo dei biomarcatori sia umorali che intracistici nella predizione della malignità delle IPMN. Marcatori come l'antigene carcinoembrionale (CEA), il CA 19-9, il CEA intracistico, il glucosio intracistico e la citologia del fluido cistico sono ampiamente impiegati nella pratica clinica per discriminare tra cisti mucinose e non mucinose e per prevedere la presenza di carcinoma invasivo [11]. Inoltre, nuove opzioni diagnostiche mini-invasive per l'IPMN degenerata, come il sequenziamento del DNA del fluido cistico, il microRNA (mi-RNA), le microvescicole circolanti e la biopsia liquida, stanno emergendo come promettenti strumenti diagnostici [12, 13].

Le IPMN possono interessare il dotto pancreatico principale (MD-IPMN), i dotti secondari (BD-IPMN) o entrambi (tipo misto). Mentre i pazienti con lesioni nei dotti secondari (BD-IPMN) hanno un rischio minore di sviluppare tumori maligni (circa il 20% entro 10 anni), quelli con IPMN che coinvolgono il dotto principale (MD-IPMN) sono a rischio elevato (circa il 70%) [14, 15]. Pertanto, è essenziale diagnosticare e caratterizzare accuratamente queste lesioni perché siano raccomandati un trattamento e un monitoraggio appropriati.

Le IPMN sono state associate a disturbi genetici ereditari come la poliposi adenomatosa familiare e la sindrome di Peutz-Jeghers ove mutazioni nei geni come STK11/LKB1 potenziano il rischio di sviluppare cancro pancreatico [16, 17].

Le mutazioni somatiche nel gene GNAS svolgono un ruolo cruciale nella formazione delle IPMN, soprattutto nei pazienti affetti da sindrome di McCune Albright (MAS) [16, 18].

Le mutazioni genetiche più comuni tra le IPMN e il cancro pancreatico includono inoltre il proto-oncogene KRAS e le mutazioni GNAS [16, 18].

ADPKD e IPMN

ADPKD e IPMN sono due condizioni che possono coesistere, anche se al momento non esiste una relazione causale dimostrata tra le due patologie.

Nell'ambito della ricerca sui disturbi pancreatici, l'interconnessione tra IPMN e ADPKD ha suscitato più volte l'interesse della comunità scientifica, poiché entrambe rappresentano sfide diagnostiche e gestionali significative, seppure la letteratura in merito sia a tutt'oggi piuttosto scarsa. Recenti studi hanno comunque evidenziato una possibile interazione genetica tra le due condizioni [15, 19, 20], aprendo nuove prospettive nella comprensione delle loro basi patogenetiche e nell'ottimizzazione delle strategie diagnostiche e terapeutiche.

L'ADPKD è classificata come una ciliopatia, caratterizzata da anomalie nella funzione delle ciglia primarie. Le mutazioni che coinvolgono le ciglia primarie possono portare a ciglia immobili, contribuendo alla formazione di cisti renali e in altri organi così come altre manifestazioni sistemiche associate alla malattia [2, 3]. D'altra parte, le IPMN sono caratterizzate dalla crescita papillare intraduttale, dalla secrezione massiccia di muco e dalla dilatazione del dotto pancreatico principale o dei suoi rami [8, 15]. Sebbene non sia completamente chiaro il legame diretto tra IPMN e ciliopatie

come in caso di ADPKD, ci sono indicazioni che influenze genetiche comuni possano giocare un ruolo nello sviluppo delle IPMN [15, 20].

È interessante notare infatti che entrambe le patologie risentono di influenze genetiche e che, nel pancreas, le cellule del dotto e le cellule endocrine esprimono ciglia, contrariamente alle cellule acinari [21, 22]. Le IPMN, in particolare, sono caratterizzate dalla presenza di ciglia primarie nelle cellule del dotto pancreatico, che svolgono un ruolo cruciale nella comunicazione intercellulare e sono considerate organelli centrali per le vie di segnalazione, come il pathway di Hedgehog (HH), implicato in neoplasie pancreatiche come l'adenocarcinoma duttale pancreatico (PDAC) [23].

