

# Poroma: estudio clínico-patológico de 45 casos

*Poroma: a Clinico-pathologic Study of 45 Cases*

R. M. Lacy, E. Vega, L. Domínguez, E. Guevara

Departamento de Dermatología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González", S. S. Calzada de Tlalpan 4800. Col. Toriello Guerra. México, D. F. 14000 (México).

#### Correspondencia:

Dra. Rosa María Lacy Niebla. Departamento de Dermatología. Hospital General "Dr. Manuel Gea González", S. S. Calzada de Tlalpan 4800. Col. Toriello Guerra. México, D. F. 14000 (México).  
correo electrónico: dermacea@prodigy.net.mx

#### Resumen

**Introducción.** El poroma es un tumor benigno generalmente solitario cuya localización se considera más frecuente en palmas y plantas. Comprende un grupo histológico de cuatro tipos de poroma. Su origen parece descansar en las células pluripotenciales de la zona transicional entre los segmentos dérmico e intraepidérmico del ducto ecrino, aunque existen evidencias de diferenciación apocrina.

**Material y métodos.** Estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional de los casos de poromas reunidos en 25 años en nuestro departamento, para conocer su epidemiología y características clínicas e histológicas. Se compara la información contenida en la literatura con nuestros resultados.

**Resultados.** Los 45 poromas encontrados corresponden al 0.23% de todas las biopsias de nuestro departamento. Todos solitarios, la mayoría asintomáticos y más frecuentes en mujeres, se encontraron en pacientes de 10 a 83 años. Las piernas fueron la principal localización. La mayoría fueron del tipo histológico poroma ecrino, 17 tumores presentaban características de los otros tipos histológicos de poroma; tres presentaron diferenciación apocrina y uno, folicular.

**Conclusión.** El poroma es un tumor benigno, raro, de predominio en mujeres, en la edad adulta media y cuya localización más frecuente fueron las piernas. De características clínicas inespecíficas, debe diferenciarse de otras neoplasias. El tipo histológico más frecuente es el poroma ecrino, las otras variedades se encuentran en asociación. Pueden presentar diferenciación apocrina y folicular. Pueden dar origen a porocarcinomas. Su extirpación completa es curativa.

**Palabras clave:** poroma ecrino, hidroacantoma simplex, tumor del ducto ecrino, hidradenoma poroide.

#### Summary

**Introduction.** Poromas are described as benign, solitary adnexal tumors seen most frequently on palms and soles. Four histologic types have been described. The origin seems to be the pluripotential cells of the transitional zone between the dermic and intraepidermic segments of the eccrine sweat duct, although apocrine differentiation has also been considered.

**Material and methods.** A retrospective, transversal, descriptive and observational study on the eccrine poromas in a 25 years period was carried out in our Dermatology Department in order to know the epidemiology and the clinical and histological characteristics of this tumor. We also discuss the information reported in the literature.

**Results.** The 45 poromas found correspond to the 0.23% of the total of biopsies in our department. All of them were solitary tumors in patients from 10 to 83 years of age. Eccrine poroma was the most common histologic type. Seventeen tumors shared characteristics of the other histologic types of poroma. Three lesions presented apocrine differentiation and one, follicular differentiation. We saw no recurrences after complete excision of the lesions.

**Discussion.** Poromas are uncommon tumors, more frequently found in women, in the middle age and on the legs. Poromas do not have specific clinical characteristics and other neoplasms have to be considered in the differential diagnosis. Eccrine poroma was the most frequently histological type found and can show apocrine and follicular differentiation. Porocarcinomas can grow from poromas. Complete excision in curative.

**Key words:** eccrine poroma, hidroacantoma simplex, eccrine duct tumor, poroid hidradenoma.

Hermann Pinkus describió en 1956 al poroma ecrino (PE) como un tumor de anexos generalmente localizado a las plan-

tas o palmas en personas mayores de 40 años [1]. Ackerman lo ha definido histológicamente como un grupo de cuatro neo-

plasias epiteliales benignas compuestas de células similares a las del ducto ecrino intradérmico y/o a su segmento intraepidérmico o acrosiringio. Estas neoplasias son el hidroacantoma simplex (HS), el poroma ecrino (PE), el tumor del ducto ecrino (TDE) y el hidradenoma poroide o ecrino (HP). Estos tumores pueden presentar diferenciación ecrina o apocrina y, con ésta, sebácea y folicular [2]. Su evolución es benigna, pero se han reportado porocarcinomas con diseminación metastásica visceral originados en poromas [3, 4]. El objetivo de este estudio es el de analizar las características clínicas e histológicas de este tumor de piel y conocer su frecuencia dentro de nuestro departamento.

