

IX CURSO
DOENÇAS HEREDITÁRIAS DO METABOLISMO
SOCIEDADE PORTUGUESA DE PEDIATRIA

Doenças Raras

- Situações Comuns -

17 e 18 Junho de 2021

Sana Silver Coast Hotel, Caldas da Rainha

Orientação diagnóstica inicial das DHM

Ana Luísa Rodrigues

18 Junho 2021

Orientação diagnóstica inicial das DHM

- Pensar sempre nas DHM tratáveis!
- Pensar em DHM em paralelo com situações mais comuns
 - Evolução diferente da esperada
 - Ausência de resposta ao tratamento inicial
 - Investigação diagnóstica das situações mais comuns não esclarecedora
- Morte neonatal inexplicada
- Pode ocorrer em qualquer idade feto → adulto

Classificação das DHM

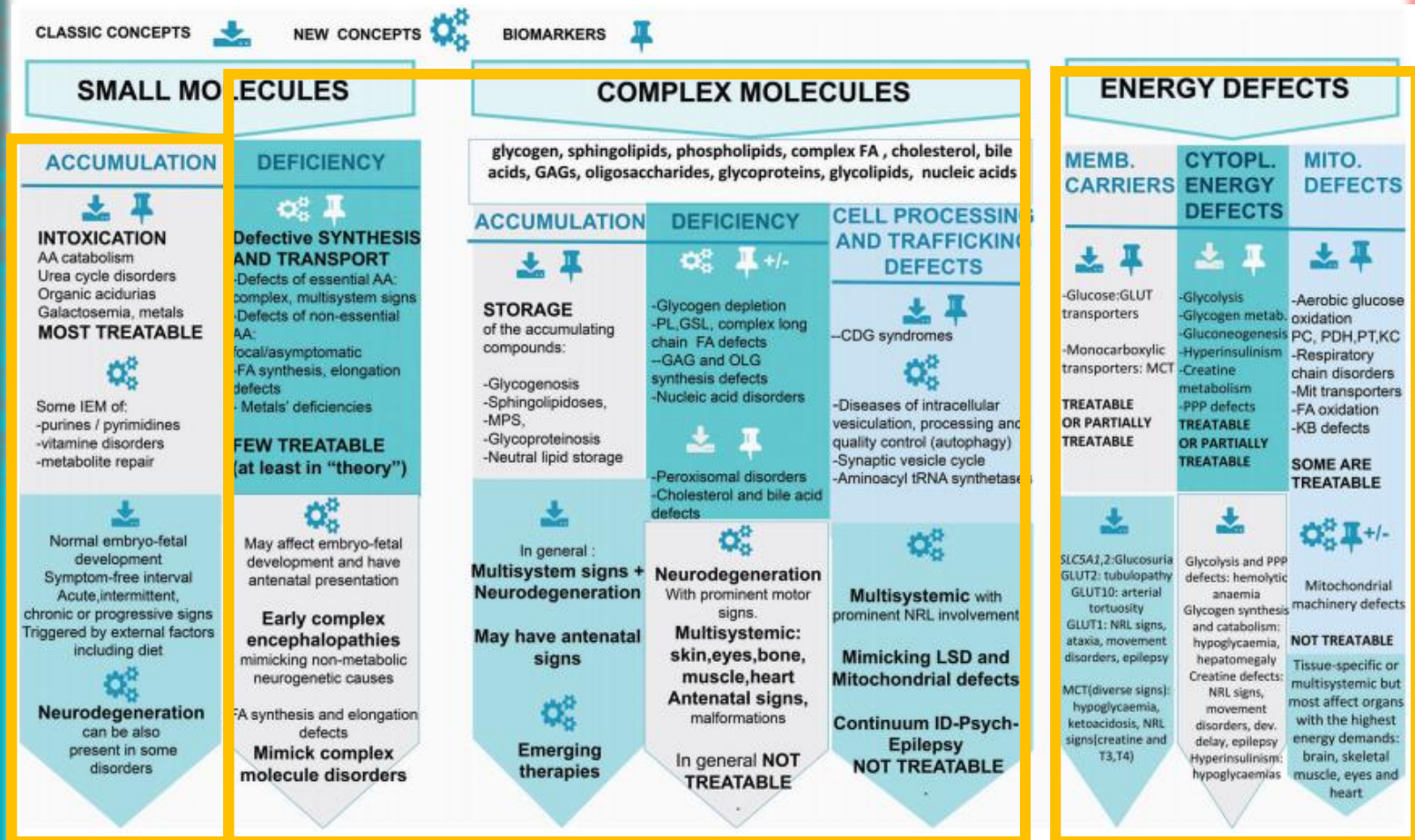


FIGURE 1 Simplified classification « at a glance ». AA, amino acids; CDG, congenital disorders of glycosylation; FA, fatty acids; GAG, glycosaminoglycans; GSL, glycosphingolipids; ID, intellectual disability; IEM, inborn errors of metabolism; KB, ketone bodies; KC, Krebs cycle defects; LSD, lysosomal storage diseases; Mit, mitochondrial; MPS, mucopolysaccharidosis; NRL, neurological; OLG, oligosaccharides, PC, pyruvate carboxylase deficiency; PDH, pyruvate dehydrogenase deficiency; PL, phospholipids; PPP, Pentose phosphate pathway; PT, pyruvate transporter deficiency; Psych, psychiatric signs