Il coinvolgimento della disfunzione delle ciglia primarie nella patogenesi di ADPKD e IPMN suggerisce probabilmente un percorso molecolare condiviso legato alle anomalie delle ciglia. A questo proposito va segnalato che la neoplasia papillare intraduttale del dotto biliare (IPNB), un processo neoplastico con elevata propensione alla malignità caratterizzato da proiezioni papillari o villose multifocali all'interno del dotto biliare, è molto spesso associato a difetti nel signaling ciliare e che le IPMN sono comunemente considerate analoghe a queste forme tumorali nella loro patogenesi [24-26]. Sebbene non sia ancora del tutto chiaro il fondamento genetico dell'IPMN in associazione con l'ADPKD nell'ambito delle ciliopatie, si ritiene però che mutazioni in geni specifici, possano contribuire allo sviluppo delle IPMN nei pazienti policistici [27].

Sia ADPKD che IPMN sono infatti patologie sottese da influenze genetiche che causano disfunzioni ciliari. Anche se la conoscenza delle mutazioni nei geni PKD1 e PKD2 è ben consolidata nell'ADPKD, successive ricerche potrebbero chiarire ulteriori fattori genetici coinvolti nello sviluppo delle IPMN in associazione alla malattia policistica. Possibili legami genetici tra queste due patologie suggeriscono fortemente infatti probabili vie patogenetiche comuni.

Tuttavia, la prevalenza dell'IPMN in individui con mutazioni nel PKD1 o nel PKD2 può variare sicuramente anche in base ai profili genetici individuali e ad altri fattori, pure ambientali, che influenzano la manifestazione della malattia [19].

Sicuramente, la coesistenza di ADPKD e IPMN nello stesso paziente, sebbene non comune, è stata più volte documentata in letteratura. Uno studio retrospettivo condotto da McNicholas et al. ha effettivamente confermato una prevalenza dell'IPMN in ADPKD pari all'1% [15], ma è altamente probabile che questa cifra sia sottostimata a causa delle limitazioni nelle tecniche diagnostiche utilizzate in passato. I recenti progressi nella tecnologia di imaging hanno portato effettivamente a una maggiore consapevolezza e a una migliore rilevazione delle anomalie pancreatiche, incluso le IPMN, nei pazienti con ADPKD. I recenti avanzamenti nella tecnologia di imaging, come l'ecografia endoscopica (EUS) e la colangiopancreatografia a risonanza magnetica (MRCP), hanno invero notevolmente migliorato la capacità di rilevare le anomalie pancreatiche, incluse le IPMN. Di conseguenza, è plausibile che la diagnosi e il riconoscimento delle IPMN nei pazienti con ADPKD siano notevolmente migliorati negli ultimi anni, e ciò potrebbe portare a una maggiore prevalenza di questa patologia nei pazienti policistici.

La prevalenza attuale stimata di IPMN è di circa il 3,8% nei pazienti con ADPKD che presentano lesioni cistiche pancreatiche (PCL) che comunicano con il dotto pancreatico principale (MPD), e approssimativamente dello 0,7%-1% nell'intero gruppo di pazienti affetti da ADPKD [15, 19, 20]. Uno studio REAL LIFE del 2023 sul management delle cisti pancreatiche in ambito clinico sottolinea l'importanza di considerare con particolare attenzione l'ADPKD nei protocolli diagnostici durante lo screening per IPMN. Questo perché i pazienti con ADPKD presentano un rischio maggiore di sviluppare cisti pancreatiche rispetto a quelli senza ADPKD (36% rispetto al 23%) [28].

IPMN in questi pazienti possono presentarsi come BD-IPMN, MD-IPMN o MT-IPMN. La maggior parte dei casi di IPMN in ADPKD sono BD-IPMN, spesso riscontrati in modo assolutamente

incidentale durante gli studi di imaging volti a valutare le dimensioni renali o la eventuale presenza di cisti renali complicate [29].

Pertanto, sebbene la co-occorrenza di ADPKD e IPMN nello stesso paziente non sia comune, diversi casi sono stati descritti in letteratura. Questi casi evidenziano la complessità nella gestione di queste rare condizioni quando si presentano contemporaneamente.

Il primo caso in assoluto documentato risale al 2009 ed è stato pubblicato da Yasunori Sato in Giappone. Da allora, sono stati segnalati meno di 10 casi in tutto il mondo sotto forma di case reports [19].

Tra questi riteniamo importante riportare in questa review due casi in particolare.

Il primo caso, descritto da Sani Mohamad et al., presenta un esempio raro di un paziente di 67 anni affetto da ADPKD, il quale riceveva una diagnosi di IPMN con caratteristiche di malignità attraverso esami di imaging. Nonostante le comorbilità, il paziente veniva sottoposto con successo a duodenopancreasectomia totale, preservando il piloro, e a splenectomia. L'esame istologico finale confermava la presenza di un IPMN con caratteristiche di malignità, ma purtroppo già con metastasi linfonodali positive a significato infausto sulla prognosi finale [29].

