

# INFECȚII STREPTOCOCICE ALE TEGUMENTELOR ȘI ȚESUTULUI SUBCUTANAT. ASPECTE CLINICE ȘI TRATAMENT.

V. Benea\*, Elisabeta Benea\*\*

## REZUMAT

*Streptococcus pyogenes* este unul dintre cei mai frecvenți germeni microbieni întâlniți în patologia umană. Pe lângă alte afecțiuni poate determina și apariția unui spectru larg de infecții cutanate, de la impetigo până la fasceita necrotizantă cu șoc toxic. Datorită evoluției potențial letale a formelor invazive este necesară recunoașterea precoce a semnelor clinice în vederea instituirii tratamentului. Deoarece evoluția acestora este rezultatul interacțiunii complexe dintre factorii de virulență ai streptococilor și răspunsul imun al gazdei, o mai bună cunoaștere a acestora poate deschide noi căi de abordare terapeutică.

**Cuvinte cheie:** Streptococi, infecții cutanate și subcutanate, antibioticoterapie.

## ABSTRACT

### Streptococcal Infections of Skin and Soft Tissues

*Streptococcus pyogenes* is one of the most common human pathogens. It can cause a wide clinical spectrum of infections that ranges from localized impetigo to deeply invasive necrotizing fasciitis with associated toxic shock. The early signs of invasive streptococcal infections must be recognized because of rapidity with which they progress and their potential for fatal outcome. The evolution of life-threatening streptococcal infections underlies the complex interplay between strain virulence and host response; understanding it better may lead to more efficacious forms of therapy.

**Key words:** streptococci, skin and soft tissues infections, antibiotics.

Deși *Streptococcus pyogenes* (streptococ beta-hemolitic de grup A), unul dintre agenții microbieni cel mai frecvent implicați în patologia umană poate determina apariția unui spectru larg de afecțiuni, mult timp atenția a fost îndreptată asupra anginelor acute. Acest fapt se explică prin frecvența crescută și asocierea potențială a acestora cu reumatismul articular acut. Recrudescența în ultimul timp a infecțiilor invazive produse de streptococii beta-hemolitici de grup A a readus în atenția lumii medicale infecțiile streptococice cutanate și subcutanate, dintre care unele au un potențial evolutiv sever. Pe lângă tabloul clinic grav, recrudescența formelor invazive de infecție streptococică a provocat îngrijorare datorită creșterii virulenței tulpinilor de streptococ și a lipsei de eficiență a penicilinei în formele severe.

În afara streptococilor beta-hemolitici de grup A, care sunt agenții etiologici în majoritatea infecțiilor cutanate și subcutanate streptococice, primitive sau secundare, pot fi implicați și alți streptococi. Astfel, streptococii de grup B pot determina apariția de infecții la nivelul regiunii perineale și la nou-născut. Streptococii de grup B și D pot suprainfecta leziunile ischemice (ex.: gangrena vasculară) sau de stază, ca și plăgile postoperatorii din regiunea perineală; frecvent se asociază cu *Staphylococcus aureus* sau cu enterobacterii. Streptococii de grup C și G pot produce impetigo, pot suprainfecta unele dermatoze sau plăgi postoperatorii la persoane debilitate (vârstnici, neoplazici etc.), pot provoca chiar erizipel, celulită sau fasceită necrotizantă. Streptococii de grup L, întâlniți la animale (vite, porci, păsări) pot determina, la măcelari, impetigo, paronichie sau suprainfectarea plăgilor. Rareori, la bolnavii cu colagenoze, *Streptococcus pneumoniae* poate provoca apariția de celule.

## 1. ASPECTE CLINICE

**1.1. Impetigo contagiosa (veziculos)** este produs în majoritatea cazurilor de către streptococii beta-hemolitici de grup A, care se pot asocia în peste 10% din cazuri cu *Staphylococcus aureus*; într-un număr din ce în ce mai mare din cazuri, acesta din urmă poate constitui singurul agent etiologic. Rareori pot fi implicați streptococi de grup C sau G, iar la nou-născuți de grup B. Este mai frecvent la copiii preșcolari provenind din familii cu un nivel socio-economic scăzut, apariția sa fiind favorizată de igiena deficitară și de climatul cald și umed. În cele mai multe cazuri colonizarea tegumentelor de către streptococi (aerogen, contact direct sau prin artropode) poate precede apariția leziunilor clinice cu până la 10 zile.