Quando suspeitar? “Pistas diagnósticas”

História clínica detalhada

Antecedentes familiares

- Consanguinidade
- Mortes inexplicadas na família
- Irmãos com sintomatologia semelhante

Antecedentes pessoais

- Desenvolvimento intra-uterino normal (intoxicação)
- Anomalias estruturais, dismorfismos (metabolismo energético, acumulação)
- Mãe com fígado gordo da gravidez, pre-eclâmpsia, S. HELLP (LCHAD)



SLO

Quando suspeitar? “Pistas diagnósticas”

Fatores Precipitantes

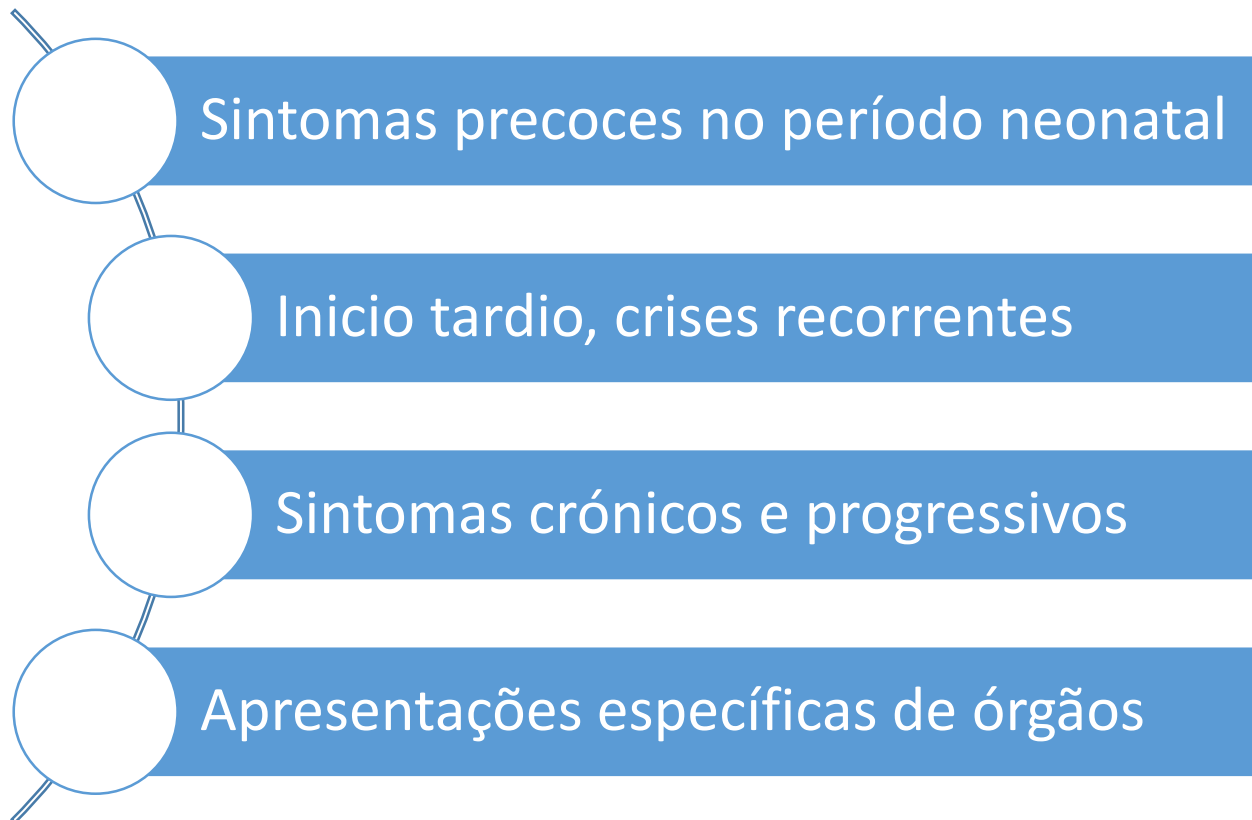
- Estados catabólicos
 - Infecções, febre
 - Vacinação
 - Corticoterapia
 - Cirurgia
 - Acidentes
 - Jejum prolongado
- Alimentação
 - Leite (Galactosémia)
 - Fruta, vegetais (IHF)

Quando suspeitar? “Pistas diagnósticas”