Pipalya et al. riportavano invece il caso di un uomo di 60 anni con ADPKD e una IPMN voluminosa nella testa del pancreas, diagnosticata tramite RMN, ecografia endoscopica e analisi del liquido cistico. Questa condizione veniva gravemente complicata dalla formazione di una fistola nella seconda parte del duodeno. Nonostante quindi la stretta indicazione a una duodenopancreasectomia, il paziente sceglieva però di non sottoporsi all'intervento chirurgico a causa di un rischio operatorio estremamente elevato dovuto a importanti comorbilità, tra cui insufficienza renale cronica di grado avanzato secondaria ad ADPKD e a una situazione di ingombro addominale complessa [30].

Abbiamo voluto selezionare questi due casi perché illustrano perfettamente l'importanza di una diagnosi precoce e il suo significativo impatto sull'iter terapeutico e soprattutto sull'esito finale, soprattutto nei pazienti policistici spesso affetti da altre severe comorbilità.

Esperienza del nostro Centro

Il nostro ambulatorio specializzato nell'ADPKD, attivo sul territorio lombardo da circa 15 anni, offre assistenza multidisciplinare a una vasta rete di pazienti provenienti da ogni regione d'Italia, contando più di 500 casi seguiti nel corso degli anni [31]. Grazie alla nostra esperienza e alla casistica accumulata, abbiamo avuto modo di identificare diversi casi di IPMN, quattro dei quali si sono presentati nei cinque anni più recenti. Tra questi casi, desideriamo evidenziare e riportare di seguito uno che riteniamo particolarmente interessante. Si tratta di una situazione in cui si è riscontrata una storia familiare di neoplasie pancreatiche all'interno di una famiglia con ADPKD. Questo caso solleva con forza l'ipotesi di un possibile legame genetico tra le due condizioni, un'ipotesi che ha suscitato discussione di una possibile connessione ma che, fino ad oggi, non è stata ancora pienamente dimostrata. Questo sottolinea l'importanza pertanto di uno screening più approfondito nei pazienti affetti da malattia policistica, al fine di individuare precocemente eventuali complicanze e predisporre un adeguato piano di gestione.

Caso clinico

Donna di 62 anni con storia familiare di ADPKD e tumori pancreatici nella linea materna. La madre, affetta da ADPKD, decedeva per neoplasia pancreaticata all'età di 67 anni. La paziente riceveva la diagnosi di ADPKD in giovane età, con conseguente progressivo sviluppo di ipertensione arteriosa di

grado severo, policistosi renale ed epatica con organomegalia e sviluppo di cisti pancreatiche (PCL). Al momento della stesura del caso clinico, la funzione renale era ancora relativamente preservata (eGFR 60 ml/min/1.73m²). L'analisi genetica indicava la presenza di mutazione a carico del gene PKD2 di natura non troncante.

Data la presenza di malattia renale policistica e la storia familiare di neoplasia pancreatiche, la paziente veniva sottoposta a monitoraggio periodico con RMN addominale. Fino al 2020, gli esami imaging non mostravano evidenti cambiamenti nel segnale relativo al parenchima pancreatico, salvo le note lesioni cistiche.

Tuttavia, nel 2022, il controllo RMN addome abituale rivelava due formazioni cistiche nella testa del pancreas con un volume aumentato rispetto agli esami precedenti (9 mm contro 6 mm) e con caratteristiche patognomoniche per IPMN di tipo duttale ramificato. Al momento della diagnosi, le dimensioni della lesione non giustificavano un esame istologico, ma richiedevano un monitoraggio sicuramente più frequente ed eventualmente futuri approfondimenti con altra metodica.

Questo caso è di particolare interesse per la presenza di doppia familiarità, sia per ADPKD che per neoplasie pancreatiche, originata dalla stessa linea familiare. Ciò sottolinea l'importanza della stretta sorveglianza e l'influenza genetica verosimilmente condivisa, che rende fondamentale un maggior monitoraggio sia strumentale che con marcatori biomolecolari nelle famiglie ADPKD in cui sono presenti casi di IPMN.

Discussione

Attualmente, la prevalenza di IPMN sia nella popolazione generale che nei pazienti affetti da ADPKD non è definita in modo chiaro e concorde.