**Clinic,** impetigo contagiosa se caracterizează prin apariția, pe zonele expuse, a unor vezicule cu conținut seros, înconjurate de un halou inflamator și însoțite de prurit; conținutul devine rapid purulent, iar veziculele se rup, lăsând eroziuni superficiale acoperite de cruste melicerice. În **ectime** evoluția este asemănătoare, dar extensia în profunzime este mai mare, producându-se ulcerații. Frecvent, atât impetigo, cât și ectimele se pot însoți de limfadenopatie. O complicație redutabilă, întâlnită în 10-15% din cazuri este glomerulonefrita poststreptococică; aceasta se asociază cu serotipurile 2, 49, 52, 53, 55-57 și 59-61 ale proteinei M și apariția ei nu este prevenită de tratamentul cu antibiotice. În schimb, piodermitele streptococice nu se asociază cu reumatismul articular acut.

\* Dr. Vasile Benea, medic primar dermatovenerolog, cercetător științific principal, Centrul Dermatovenerologic, Spitalul clinic „Prof. Scarlat Longin”, București

\*\* Dr. Elisabeta Benea, medic primar șef secție, Spitalul clinic de Boli Infecțioase Colentina, asistent universitar U.M.F. „Carol Davila”, București.

## 1.2. Erizipelul

În erizipel sunt afectate structurile superficiale ale tegumentelor (cu precădere limfaticile superficiale). În majoritatea cazurilor este produs de streptococi beta-hemolitici de grup A; mai rar pot fi implicați streptococi de grup B (nou-născuți), C și G. Un tablou clinic asemănător poate fi produs de *Staphylococcus aureus*. Este întâlnit mai frecvent la copii și vârstnici, fiind favorizat de imunodepresie, alcoolism, diabet zaharat, parapareză, obstrucție venoasă (safenectomie, sindrom posttrombotic) sau limfatică (limfadenectomie axilară pentru cancer de sân, intervenții chirurgicale radicale în sfera pelvină). Poarta de intrare poate fi reprezentată de excoriații, plăgi (inclusiv postoperatorii), alte dermatoze (psoriazis, eczeme, micoze etc.), angine (pentru aproximativ 33% din formele localizate la nivelul feței).

**Clinic** apare ca un placard roșu-strălucitor, cald, indurat, infiltrat (cu aspect de „coajă de portocală”), care se extinde periferic, marginie fiind proeminentă față de tegumentele din jur. În formele severe, pe suprafața placardului pot apărea vezicule, bule sau zone de necroză, iar infecția se poate extinde în profunzime. Se însoțește de frison, febră, leucocitoză, limfangită și limfadenită.

Rareori streptococii pot fi izolați din lichidul de aspirație prelevat de la marginea placardului. Formele recidivante se pot complica cu elefantiazis.

## 1.3. Celulele

Acestea se caracterizează prin afectarea țesutului celular subcutanat profund. Principalii agenți etiologici sunt reprezentați de streptococii beta-hemolitici de grup A și de stafilococii aurii. Mult mai rar pot fi implicați streptococii de grup B (nou-născuți, plăgi în regiunea perineală), C și G (vârstnici, neoplazici), pneumococii (în colagenoze), *Harmophilus influenzae* (copii), *Aeromonas* spp. (după contactul cu apă dulce), *Pseudomonas* spp. *E. coli* (copii cu sindrom nefrotic), *Vibrio* spp. (contact cu apa sărată), *Legionella*, *Erisipelotrix rhusiopathiae*, clostridii și alți anaerobi, *Helicobacter cinaedi*, *Serratia*, *Captocytophaga canimorsus*, *Pasteurella multocida*, *Criptomococcus neoformans* (imunodepresie severă) etc.