Exame objectivo

- Envolvimento múltiplos órgãos (D. Mitocondriais, Peroxisomas, CDG)
- Dismorfismos, malformações (D. Mitocondriais, Moléculas complexas)
- Organomegalias (Lisossomas)
- Odor corporal
 - Acetona (AO)
 - *Maple syrup* (MSUD)
 - Pés suados (AIV, AG II)
 - Mofo (PKU, DCU)
 - Peixe estragado (Trimetilaminúria, Dimetilglicinúria)
 - Repolho, manteiga rançosa (Tyr I)
- Cor urina
 - Urina escura (Alcaptonúria)
 - Urina vermelha (hemoglobinúria, miogloblinúria, Porfíria eritropoiética)

Orientação diagnóstica inicial das DHM

- 
- Sintomas precoces no período neonatal
 - Início tardio, crises recorrentes
 - Sintomas crónicos e progressivos
 - Apresentações específicas de órgãos

Abordagem no período neonatal

Manifestações neurológicas

Fig. 1.1 The «Sick» neonate: an algorithm for screening for treatable inborn errors of metabolism

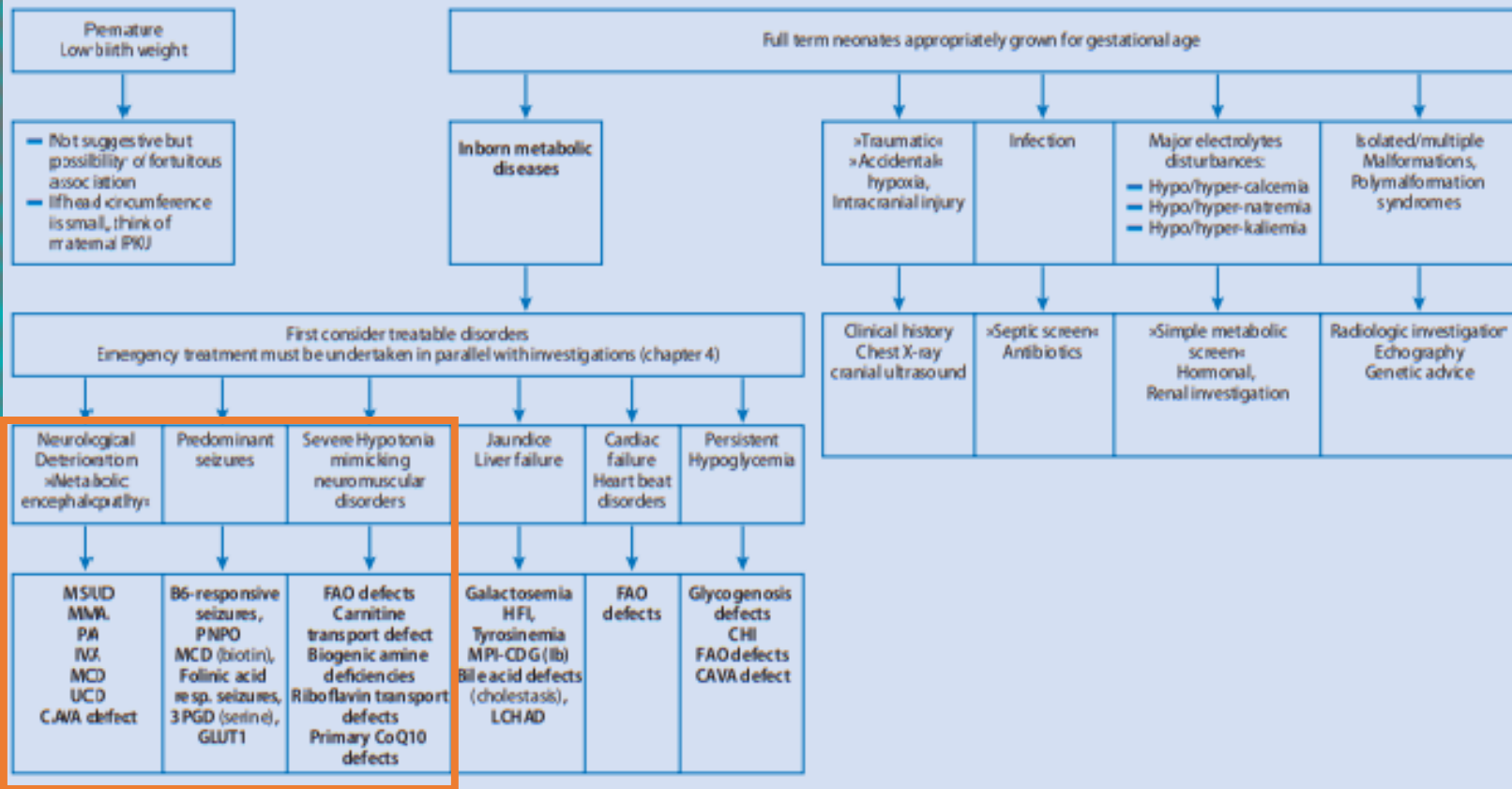


Fig. 1.1 The «Sick» neonate: an algorithm for screening for treatable inborn errors of metabolism. CAVA, carbonic anhydrase VA deficiency; CDG, congenital disorders of glycosylation; FAO, fatty acid oxidative disorders; CoQ10, coenzyme Q10; HFI, hereditary fructose intolerance; IVA, isovaleric acidemia; LCHAD, 3-hydroxy long chain acylCoCa dehydrogenase; MCD, multiple carboxylase deficiency; MMA, methylmalonic aciduria; MSUD, maple syrup urine disease; PA, propionic acidemia; CHI, congenital hyperinsulinism; PKU, phenylketonuria; UCD, urea cycle defects; PNPO, pyridoxamine-5'-phosphate oxidase; 3PGD, 3-phosphoglycerate dehydrogenase

Abordagem no período neonatal

Manifestações neurológicas

RN de termo, Peso adequado à IG, IA 10/10

Intervalo livre de sintomas
(horas a dias)

Sintomas inespecíficos

Dificuldade alimentar,
Irritabilidade
letargia
Vômitos
Diarreia
SDR, apneia/taquipneia

Soluços

Cheiro anormal

Deterioração neurológica

- Alterações do tônus (hipertonia)
- Movimentos anómalos:
movimentos boxing/pedalagem,
mioclonias,
tremores amplos,
- Convulsões (EEG burst-supression)
- Coma

Screening infeccioso negativo
Ecografia transfontanelar normal
Sem desequilíbrios iónicos

Suspeita
DHM

Doenças do tipo de intoxicação

Leucínose