Il dato più elevato riguardante la prevalenza di IPMN nei pazienti con ADPKD, riportato come il 3,8%, è stato ottenuto da uno studio retrospettivo. Proprio per questo è fondamentale ribadire che le evidenze attuali sono principalmente di natura retrospettiva e potrebbero essere influenzate dai limiti delle metodologie diagnostiche precedenti, specialmente quando si tratta di individuare lesioni come le IPMN, di difficile rilevazione diagnostica e il cui decorso è spesso misconosciuto.

Tutti i dati della letteratura e l'esperienza clinica concordano però su un punto fondamentale: le cisti pancreatiche rappresentano un fattore predisponente per lo sviluppo di IPMN, potenzialmente influenzate da vari fattori genetici, patogenetici e ambientali.

Considerando pertanto l'alta e documentata prevalenza di cisti pancreatiche nella popolazione ADPKD, quest'ultima potrebbe essere considerata in prima ipotesi una popolazione a rischio maggiore per lo sviluppo di IPMN.

Nel campo delle patologie renali e pancreatiche, il confronto tra ADPKD e IPMN offre pertanto una strada stimolante da esplorare. Approfondendo la letteratura emergono interessanti similitudini patogenetiche che gettano luce su queste complesse condizioni.

La nostra discussione si concentra su diversi punti di interesse e di riflessione che richiedono attenzione. Un aspetto cruciale riguarda l'identificazione di possibili correlazioni genetiche tra ADPKD e IPMN, entrambe classificate come ciliopatie. La connessione tra IPMN e ADPKD nell'ambito delle ciliopatie è intrigante. Sia l'IPMN che l'ADPKD sono associati alle ciglia primarie, che svolgono un ruolo essenziale nella funzione cellulare e nelle vie di signaling.

Ciò sottolinea l'importanza di approfondire la comprensione delle basi genetiche e molecolari delle malattie cistiche renali e pancreatiche. L'ipotetico legame tra IPMN, ADPKD e ciliopatie evidenzia le

complesse connessioni tra queste patologie a livello molecolare e cellulare, suggerendo la necessità di approfondire il ruolo delle ciglia primarie in questo contesto. Questo potrebbe aprire la strada a nuove prospettive diagnostiche e terapeutiche, offrendo potenziali benefici significativi per i pazienti affetti da entrambe le condizioni.

Un altro aspetto rilevante su cui concentrarsi è l'ottimizzazione delle strategie di screening e monitoraggio per individuare precocemente le complicanze pancreatiche nei pazienti con ADPKD. L'impiego di tecniche di imaging avanzate, come l'ecografia endoscopica e l'ampio utilizzo della risonanza magnetica [32] associato all'utilizzo di biomarcatori, si sta dimostrando fondamentale per una diagnosi tempestiva di IPMN e per valutare l'evoluzione delle lesioni cistiche pancreatiche nel tempo, soprattutto considerando le comorbidità associate all'ADPKD nell'ambito di una eventuale chirurgia maggiore qualora la diagnosi non fosse tempestiva. I casi clinici riportati in letteratura, specialmente quelli da noi menzionati, evidenziano infatti le complessità coinvolte nella gestione di queste rare condizioni quando si presentano contemporaneamente, sottolineando l'importanza della diagnosi precoce e delle adeguate strategie di intervento per migliorare l'outcome finale.

Pertanto, la gestione clinica dei pazienti con ADPKD e IPMN richiede un approccio multidisciplinare che coinvolga nefrologi, gastroenterologi, radiologi e chirurghi. Una valutazione personalizzata del rischio chirurgico è fondamentale per prendere decisioni terapeutiche informate e ottimizzare gli esiti clinici.

Tuttavia, rimangono significative sfide da affrontare, tra cui la necessità di definire linee guida chiare per la gestione integrata di queste due patologie e la ricerca di ulteriori biomarcatori ancora più specifici predittivi per identificare i pazienti a rischio di progressione di neoplasia maligna del pancreas. Ulteriori studi sono inoltre necessari per comprendere appieno il ruolo delle mutazioni genetiche specifiche nel predisporre allo sviluppo di IPMN in associazione con l'ADPKD.

Conclusione

Il nostro articolo mira a sensibilizzare i medici sull'importanza di uno screening accurato e una valutazione approfondita dei pazienti con ADPKD per individuare precocemente eventuali IPMN, al fine di avviare tempestivamente le necessarie misure diagnostiche e terapeutiche.