## Material y métodos

En el Departamento de Dermatología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González", se realizó un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional de 1977 a 2002. De un total de 18,767 biopsias se seleccionaron los casos que fueron diagnosticados clínica e histológicamente como poroma. Se obtuvieron la edad, sexo, localización de la lesión, tiempo de evolución y características clínicas e histológicas de los tumores. Todas las biopsias fueron excisionales, fijadas en formol al 10%, procesadas en forma habitual y teñidas con hematoxilina y eosina para ser analizadas. Se utilizó estadística descriptiva.

## Resultados

De 66 casos reunidos, veintiuno fueron eliminados, uno de ellos por tener una biopsia inadecuada para su evaluación y veinte más que tenían apariencia clínica de poroma pero otro diagnóstico histológico, incluyendo cinco porocarcinomas. El total de la muestra fueron 45 casos. En ocho de ellos (17.7%) se realizó el diagnóstico de poroma clínicamente, y en los 37 tumores restantes (82.2%) se incluyeron como diagnóstico diferencial una gran variedad de lesiones benignas y malignas, y el diagnóstico se estableció histológicamente (Tabla 1).

La edad de los pacientes osciló entre 10 y 83 años, con un promedio de 49.6 años. La relación entre hombres y mujeres

**Tabla 1.** Diagnósticos clínicos diferenciales del PE.

Angioma	Tumor glómico
Angioqueratoma	Melanoma nodular
Nevo intradérmico	Melanoma amelánico
Nevo compuesto	Carcinoma basocelular
Granuloma piógeno	Carcinoma espinocelular
Granuloma a cuerpo extraño	Cuerno cutáneo
Fibroma blando	Verruga vulgar
Dermatofibroma	Queratosis seborreíca
Quiste epidermoide	Tumor de anexos
Quiste dermoide	Hamartoma ecrino
Hidrocistoma	Fibrolipoma
Espiradenoma	Cilindroma

fue de 19:25; la edad promedio de los hombres fue de 52 años y de las mujeres de 47 años.

Los tumores se presentaron siempre como una lesión solitaria. Cinco se asociaban a otras lesiones histológicas. Se localizaron 9 (20%) en la cabeza; 9 (20%) en el tronco; 6 (13.3%) en las extremidades superiores y 20 (44.4%) en las extremidades inferiores (Tabla 2).