Acidurias orgânicas (MMA,PA, IVA)
Doenças ciclo da Ureia

Causas
tratáveis



Abordagem no período neonatal

Investigação inicial

- Gasimetria Anion Gap aumentado
- **Cetonuria** Sempre anormal
- Lactato 3-6 mmol/L → AO, DCU
>10 mmol/L → hipoxia
- Amónia >150umol/L
- Hemograma Citopenias → AO
- Rastreio metabólico universal alargado

Abordagem no período neonatal

Manifestações neurológicas

Tipo	Fenótipo clínico	Acidose/ cetose	Outros sinais	Hipoteses de diagnóstico	Investigação
I	Deterioração neurológica "Tipo intoxicação"	Acidose 0 / + Cetonúria + DNPH+++	Amonia N Lactato N Hemograma N Glucose N	Leucinose (MSUD)	CAA (P e U) CAO (U)
II	Deterioração neurológica "Tipo intoxicação"	Acidose ++ Cetonúria ++ DNPH + Cetoacidose	Amonia ++ Lactato N/+ Leucopenia Trombocitopenia	Acidúria orgânica (AO)	CAO (U) Perfil de acilcarnitinas (gota seca)
	Deterioração neurológica "Défice energético" (cardíaco; hepático)	Acidose ++ Sem cetose DNPH 0	Amonia ++ Lactato ++ Hemograma N Glucose -	Defice da β -oxidação dos ácidos gordos (FAO)	Perfil de acilcarnitinas (gota seca) CAO (U)
III	Deterioração neurológica "Défice energético" Polipneia, Hipotonia	Acidose +++/+ Cetonúria 0 Lactato ++++	Amonia N/ + Hemograma N ou anemia Glucose N ou Hipo Calcio N	Acidoses lácticas congénitas	Potencial redox CAO urina CAA sangue Doseamentos enzimáticos
IV a)	Deterioração neurológica "Tipo intoxicação"	Alcalose Sem cetose	Hiperamonémia Hemograma N Glucose N Calcio N	DCU	CAA (P e U), CAO e Ácido orótico (U) Acilcarnitinas

Abordagem no período neonatal

Hipotonia isolada (a mimetizar doença neuromuscular)

Raramente DHM

Hipotonia generalizada + dismorfismos/malformações/
organomegalias (envolvimento multissistémico)

Doenças do tipo déficit energético:

Hiperlactacidémias hereditárias*

Citopatias mitocondriais

Doenças do tipo moléculas complexas:

Doenças peroxissomais

Doença de Pompe

CDGs



Aciduria Fumárica
(Ciclo de Krebs)



D. Zelweger
(D. Peroxissomas)



Doença de Pompe

Abordagem no período neonatal

Manifestações neurológicas

Convulsões neonatais refractárias à terapêutica

- Crises focais
- Crises generalizadas (mioclonias, espasmos)

EEG: Não patognomónico!