BIBLIOGRAFIA

1. Carsten Bergmann, Lisa M Guay-Woodford, Peter C Harris, Shigeo Horie, Dorien J M Peters, Vicente E Torres. Polycystic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Dec 6;4(1):50. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0047-y>.
2. Laura Devlin, Praveen Dhondurao Sudhindar, John A Sayer. Renal ciliopathies: promising drug targets and prospects for clinical trials. *Expert Opin Ther Targets*. 2023 Apr-May;27(4-5):325-346. <https://doi.org/10.1080/14728222.2023.2218616>
3. Marijn F Stokman, Sophie Saunier, Alexandre Benmerah. Renal Ciliopathies: Sorting Out Therapeutic Approaches for Nephronophthisis. *Front Cell Dev Biol*. 2021 May 13;9:653138. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.653138>.
4. Randy L Luciano, Neera K Dahl. Extra-renal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): considerations for routine screening and management. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Feb;29(2):247-54. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft437>.
5. Emilie Cornec-Le Gall, Marie-Pierre Audrézet, Jian-Min Chen, Maryvonne Hourmant, et al. Type of PKD1 mutation influences renal outcome in ADPKD. 2013 May;24(6):1006-13. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012070650>.
6. Jin Ah Kim, Jon D Blumenfeld, Shalini Chhabra, Silvina P Dutruel, Nanda Deepa Thimmappa, Warren O Bobb, et al. Pancreatic Cysts in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Prevalence and Association with PKD2 Gene Mutations. *Radiology*. 2016 Sep;280(3):762-70. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016151650>.
7. Adam E Mikolajczyk, Helen S Te , Arlene B Chapman. Gastrointestinal Manifestations of Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jan;15(1):17-24. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.06.017>.
8. Rong-Shou Wu, Wen-Jun Liao, Jing-Sheng Ma, Jia-Kun Wang, Lin-Quan Wu, Ping Hou. Epidemiology and outcome of individuals with intraductal papillary neoplasms of the bile duct. *World J Gastrointest Oncol*. 2023 May 15;15(5):843-858. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v15.i5.843>.
9. Claudio Ricci, Marina Migliori, Andrea Imbrogno, Elena Mazzotta, et al. Prevalence of Asymptomatic Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms in Healthy and Ill Populations Detected by Ultrasonography: A Single-Center Study of 6353 Outpatient. *Pancreas*. 2019 Jan;48(1):113-120. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001205>.
10. Jaime de la Fuente, Arjun Chatterjee, Jacob Lui, Avinash K Nehra, et al. Long-Term Outcomes and Risk of Pancreatic Cancer in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. *JAMA Netw Open*. 2023 Oct 2;6(10):e2337799. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.37799>.
11. Enrico C Nista, Tommaso Schepis, Marcello Candelli, et al. Humoral Predictors of Malignancy in IPMN: A Review of the Literature. *Int J Mol Sci*. 2021 Nov 27;22(23):12839. <https://doi.org/10.3390/ijms222312839>.
12. Yasmin G Hernandez, Aimee L Lucas. MicroRNA in pancreatic ductal adenocarcinoma and its precursor lesions. *World J. Gastrointest Oncol*. 2016 Jan 15;8(1):18-29. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v8.i1.18>.
13. Seiji Ohhashi, Kenoki Ohuchida, Kazuhiro Mizumoto, et al. Midkine mRNA is overexpressed in pancreatic cancer. *Dig Dis Sci*. 2009 Apr;54(4):811-5. <https://doi.org/10.1007/s10620-008-0434-4>.
14. Chanjuan Shi, Ralph H Hruban. Intraductal papillary mucinous neoplasm. *Hum Pathol*. 2012 Jan;43(1):1-16. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2011.04.003>.
15. Bairbre A McNicholas, Yoshida Kotaro, William Martin, et al. Pancreatic Cysts and Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Pancreas*. 2019 May/Jun;48(5):698-705. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001306>.
16. Ajaykumar C Morani, Abdelrahman K Hanafy, Nisha S Ramani, et al. Hereditary and Sporadic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Current Update on Genetics and Imaging. *Radiol Imaging Cancer*. 2020 Mar 13;2(2):e190020. <https://doi.org/10.1148/rycan.2020190020>.
17. Qingyue Liu, Zhiyu Wang, Chaoran Yu, Jianping Zhu, et al. Intraductal oncocytic papillary neoplasm arising in Peutz-Jeghers Syndrome bile duct: a unique case report. *Diagn Pathol*. 2022 Dec 28;17(1):96. <https://doi.org/10.1186/s13000-022-01275-8>.
18. Marcus C Tan, Olca Basturk, A Rose Brannon, Umesh Bhanot, et al. GNAS and KRAS Mutations Define Separate Progression Pathways in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm-Associated Carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2015 May;220(5):845-854.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.11.029>.
19. Norio Yokoigawa, Yusai Kawaguchi. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas Associated with Polycystic Liver and Kidney Disease. *Case Rep Gastroenterol*. 2023 Jan 9;17(1):21-25. <https://doi.org/10.1159/000528387>.
20. Hiroshi Naitoh, Hisanori Shoji, Isao Ishikawa, Reina Watanabe, et al. Intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas associated with autosomal dominant polycystic kidney disease.