De obicei, complică evoluția unor leziuni preexistente (ex. plăgi contuze, prin înțepare sau postoperatorii, ulcere cronice de gambă etc.). De asemenea, poate apărea după administrarea iv a drogurilor, când este produsă de streptococi de grup A, B, C sau D și se asociază cu bacteriemie. Episoade repetate pot apărea în teritoriile în care este afectat drenajul limfatic (limfadenectomie, radioterapie etc.). După 1-2 zile de la contaminare (mai rapid decât în celulele stafilococice) apare o zonă de eritem care se accentuează și se extinde rapid, însoțindu-se de dureri, adesea marcate. Ulterior, apar și manifestări sistemice (astemio, frison, febră). În faza de stare zona afectată este intens eritematoasă, caldă, edematoasă, cu aspect infiltrativ; spre deosebire de erizipel nu există o delimitare netă față de tegumentele din jur. Se însoțește frecvent de limfangită, limfadenită, leucocitoză (cu deviere spre stânga). Atunci când apare postoperator, evoluția poate fi fulminantă, manifestările sistemice (inclusiv hipotensiunea arterială) putând să le precedă pe cele locale. Prezența unui exudat purulent sau a bacteriemiei, care permit efectuarea investigațiilor bacteriologice, contribuie la identificarea agentului patogen implicat; în absența lor diagnosticul

etiologic este dificil de stabilit. În aceste cazuri și atunci când nu există condiții particulare care să sugereze o anumită etiologie este necesară utilizarea unor antibiotice active atât pe streptococi cât și pe stafilococi.

## 1.4. Fasceita necrotizantă

Fasceita necrotizantă (fasciiti necroticani) streptococică sau **tipul 2 de fasceită necrotizantă** este o infecție profundă a țesutului subcutanat care evoluează rapid spre necroza țesutului subcutanat, a tegumentelor și, uneori chiar a mușchilor; extinderea procesului infecțios se produce de-a lungul fasciilor. Frecvent, evoluția se complică prin asocierea sindromului de șoc toxic streptococic. Rareori, în afara streptococilor de grup A (uneori C sau G) se poate asocia și *Staphylococcus aureus* sau epidermidis. Un tablou clinic asemănător poate fi produs de streptococi de grup B (după epiziotomie, la diabetici etc.). Deși afecțiunea este cunoscută de mult timp (sinonim - gangrena streptococică), în ultimii ani a fost observată o creștere a incidenței acesteia, posibil și prin creșterea virulenței streptococilor. Spre deosebire de tipul 1 de fasceită necrotizantă, întâlnit îndeosebi la imunodeprimați, fasceita necrotizantă streptococică apare la persoane tinere, imunocompetente, după traumatisme minore (excoriații, înțepături, varicelă) dar și după arsuri, plăgi contuze cu distrugerii tisulare (inclusiv musculare) mari, plăgi postoperatorii etc. Apariția **semnelor clinice** poate fi precedată de dureri locale intense, disproporționate față de leziunile clinice (de obicei traumatisme minore). Ulterior apar febra și tumefierea difuză a zonei afectate, iar durerile se accentuează, devenind insuportabile. Regiunea afectată devine eritematoasă, apoi violacee, iar pe suprafața sa apar bule, inițial cu conținut seros, apoi violaceu-maroniu, care se sparg, lăsând zone întinse de necroză care se vor delimita net față de țesuturile din jur după 8-10 zile. Fără tratament, zonele de necroză se extind, de obicei de-a lungul fasciilor, dar și hematogen; uneori evoluția se poate complica cu mionecroză. Semnele generale de infecție se accentuează și rapid pot apărea și semne de șoc toxic streptococic. Utilizarea antiinflamatorilor nesteroidieni poate întârzia stabilirea diagnosticului (prin atenuarea semnelor inflamatorii) sau chiar favoriza evoluția fulminantă (prin afectarea fagocitozei).

Deoarece **prognosticul** este nefavorabil, mortalitatea fiind destul de mare (20-50%), chiar în condiții de antibioticoterapie și terapie intensivă, **stabilirea cât mai precoce a diagnosticului are o importanță deosebită**. În faza inițială trebuie să atragă atenția durerea intensă, disproporționată în raport cu semnele clinice. O cauză importantă care poate temporiza intervenția chirurgicală o reprezintă confuzia cu celulele. În acest sens explorarea zonei afectate cu ajutorul unei pense hemostatice are o importanță deosebită; pătrunderea cu ușurință a acesteia (datorită necrozei) până la fascia profundă orientează diagnosticul spre fasceita necrotizantă. Diagnosticul clinic poate fi completat prin prelevarea unui fragment din profunzime (pentru examen histopatologic extemporaneu), tomografie computerizată și rezonanță magnetică (care permite aprecierea extinderii necrozei) și măsurarea presiunii în compartimentul muscular (valori mai mari de 40 mm Hg constituie, datorită riscului de mionecroză, indicație pentru fasciotomie). Se însoțește de leucocitoză (cu deviere spre stânga a seriei granulocitare), creșterea creatininfosfokinazei și apariția mioglobinuriei, sau semne de insuficiență de organ (șoc toxic streptococic).