Suspeita DHM

Convulsões neonatais isoladas

Epilepsia piridoxina dependente

Défice de piridoxal fosfato (PNPO)

Défice de ácido fólico *

Def. biotinidase*

Défice de síntese de serina*

Défice de GLUT1 *

Não isoladas

Leucínose*, Acidurias orgânicas*, DCU*

Hiperglicínemia não-cetótica

Défice de sulfito-oxidase/co-factor molibdénio

Doenças mitocondriais

Défice de Piruvato Desidrogenase*

Doenças Peroxissomais

*Causas tratáveis

Abordagem no período neonatal

Manifestações neurológicas

Convulsões neonatais isoladas refractárias à terapêutica

- **Défice de Piridoxina**
 - Ácido pipercolico e AASA aumentados na urina, sangue e LCR
 - Diminuição de 5-piridoxal fosfato no LCR
 - Pico X no estudo dos neurotransmissores no LCR
- **Défice de PNPO**
 - Aumento da glicina e treonina no LCR
 - Dopamina e seretonina diminuídos no estudo dos neurotransmissores LCR
- **Défice de serina**
 - Serina diminuída sangue, urina e LCR

Abordagem no período neonatal

Manifestações neurológicas

Convulsões neonatais associadas a encefalopatia

- **Hiperglicinémia não cetótica**
 - Glicina aumentada no sangue, urina e LCR
 - Relação glicina plasmática/LCR 0,1-03 (VR 0,01-0,03)
- **Défice de molibdénio/Deficiência de sulfito-oxidase**
 - Sulfitest +
 - Ácido úrico diminuído
 - Homocisteína diminuída
- **Doenças peroxissomais**
 - ácidos gordos de cadeia muito longa, ácido fitânico e pristânico

Abordagem no período neonatal

Manifestações neurológicas

Convulsões neonatais refractárias à terapêutica

- Colher amostras de sangue, urina, e LCR Congelar!
- **AASA na urina**
- **CAA no sangue, urina e LCR**
- **CAO no sangue, urina e LCR (inclui ácido pipecólico)**
- **Glicémia sangue e LCR**
- **Neurotransmissores no LCR**

Abordagem no período neonatal

Apresentação hepática

Fig. 1.1 The «Sick» neonate: an algorithm for screening for treatable inborn errors of metabolism