- J Gastrointest Surg. 2005 Jul-Aug;9(6):843-5.
<https://doi.org/10.1016/j.gassur.2005.01.290>.
21. Sukanya Lodh, Elizabeth A O'Hare, Norann A Zaghoul. Primary cilia in pancreatic development and disease. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2014 Jun;102(2):139-58.
<https://doi.org/10.1002/bdrc.21063>.
 22. Simon Schimmack, Sarah Kneller, Nigora Dadabaeva, et al. Epithelial to Stromal Re-Distribution of Primary Cilia during Pancreatic Carcinogenesis. *PLoS One*. 2016 Oct 26;11(10):e0164231.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164231>.
 23. Kennichi Satoh, Atsushi Kanno, Shin Hamada, et al. Expression of Sonic hedgehog signaling pathway correlates with the tumorigenesis of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Oncol Rep*. 2008 May;19(5):1185-90.
 24. Maheswaran Pitchaimuthu, Mark Duxbury. Cystic lesions of the liver-A review. *Curr Probl Surg*. 2017 Oct;54(10):514-542.
<https://doi.org/10.1067/j.cpsurg.2017.09.001>.
 25. R D Perrone, S A Grubman, L C Rogers, D W Lee, E Moy, S L Murray, V E Torres, D M Jefferson. Continuous epithelial cell lines from ADPKD liver cysts exhibit characteristics of intrahepatic biliary epithelium. *Am J Physiol*. 1995 Sep;269(3 Pt 1):G335-45.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.1995.269.3.G335>.
 26. Pap Á, Müllner K, Schäfer E, Kovács F, Ruzsnyák K, Burai M, Gyökeres T, Varga G, Keleti G. Bile Duct Obstruction Caused by Biliary Mucin-producing Papillary Neoplasm Similar to IPMN of the Pancreas. Abstracts of Papers Submitted to the 36th Annual Meeting of the American Pancreatic Association, November 3-4, 2005.
<https://doi.org/10.1097/01.mpa.0000193738.27039.68>.
 27. Jeremy F Reiter, Michel R Leroux. Genes and molecular pathways underpinning ciliopathies. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2017 Sep;18(9):533-547.
<https://doi.org/10.1038/nrm.2017.60>.
 28. Cătălina Vlăduț , Dana Bilous, Mihai Ciocîrlan. Real-Life Management of Pancreatic Cysts: Simplified Review of Current Guidelines. *J Clin Med*. 2023 Jun 13;12(12):4020.
<https://doi.org/10.3390/jcm12124020>.
 29. Yasunori Sato, Munenori Mukai, Motoko Sasaki, Azusa Kitao, Norihide Yoneda, Daisuke Kobayashi, Yoshiaki Imamura, Yasuni Nakanuma. Intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas associated with polycystic liver and kidney disease. *Pathol Int*. 2009 Mar;59(3):201-4.
<https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2009.02352.x>.
 30. Nirav Pipaliya, Chetan Rathi, Pathik Parik, Ruchir Patel, Meghraj Ingle, Prabha Sawant. A Rare Case of an Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of Pancreas Fistulizing Into Duodenum With Adult Polycystic Kidney Disease. *Gastroenterology Res*. 2015 Apr;8(2):197-200.
<https://doi.org/10.14740/gr657w>.
 31. Romina Bucci, Liliana Italia De Rosa, Matteo Brambilla Pisoni, Sara Farinone, Maria Teresa Sciarrone Alibrandi et al. The Management of Patients with Adult Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) Requires a Multidisciplinary Approach. *G Ital Nefrol*. 2023 Dec 22;40(6):2023-vol6.
 32. Weiguo Zhang, Jon D Blumenfeld, Martin R Prince. MRI in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Magn Reson Imaging*. 2019 Jul;50(1):41-51.
<https://doi.org/10.1002/jmri.26627>.