### 1.5. Sindromul de șoc toxic streptococic

Identificat relativ recent, sindromul de șoc toxic streptococic, asemănător din punct de vedere clinic sindromului de șoc toxic (determinat de *Staphylococcus aureus*) este produs de exotoxinele pirogene (toxinele eritrogene) eliberate de către streptococii beta-hemolitici de grup A. Foarte rar pot fi implicați streptococi de grup B, C sau G. Se asociază frecvent (în 50% din cazuri) cu fasciita necrotizantă, dar și cu celulite, erizipel etc. Spre deosebire de sindromul de șoc toxic, în afara infecției de focar asociază și bacteriemie. În peste 50% din cazuri poarta de intrare este cutanată sau vaginală; este posibil ca într-un număr important de cazuri aceasta să fie reprezentată de faringe (de unde diseminează hematogen în alte focare profunde). Poarta de intrare cutanată poate fi reprezentată de traumatisme minore, leziuni de varicelă, manevre medicale (puncție osoasă, lipoaspirație), intervenții chirurgicale etc.; adesea (până în 45% din cazuri) aceasta poate trece neobservată.

Sindromul de șoc toxic streptococic este întâlnit la tineri și adulți aflați în plină stare de sănătate.

**Clinic**, într-o primă fază apar astenie, mialgii, frison, febră, greață, vărsături, diaree și dureri intense la nivelul unui traumatism minor. În faza următoare se adaugă tahicardie, tahipnee, iar febra și durerile locale se accentuează. În cea de-a treia fază febra se menține, durerile locale devin atroce și apar semne de șoc (hipotensiune arterială) și de insuficiență de organ (hepatică, renală, respiratorie); insuficiența renală poate preceda apariția hipotensiunii arteriale. Se pot asocia o erupție eritematoasă generalizată (fără enantem, dar poate fi urmată de descuamare) și coagulare intravasculară diseminată. Investigațiile de laborator evidențiază leucocitoză cu deviere marcată spre stânga a liniei granulocitelor (de până la 40-50%), trombocitopenie, uremie, hipocalcemie, hipalbuminemie, hematurie, creșterea creatininfosfokinazei. Mortalitatea, chiar în centrele cel mai bine dotate, este de aproximativ 30%.

## 2. FACTORII DE VIRULENȚĂ AI STREPTOCOCCUS PYOGENES ȘI ROLUL LOR ÎN FIZIOPATOLOGIA INFECȚIILOR STREPTOCOCCICE

În ultimii ani a fost observată o creștere a frecvenței și severității infecțiilor cu streptococi beta-hemolitici de grup A, însoțită, în formele grave, de o scădere a eficacității terapeutice a penicilinei. Astfel, în 1984-1985, a fost raportată în Statele Unite o creștere a numărului cazurilor de reumatism articular acut care asociau și un tablou clinic sever. Ulterior a fost observată în toate țările creșterea incidenței infecțiilor streptococice invazive asociate sau nu cu sindromul de șoc toxic streptococic. Totuși, această creștere legată posibil de creșterea prevalenței tulpinilor care produc complicații supurative sau nesupurative (în special M1, M3, M5, M6, M18) nu a luat proporții epidemice. Începând din 1992, cel puțin în Marea Britanie a fost observată stabilizarea incidenței infecțiilor streptococice invazive.

Streptococii considerați mult timp, datorită sensibilității

mari față de penicilină, ca fiind agenți patogeni puțin periculoși, dispun de un arsenal impresionant (toxine, enzime, inductori, inactivatori, superantigene etc.) care le permite, în anumite condiții să depășească mecanismele umorale și celulare ale sistemului imun.