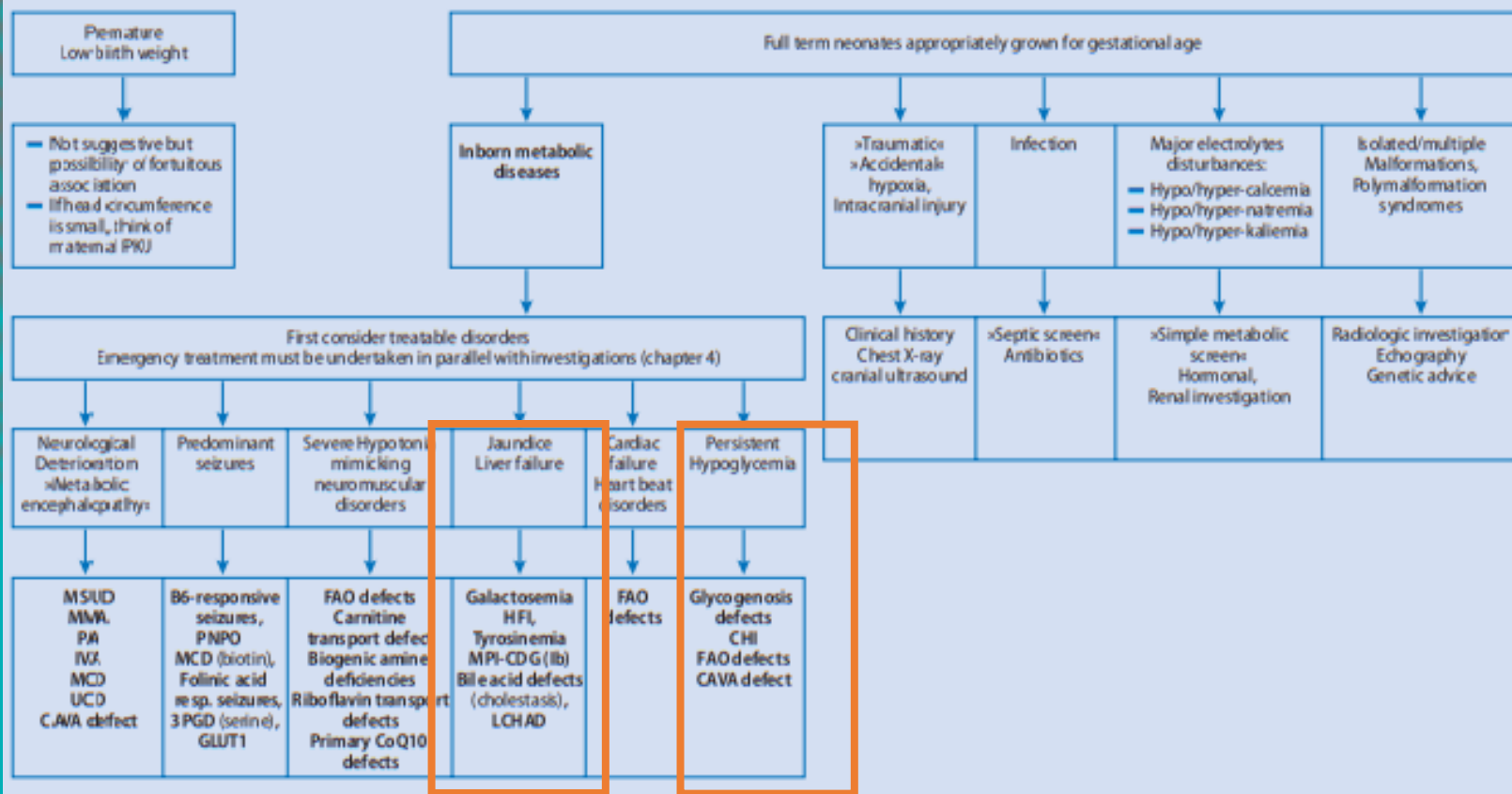


Fig. 1.1 The «Sick» neonate: an algorithm for screening for treatable inborn errors of metabolism. CAVA, carbonic anhydrase VA deficiency; CDG, congenital disorders of glycosylation; FAO, fatty acid oxidative disorders; CoQ10, coenzyme Q10; HFI, hereditary fructose intolerance; IVA, isovaleric acidemia; LCHAD, 3-hydroxy long chain acylCoCa dehydrogenase; MCD, multiple carboxylase deficiency; MNA, methylmalonic aciduria; MSUD, maple syrup urine disease; PA, propionic acidemia; CHI, congenital hyperinsulinism; PKU, phenylketonuria; UCD, urea cycle defects; PNPO, pyridoxamine-5'-phosphate oxidase; 3PGD, 3-phosphoglycerate dehydrogenase

Abordagem no período neonatal

Apresentação hepática

RN de termo, Peso adequado à IG, IA 10/10

Intervalo livre de sintomas (1^a-2^a semana de vida)

Sintomas inespecíficos

Dificuldade alimentar

Vômitos

MPP

Letargia

Hipotonia

Sépsis a E.coli

Cataratas

Insuficiência hepática

Icterícia

Discrasia sanguínea

Hipoglicémia

Alterações neurológicas (FA grande)

Analiticamente:

Hiperbilirrubinémia; hipertransaminémia;
alterações da coagulação; hipoglicémia;
anemia hemolítica; acidose metabólica.

Galactorúria/Glicosúria, Fosfatúria,
amino/albuminúria → tubulopatia

Suspeita DHM

Galactosémia

Causas
tratáveis

Abordagem no período neonatal

Apresentação hepática

Investigação inicial

- Não faz parte do rastreio neonatal alargado
 - Fenilalanina e tirosina aumentadas
- Substâncias redutoras na urina +++
 - Falsos negativos: fluidoterapia
 - Falsos positivos: Doença hepática grave / Outros açucares redutores
- Galactitol e Galactose na urina ↑↑
- Galactosémia total no plasma ↑↑
- Galactose-1-P nos eritrócitos ↑↑
- **Atividade enzimática da GALT nos eritrócitos ausente ou diminuída**
- **Estudo molecular**

Abordagem no período neonatal

Apresentação hepática

Tipo	Fenótipo clínico	Acidose/ cetose	Outros sinais	Hipoteses de diagnóstico	Investigação
b)	Hepatomegália Insuficiência hepática Icterícia	Acidose +/- Cetonúria +/-	Amonia N ou aumentada Lactato aumentado +/- Glucose N ou diminuída	Galactosemia	Doseamento galactose-1-P; galactose total
				Tirosinémia I	Succinilacetona (U) CAO (U)
				HFI	Estudos enzimáticos e molecular
c)	Hepatomegália Colestase (MPP; diarreia crônica; osteoporose; raquitismo)	Sem alt	Amonia N Lactato N Glucose N	Def. Alfa1antitripsina	Electroforese proteínas
				Alt metab. Ácidos biliares	Doseamento ácidos biliares
				D. peroxissomas	AGCML; fitânico; pristanico
				CDG	CDT+FIT
				Nieman-Pick C	Doseamento enzimático
				Citopatia mitocondrial	CAO, Potencial redox,

Abordagem no período neonatal

Apresentação hepática

Tipo	Fenótipo clínico	Acidose/ cetose	Hipoteses de diagnóstico	Investigação
d)	Hepatoesplenomegália “acumulação”	Sem alt	Doenças lisossomais GM1; Sialidose, Nieman-Pick A; MPS VII	Oligossacaridos,ác.sialico, mucopolissacáridos Estudos enzimáticos
			Porfiria eritropoiética congénita	Porfirias
			CDG	CDT+FIT
V a)	Hipoglicémia recorrente e hepatomegália	Acidose ++/0 Cetonuria +/-0	Glicogenose I Glicogenose III FAO	Prova de jejum Perfil de acilcarnitinas CAO Estudos enzimáticos