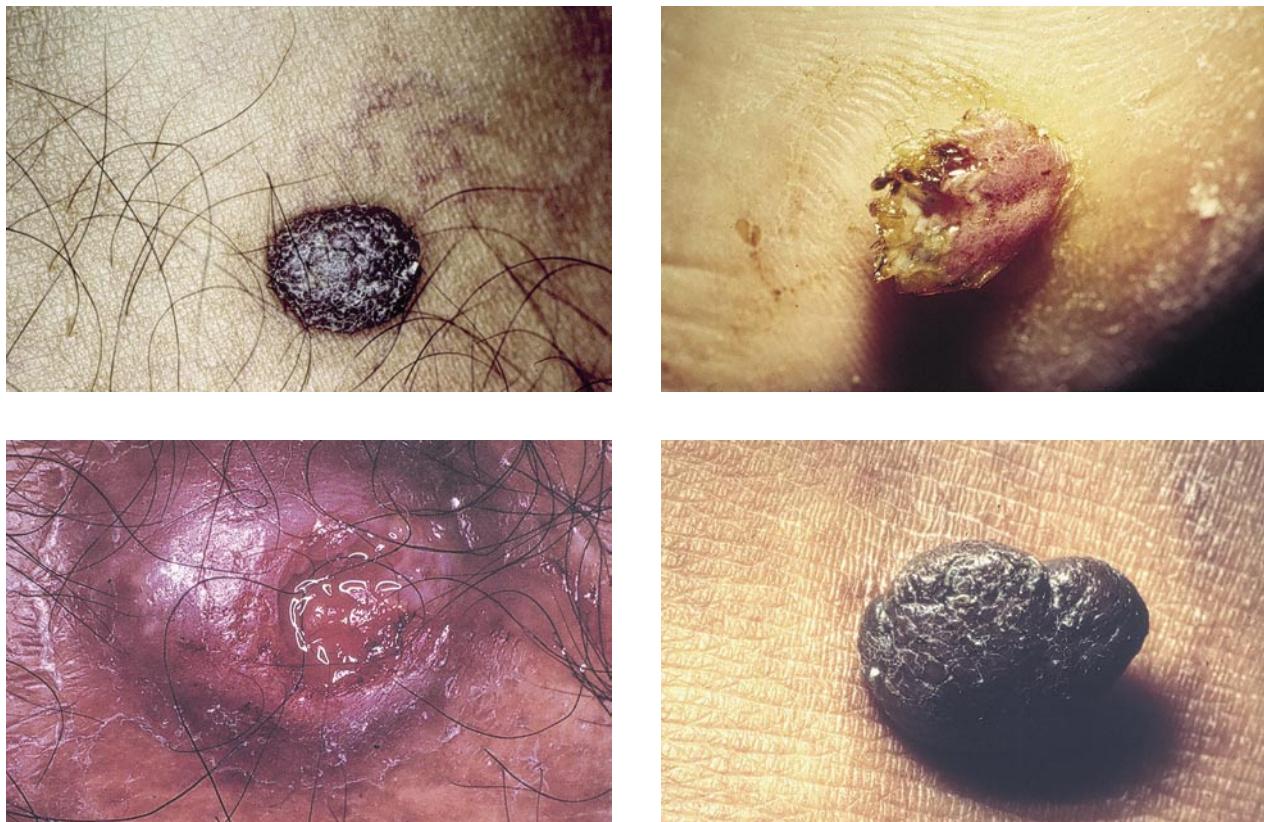
Clínicamente las lesiones eran neoformaciones bien circunscritas, de formas variadas, exofíticas o vegetantes, sésiles o pediculadas, de 3 a 35 mm de diámetro. Eran de consistencia variable, de blanda a firme; presentaban colores muy variados: desde rojo o negro hasta amarillo y la superficie varió de lisa a rugosa, escamosa o queratósica, con telangiectasias y algunas estaban erosionadas o tenían costras melicéricas o serohemáticas. Una se describió como cuerno cutáneo (Figura 1). El tiempo de evolución fue de un mes a 10 años. La mayoría de las lesiones fueron asintomáticas, dos causaban prurito, una sensación pulsátil y tres, dolor a la manipulación. El tratamiento fue siempre la extirpación completa de los tumores y hasta la fecha no se han observado recidivas.

A pesar de las diferencias clínicas, las neoplasias presentaron características histológicas similares: dos tipos celulares en los que predominaban células de núcleo ovoide y baso-fílico con regular cantidad de citoplasma que correspondían a las células poroideas y otras de citoplasma más claro que co-

**Tabla 2.** Topografía de los tumores.

Topografía	Número de casos	Porcentaje (%)
<i>Cabeza</i>	9	20
Piel cabelluda	3	6.6
Mejilla	3	6.6
Frente	1	2.2
Submandibular	1	2.2
Preauricular	1	2.2
<i>Tronco</i>	9	20
Nalga	3	6.6
Espalda	2	4.4
Plegue glúteo	1	2.2
Pecho	1	2.2
Costado	1	2.2
Abdomen	1	2.2
<i>Extremidades superiores</i>	6	13.3
Palma	2	4.4
Antebrazo	4	8.8
<i>Extremidades inferiores</i>	20	44.4
Pierna	5	11.1
Dorso del pie	4	8.8
Muslo	3	6.6
Hueco poplítico	1	2.2
Rodilla	1	2.2
Tobillo	1	2.2
Talón	1	2.2
Artejo	1	2.2
Planta	1	2.2
Total*	44	97.7