Studiile clinice și epidemiologice au evidențiat asocierea sindromului de șoc toxic streptococic cu tulpini de streptococ cu antigene capsulare M (proteina M) de tip 1, 3, 12 și 28; tipurile M1 și M3 sunt cel mai frecvent întâlnite. Aceste antigene capsulare împiedică activarea complementului, opsonizarea și fagocitoza. De asemenea, au fost izolate tulpini de streptococ cu alte tipuri ale proteinei M sau cu proteina M netipabilă. Este posibil ca exotoxinele pirogene (toxinele eritrogene) responsabile de producerea erupției cutanate din scarlatină să aibă un rol important în fiziopatologia sindromului de șoc toxic streptococic. Administrarea lor la animale determină apariția febrei, transformarea limfoblastică și accentuarea șocului indus de endotoxine. În plus, ca și unele fragmente ale proteinei M, pot acționa ca superantigene, având capacitatea de a interacționa simultan atât cu complexul major de histocompatibilitate - clasa a II-a de pe celulele prezentatoare ale antigenului, cât și cu regiunile V $\beta$  ale receptorilor de pe limfocitele T. Ca urmare a acestei interacțiuni sunt sintetizate și eliberate cantități masive de monokine (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) și limfokine (IL-2, IFN $\gamma$ , TNF $\beta$ ) responsabile de apariția șocului și a insuficiențelor de organ. În Statele Unite sindromul de șoc toxic streptococic este asociat cu exotoxina pirogenă A (fără a exista o corelație cu un anumit tip de proteină M), pe când în Europa (Suedia) cu exotoxina pirogenă B (asociată cu tipul M1). De asemenea, au fost izolate alte două exotoxine pirogene, SSA și factorul mitogen, care pot fi implicate în producerea sindromului de șoc toxic streptococic.

Studierea tulpinilor de streptococi izolate din infecțiile streptococice invazive sugerează rolul proteazei în producerea infecțiilor necrotizante ale țesuturilor moi și a sindromului de șoc toxic streptococic; de altfel, proteaza este implicată și în producerea infecțiilor stafilococice invazive.

Este posibil ca anticorpii față de antigenele capsulare M și exotoxinele pirogene să aibă un rol important în evoluția infecției; în absența lor, evoluția este fulminantă, spre forme invazive cu șoc toxic streptococic. Din acest punct de vedere, îmbunătățirea condițiilor de igienă din țările dezvoltate, care a determinat scăderea infecțiilor streptococice în copilărie a avut drept consecință și scăderea imunității față de streptococi. Această scădere a imunității a contribuit, posibil, la recrudescența infecțiilor streptococice invazive.

## 3. TRATAMENT

Streptococii beta-hemolitici de grup A continuă să fie sensibili (cel puțin în vitro și în formele ușoare) la betalactamine.

În formele ușoare și medii (impetigo, ectime, intertrigo, erizipel, scarlatină, unele celulite) tratamentul cu penicilina G sau V, în doză de 1.600.000-4.000.000 U/zi, timp de 10 zile este eficient.

Dacă se presupune asocierea *Staph. aureus* se va utiliza oxacilină (sau o altă betalactamină penicilinazoresistentă), 2-4 g PO/IM pe zi. În cazul bolnavilor alergici la betalactamine se poate recurge la macrolide (eritromicină,

2g, PO, 10 zile), deși tot mai multe tulpini de streptococ și stafilococ sunt rezistente. Unele **forme minore** de impetigo și ectime pot beneficia de tratamentul local cu mupirocină sau bacitracină, active și pe Staph. aureus.