Abordagem no período neonatal

Manifestações cardíacas

Insuficiência cardíaca e cardiomiopatia hipertrofica dilatada

Cardiomiopatia e defeitos de condução

+Derrame pericárdico

FAO

Doenças
mitocondriais

Doença de
Pompe

FAO

Aciduria
propionica

CDG



Doença de Pompe

Abordagem no período neonatal

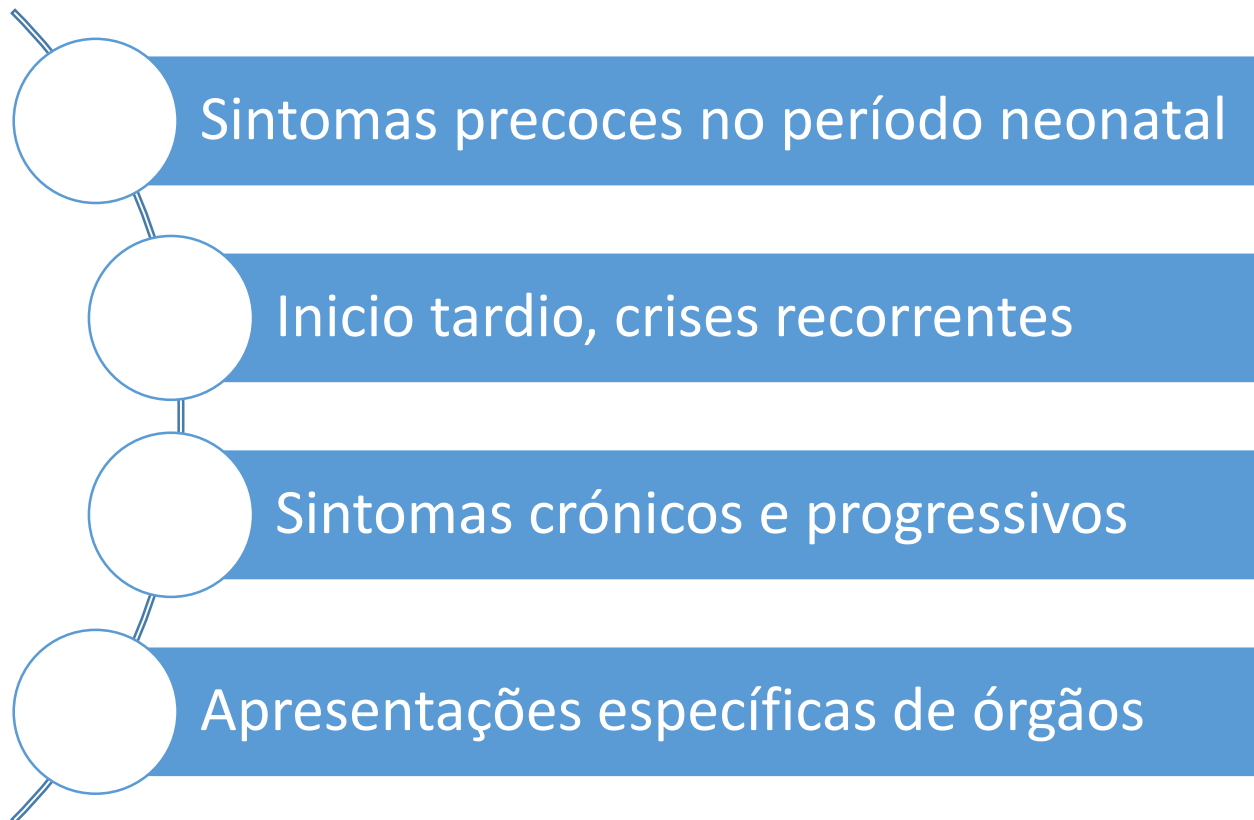
Investigação inicial

- Gasimetria
- Glicose
- Cetonemia e Cetonuria
- Lactato
- Amônia
- Hemograma
- Função hepática e renal
- Cálcio, magnésio
- CK

	Armazenamento de amostras
urina	10-20ml de urina (-20°C)
sangue	2-5ml plasma heparinizado (-20°C) 2 gotas em cartão de Guthrie 10-15ml sangue em EDTA (-20°C)
LCR	1ml

- Urina: cor, odor, glicose, corpos cetônicos, substâncias redutoras, sulfite
- CAA no sangue, urina e no LCR
- CAO no sangue, urina e no LCR
- Potencial redox jj e pp (lactato, piruvato, corpos cetônicos, ácidos gordos livres)
- Homocisteína
- Perfil de acilcarnitinas
- CDT com FIT
- Ácidos gordos de cadeia muito longa, ácido fitânico e pristânico