\*De un caso no pudimos recabar datos clínicos



**Figura 1.** Diferentes aspectos clínicos del poroma ecrino.

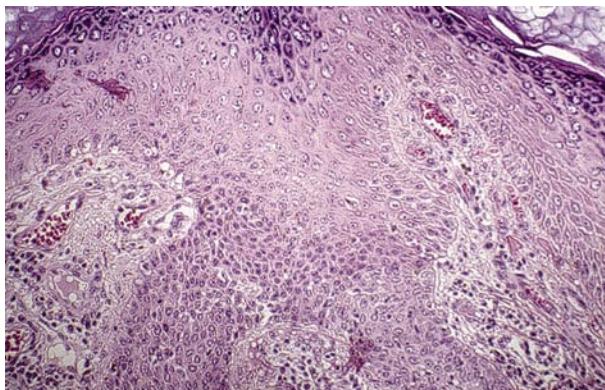
rrespondían a las cuticulares. Las primeras se agrupaban en mayor o menor grado en mantos y/o bandas dispuestas en la epidermis y dermis, formando neoplasias bien circunscritas, excepto tres de ellas que eran difusas (Figura 2). Las células cuticulares se agrupaban entre los mantos de las poroides. Presentaban vacuolización con formación de luces ductales y con cantidades variables de un material eosinófilico en su interior. En tres muestras encontramos células cuticulares multinucleadas, pero sin displasias (Figura 3). Veinticinco tumores tenían de uno a varios espacios quísticos. Observamos áreas discretas de queratinización en el interior de 17 tumores, así como áreas de necrosis focal en trece. Veinticinco presentaron cantidades variables de melanocitos y melanina. Las que estaban traumatizadas presentaban exulceración y costras serohemáticas, infiltrado linfocitario y de células polimorfonucleares con bacterias y áreas de hemorragia. Tenían infiltrado mixto con linfocitos y células plasmáticas. El estroma se observó muy vascularizado en la mayoría y con presencia de tejido de granulación; en otros fue fibroso y escleroso; seis presen-

taron pigmento melánico en gran cantidad y sólo uno, mucina. Tres poromas presentaron diferenciación apocrina en su base con evidencias de secreción en decapitación; otro diferenciación folicular con áreas de remolinos escamosos, situado bajo un cuerno cutáneo; dos neoplasias presentaron zonas de calcificación.

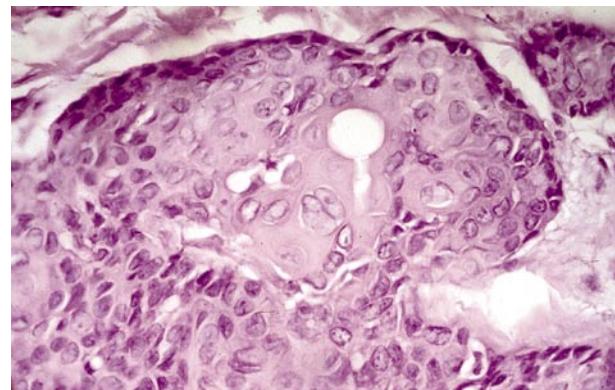
Otras características observadas fueron hiperqueratosis con paraqueratosis, áreas de hipogranulosis e hipergranulosis, necrosis epidérmica en las lesiones ulceradas, espongiosis en cuatro lesiones no traumatizadas y acantosis adyacente al área del tumor.

De los 45 tumores, 23 fueron del tipo poroma ecrino. Los hidroacantoma simplex, tumores del ducto ecrino e hidradenomas poroides los encontramos en asociación unos con otros. Un hidroacantoma simplex y tres tipo poroma ecrino formaban tumores de coalición con otras lesiones no poroma; uno más se situó bajo un cuerno cutáneo (Tabla 3).

No encontramos relación entre los diferentes tipos histológicos de poroma y la topografía y morfología clínica de las lesiones.



**Figura 2.** Aspecto histológico del PE. Las células poroides y cuticulares se disponen en mantos desde la epidermis hacia la dermis (H/E, 10x).



**Figura 3.** Células cuticulares que forman luces ductales. En este caso son multinucleadas (H/E, 40x).

## Comentario

El poroma es un tumor raro. De las biopsias estudiadas en nuestro departamento en el curso de 25 años, sólo se registraron 45 casos que corresponden al 0.23% del total. Otros dos centros dermatológicos importantes del país, el Centro Dermatológico Pascua y el Departamento de Dermatología del Hospital General de México, ratifican la baja frecuencia de estos tumores, en tanto que en sus series correspondientes de 32 y de 23 años, se han reportado 23 y 39 poromas, respectivamente [5].