În **formele agresive, fulminante** (unele celulite, fasciita necrotizantă, sindromul de șoc toxic streptococic), tratamentul cu peniciline se asociază cu o mare rată a mortalității; în aceste forme streptococii nu mai răspund la penicilină, chiar la concentrații serice de 1000 mg/l sau tisulare de 50-100 mg/l. Acest fapt se explică prin **fenomen EAGLE** - atunci când inoculul este mare, bacteriile ajung rapid în faza staționară a curbei de creștere și nu mai sintetizează PBP (penicillin-binding proteins), situsul de acțiune al betalactamelor. Dintre acestea, doar ceftriaxona, care are o afinitate mai mare pentru PBP-1 și PBP-4 este mai activă decât penicilina. În schimb, eritromicina și mai ales clindamicina, inhibând sinteza proteică microbiană sunt mult mai eficiente. În modelul experimental, administrarea eritromicinei în primele două ore asigură o rată de supraviețuire de 70%, iar a clindamicinei una de 100%; când clindamicina este administrată după 16 ore rata de supraviețuire scade la 70%. În plus, clindamicina inhibă și sinteza de către streptococi a toxinelor microbiene, a proteinei M (favorizând astfel fagocitoza), a PBP (implicate în sinteza peretelui celular), dar și a TNF $\alpha$  de către macrofage (diminuând efectele sistemice). De aceea, în formele invazive este necesară asocierea penicilinei G, 24.000.000 U/zi (administrată iv, în 4-6 prize) sau a ceftriaxonei (câte 2 g iv la 12 ore) cu clindamicina (1900 mg iv la 8 ore) sau eritromicina (câte 1 g iv la 6 ore). Când se bănuiește asocierea sau implicarea Staph. aureus, penicilina va fi înlocuită cu un antibiotic rezistent la betalactamaze (ex. oxacilină, nafcilină) sau cu vancomicină.

În cazurile de fasciită necrotizantă în care agentul microbian nu poate fi identificat cu certitudine, tratamentul antimicrobian trebuie să aibă un spectru larg, asociind o penicilină cu spectru lărgit, cu cefalosporine, clindamicină și cu aminoglicozid.

Pe lângă antibioticoterapie este necesară **intervenția chirurgicală** (incizie, debridare largă etc.) promptă și agresivă; nu trebuie temporizată deoarece mai târziu poate fi imposibilă (sau chiar agravantă) prin instalarea stării de șoc sau invadarea unor organe vitale. Starea de șoc trebuie combătută prin măsuri de **reechilibrare hidroelectrolitică**

și **catecolamine**. **Oxigenoterapia hiperbară**, a cărei eficiență este controversată, poate fi utilă în cazurile în care debridarea chirurgicală nu este completă sau nu poate fi efectuată; când este folosită nu trebuie să întârzie sau să reducă amploarea intervenției chirurgicale. De asemenea, **administrarea iv de gamaglobuline** s-a dovedit a fi utilă în câteva cazuri de sindrom de șoc toxic streptococic; eficacitatea lor trebuie însă să fie demonstrată. O altă cale de abordare terapeutică poate fi reprezentată de anticorpi care să blocheze toxinele microbiene circulante.

## BIBLIOGRAFIE

1. **BISNO AL., STEVENS DL.:** Streptococcal infections of skin and soft tissues. *N. Engl. Med.*, 196; 334: 240-244
2. **MISAGO N., NARISAWA Y., RYN S., GOTOH Y., TANAKA T., YOKAYAMA M., KOHDA H.:** Necrotizing fasciitis due to grup A streptococci: a chimicopathological study of six patients. *J. Dermatol (Tokio)*, 1996; 23: 876-882.
3. **STEVENS DL.:** Invasive group A streptococcus infections. *Clin. Infect. Dis.*, 1992; 14: 2-11
4. **SWARTZ MN.:** Cellulitis and subcutaneous tissue infections. In: *Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., eds. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 4th ed New York, Churchill Livingstone, 1995: 909-929.*
5. **STEVENS D.L., TANNER M.N., WINSHIP J., ET AL.:** Severe group A streptococcal infections associated with a toxic-like syndrome and scarlet fever toxin. *A. N. Engl. J. Med.*, 1989: 321;1-7.
6. **THE WORKING GROUP ON SEVERE STREPTOCOCCAL INFECTIONS:** Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome: rationale and consensus definition. *JAMA*, 1993; 269: 390-391.
7. **F. DE CLARI:** Le duel entre l'hôte et le microbe. *Méd et Hyg*, 1995: 3: 1584-1592.
8. The sanford Guide to antimicrobial Therapy. **SANFORD P.G., GILBERT D.N., MOELLERING R.C., SANDE A.M., eds. Antimicrobial Therapy, Inc., 1997.**
9. **SWARTZ M.N., WEINBERG A.N.:** Infections due to Gram-positive bacteria. In: *FITZPATRICK T.B., EISEN A.Z., WOLFF K., FREEDBERG I.M., AUSTEN K.F., eds. Dermatology in general medicine. 4th ed., new york; Mc Graw-Hill; 1993: 2309-34.*