El poroma se presenta con mayor frecuencia en personas de edad mediana; en nuestra serie predominó en las mujeres en una relación de 1.3 mujeres por un hombre. La localización más frecuente tradicionalmente se ha referido a palmas y plantas [6, 7], aunque también se han visto con predominio en el cuello y pecho [8], en la cara sobre áreas con daño actínico [3, 9], múltiples y difusos en asociación a displasia ectodérmica hidrótica [7, 8], o en gran número en palmas y plantas [10], con distribución lineal en una extremidad [11] o con aspecto de placa verrugosa [12]. En nuestra serie predominó en las extremidades inferiores (20 casos) y con mayor frecuencia en las piernas; solo tres estuvieron en las plantas, como se ha reportado también en las series de los otros centros dermatológicos mexicanos [5]. El tumor de mayor tamaño de nuestra serie midió 3.5 cm aunque se han encontrado hasta de 6 cm [5]. Son tumores típicamente asintomáticos; el sangrado, dolor y prurito se relacionaron con traumatismos; se ha reportado que el dolor puede sugerir transformación maligna [9] pero esta relación no la pudimos confirmar en nuestros pacientes. Las características clínicas de los poromas no son específicas y pueden adoptar la apariencia de otros tumores cutáneos [13, 14] incluso el de melanoma nodular [15], lo cual confirmamos con nuestra experiencia. Ésto explica que pocas veces el diagnóstico se establece clínicamente y sea la histología la que lo confirma. Los poromas pueden formar parte de tumores

de coalición y nosotros los encontramos asociados a un quiste epidermoide, a un nevo sebáceo, a un hidrocistoma, a una queratosis seborréica tipo clonal y también bajo un cuerno cutáneo. El tiempo de evolución varió de un mes a diez años y desconocemos desde luego el momento en el que se formó el PE en el nevo sebáceo.

Algunos autores han demostrado baja expresividad de la proteína p53 en el poroma ecrino de larga evolución, lo que se correlaciona con los cambios atípicos en la histología y una progresión subsecuente a porocarcinoma [16]. Es posible suponer que los cinco porocarcinomas que encontramos se hayan originado en poromas; en uno de ellos podían identificarse con claridad las características de malignidad adyacentes al poroma. El tratamiento de las neoplasias fue la extirpación completa y ninguno ha presentado recurrencia hasta la fecha. Histológicamente el tumor puede localizarse en la epidermis, en la dermis o extenderse de la primera a la segunda [3] o lle-

**Tabla 3.** Diagnósticos histológicos.

Diagnóstico	Número de casos	Porcentaje (%)
PE*, **	23	51.1
HP	4	8.8
PE + HS	6	13.3
PE + TDE	4	8.8
PE + HP	2	4.4
PE + TDE + HP**	5	11.1
HS***	1	2.2
Total	45	100

PE: poroma ecrino, HS: hidroacantoma simplex, TDE: tumor del ducto ecrino, HP: hidradenoma poroide

\* uno de ellos con quiste epidermoide (mejilla), otro con un hidrocistoma (pecho), uno con una queratosis seborréica tipo clonal (preauricular) y otra bajo un cuerno cutáneo (costado)

\*\*con diferenciación apocrina (PE: espalda y dorso del pie. PE+TDE+HP: cara anterior de pierna y glúteo)

\*\*\* con tumor infundibular e hidrocistoma en un nevo sebáceo (mejilla)

gar al tejido celular subcutáneo. El HS, llamado así por Smith y Coburn en 1956 [17] se localiza en la epidermis de la que puede mostrar una demarcación precisa. En comparación, el tipo PE se sitúa en la dermis y puede conservar la comunicación con la epidermis. El TDE, descrito por Winkelmann y McLeod en 1966, se encuentra en la dermis reticular en forma de agregados aislados que a veces están continuos con la epidermis. El HP usualmente es un acúmulo solitario localizado en la dermis reticular con un componente quístico de diferenciación écrina o apocrina [2, 18] que le da el nombre de hidroadenoma. Es posible encontrar en un solo corte de una lesión o en cortes secuenciales, características de los diferentes tipos de poroma [2, 21, 22]; diecisiete de los nuestros fueron tumores combinados. Los poromas pueden tener atipias celulares, mitosis y células cuticulares multinucleadas, sin que esto signifique malignidad de la lesión [2], como lo pudimos constatar. Parece que las luces ductales se forman a partir de la vacuolización de las células cuticulares [13]; con el tiempo, aumentan su número y confluyen para formar túbulos [2]. Las células del tumor pueden queratinizar en el espesor del mismo [2] lo que observamos en diecisiete de nuestros casos. Usualmente no hay melanocitos ni melanina en las lesiones de piel clara [6, 19], pero se observan generalmente en las personas de piel más oscura como negros [3] y mongoles [17]. Fue común en nuestros tumores encontrar melanocitos y pigmento melánico (25 casos), lo que quizás esté asociado al tipo de piel predominante en nuestros pacientes (tipo IV de Fitzpatrick). Los poromas pueden presentar áreas de necrosis focal que llegan a ser extensas. El estroma generalmente es muy vascularizado [3, 7] con apariencia de tejido de granulación, y encontramos que puede ser también escleroso o fibroso; son tumores productores de mucina [18], pero solo uno de los nuestros presentó mucina. Coincidimos en que la calcificación que se ha reportado en los poromas, específicamente en los del tipo Winkelmann-MacLeod [20, 22], no es un hecho consistente de los poromas; de nuestros casos con calcificación, uno de ellos era efectivamente un TDE y el otro un HP.

El origen histogénico de los poromas ha tratado de definirse en varios estudios con resultados diferentes. Hay evidencias histoquímica y de microscopía electrónica de su origen

en la porción intradérmica del ducto ecrino [6, 17] pero también evidencias de diferenciación hacia su porción dérmica [13, 23]. Se ha concluido que puede originarse a partir de una célula madre pluripotencial de la zona transicional entre los segmentos epidérmico y dérmico del ducto ecrino [9]. Estas neoplasias pueden presentar diferenciación sebácea, folicular y sudorípara y dado que su origen embriológico es común se ha pensado que estos tumores con características histológicas de poromas "ecrinos" con esta diferenciación, puedan tener un origen apocrino [24-29]. Estas neoplasias deben designarse simplemente "poromas" con un calificativo descriptivo como "de diferenciación sebácea o folicular" [27] o "neoplasia poral", sin aludir a su origen ecrino o apocrino hasta que la tecnología permita distinguir con precisión la diferenciación glandular écrina de la apocrina y nos permita definir un poroma ecrino o un poroma apocrino [28].

## Conclusiones

Podemos concluir que el poroma es un tumor raro en nuestra consulta, que predomina en la edad adulta media, en mujeres y que con mayor frecuencia se presenta en extremidades inferiores sin predominio de palmas o plantas como clásicamente lo ha reportado la literatura. Es un tumor con características clínicas inespecíficas que debe diferenciarse de otras lesiones de piel tanto benignas como malignas; generalmente asintomático y cuyo diagnóstico se precisa histológicamente. El tipo histológico más frecuente es el PE, las otras variedades rara vez se encuentran solas, es más frecuente verlas en asociación unas con otras; los cortes seriados permiten descubrir su asociación. Por otro lado, los poromas además pueden encontrarse como parte de tumores de coalición. Nos resulta interesante conocer las diferentes formas histológicas de los poromas y tenerlas presentes para hacer el diagnóstico histológico; sin embargo, pensamos que esa diferenciación no tiene utilidad práctica. Los poromas deben extirparse siempre por completo para realizar el estudio histopatológico ya que puede tratarse de otro tipo de neoplasia, incluso de una neoplasia maligna y además dar origen a un porocarcinoma. No son tumores recidivantes si la extirpación es completa.

## Bibliografía

- Pinkus H, Rogin JR, Goldman P. Eccrine poroma: Tumors exhibiting features of epidermal sweat duct unit. *Arch Dermatol* 1956; 74: 511-521.
- Abenoza P, Ackerman B. Poromas. In *Neoplasms with Eccrine Differentiation*. Lea & Febiger. Philadelphia, London, 1990. pp 113-185.
- Hashimoto K, Lever W. Tumors of Skin Appendages. In Fitzpatrick T et al. *Dermatology in General Medicine*. McGraw-Hill, Inc. Fourth Edition, 1996. Volume I. pp 878.
- MacKIE RM. Tumours of the Skin Appendages. In *Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of Dermatology*. Fifth edition. Blackwell Scientific Publications 1992. London. pp. 1516-1517.
- Pérez-Ramírez JL. Manual de Oncología Cutánea. Tesis de Postgrado. Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua". México, 1996.
- Hood AF, Kwan ThH, Burnes DC, Mihm MC. Neoplastic Patterns of the Epidermis. In *Primer of Dermatopathology*. Little, Brown and Company. Boston/Toronto, 1984. pp 93, 324.
- Okun MR, Ansel HB. Eccrine poroma. Report of 3 cases, 2 with unusual location. *Arch Dermatol* 1963; 88: 561.

8. Wilkinson Rd, Schopflocher P, Rozenfeld M. Hidrotic ectodermal dysplasia with diffuse eccrine poromatosis. *Arch Dermatol* 1977; 113: 472-476.
9. Pylyser K, De Wolf Peeters C, Marien K. The histology of eccrine poromas: a study of 14 cases. *Dermatologica* 1983; 167: 243-249.
10. Goldner R. Eccrine poromatosis. *Arch Dermatol* 1970; 101: 606-608.
11. Ogino A. Linear Eccrine Poroma. *Arch Dermatol* 1976; 112: 841-844.
12. Weedon D, Lewis J. Acrosyringeal nevus. *Cutan Pathol* 1997; 4: 166.
13. Eckert F, Nilles M, Betke M et al. Eccrine poroma. A clinico-pathologic and immunohistologic study with special reference to tumor cell differentiation. *Hautarzt* 1991; 42: 692-699.
14. Silva LG, Branda FN, Paredes F. Tumor plantar mixto, simulados clínico de poroma ecrino. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1976; 4: 253-259.
15. Mousawi A, Kibbi AG. Pigmented eccrine poroma: a simulant of nodular melanoma. *Int J Dermatol* 1995; 34: 857-858.
16. Tateyama H, Eimoto T, Tada T et al. p53 protein and proliferating cell nuclear antigen in eccrine poroma and porocarcinoma. An immunohistochemical study. *Am J Dermatopathol* 1995; 17: 457-464.
17. Elder D, Elenitsas R, Ragsdale BD. Tumors of the Epidermal Appendages. In *Lever's Histopathology of the Skin*. Eighth Edition, edited by David Elder et al. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997. pp 779-780.
18. Yasui S, Ando I, Kukita A et al. DF3 (CA15-3) antibody as a marker of cutaneous adnexal tumors. *Acta Derm Venereol* 1994; 74: 98-100.
19. Watanabe S, Mogi S, Ichikawa E et al. Immunohistochemical analysis of keratin distribution in eccrine poroma. *Am J Pathol* 1993; 142: 231-239.
20. Yamamoto T, Irifune A, Katayama I et al. Calcification of eccrine poroma. *J Dermatol* 1994; 21: 979-981.
21. Kakinuma H, Miyamoto R, Iwasawa U et al. Three subtypes of poroid neoplasia in a single lesion: eccrine poroma, hidroacantoma simplex, and dermal duct tumor. Histologic, histochemical, and ultrastructural findings. *Am J Dermatopathol* 1994; 16: 66-72.
22. Misago N, Kohda H. A single lesion demonstrating features of eccrine poroma and poroid hidradenoma. *J Dermatol* 1995; 22: 773-779.
23. Wollina V, Castelli E, Rulke D. Immunohistochemistry of eccrine poroma and porocarcinoma – more than acrosyringeal tumors? *Recent Results Cancer Res* 1995; 139: 303-316.
24. Grosshans E, Hanau D. Infundibular adenoma: a follicular poroma with sebaceous and apocrine differentiation. *Ann Dermatol Venereol* 1981; 108: 59-63.
25. Hanau D, Grosshans E, Laplanche G. A complex poroma-like adnexal adenoma. *Am J Dermatopathol* 1984; 6: 567-572.
26. Zaim MT. Sebocrine adenoma: an adnexal adenoma with sebaceous and apocrine poroma-like differentiation. *Am J Dermatopathol* 1988; 10: 311-318.
27. Harvell JD, Kerschmann RL, LeBoit PhE. Eccrine or Apocrine Poroma? Six Poromas with Divergent Adnexal Differentiation. *Am J Dermatopathol* 1996; 18: 1-9.
28. Gianotti R, Coggi A, Alessi E. Poral Neoplasm With Combined Sebaceous and Apocrine Differentiation. *Am J Dermatopathol* 1998; 20: 491-494.
29. Requena L, Kiryu H, Ackerman AB. Apocrine poroma. In: *Neoplasms with apocrine differentiation*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997: 545-561.