Orientação diagnóstica inicial das DHM



Início tardio, crises recorrentes

Encefalopatia aguda

- Coma metabólico sem sinais focais
 - Acidose metabólica? Hiperamonémia? Hipoglicemia?
- Coma neurológico com sinais focais (convulsões, hipertensão intracraniana idiopática, AVClíque)
 - AO, DCU, Homocistinúria, AGI



Homocistinúria

Início tardio, crises recorrentes

Ataxia recorrente

- Leucinose, AO, DCU, PDH

Sintomas psiquiátricos

- DCU, porfirias

Síndrome de Reye, morte súbita

- Doenças mitocondriais, DCU, Doenças da beta-oxidação dos ácidos gordos

Intolerância ao exercício físico, mioglobinúria recorrente

- Glicogenoses, FAO, Doenças mitocondriais

Dor abdominal recorrente

- DCU, AO, Porfíria, Fabry, Ac. Mevalonia

Início tardio, crises recorrentes

Insuf. Cardíaca, disritmias, hipotensão ortostática

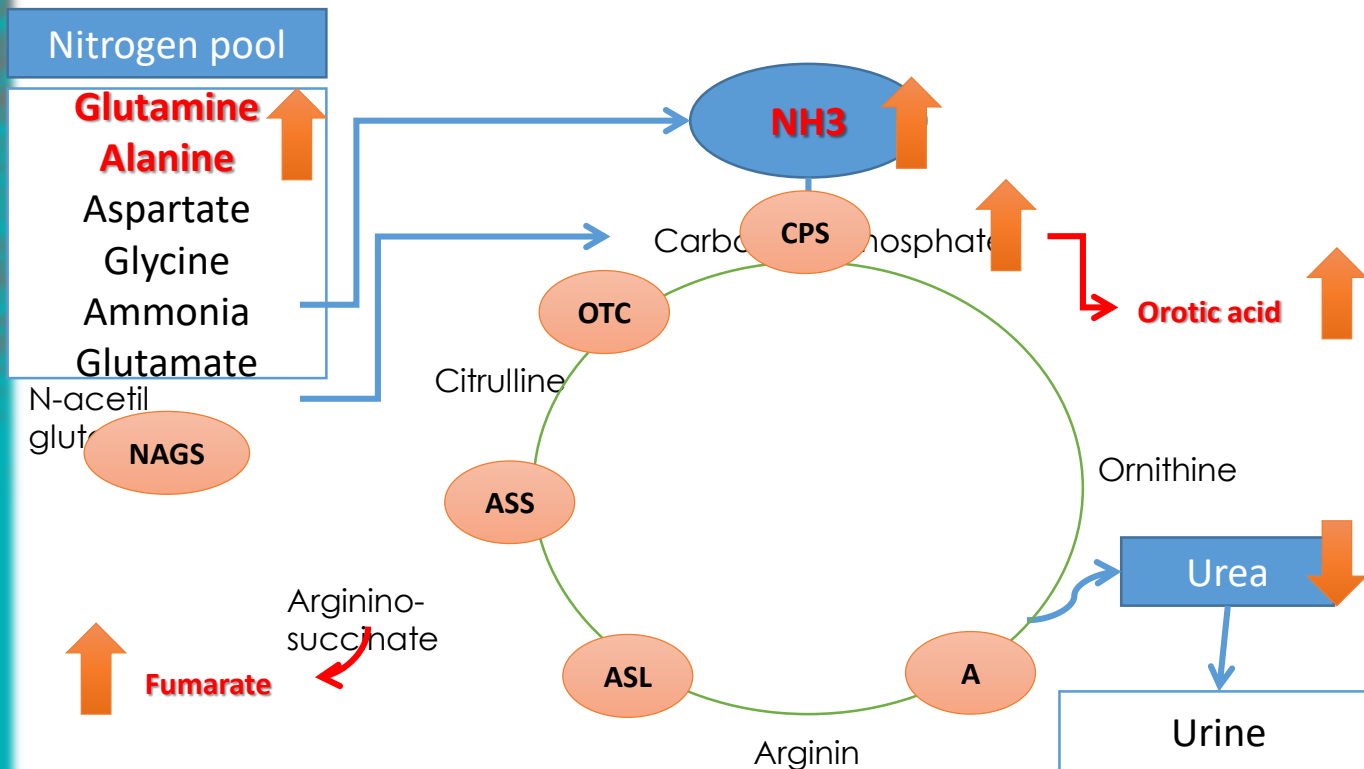
- cardiomiopatia
- Tamponamento, derrame pericárdico
- Disritmia, paragem cardíaca, hipotensão

Crises ósseas

- Dor abdominal, neuropatia
- Doença neurológica progressiva
- “queimadura agonizante”
- Dor episódica, osteopenia, hepatoesplenomegália

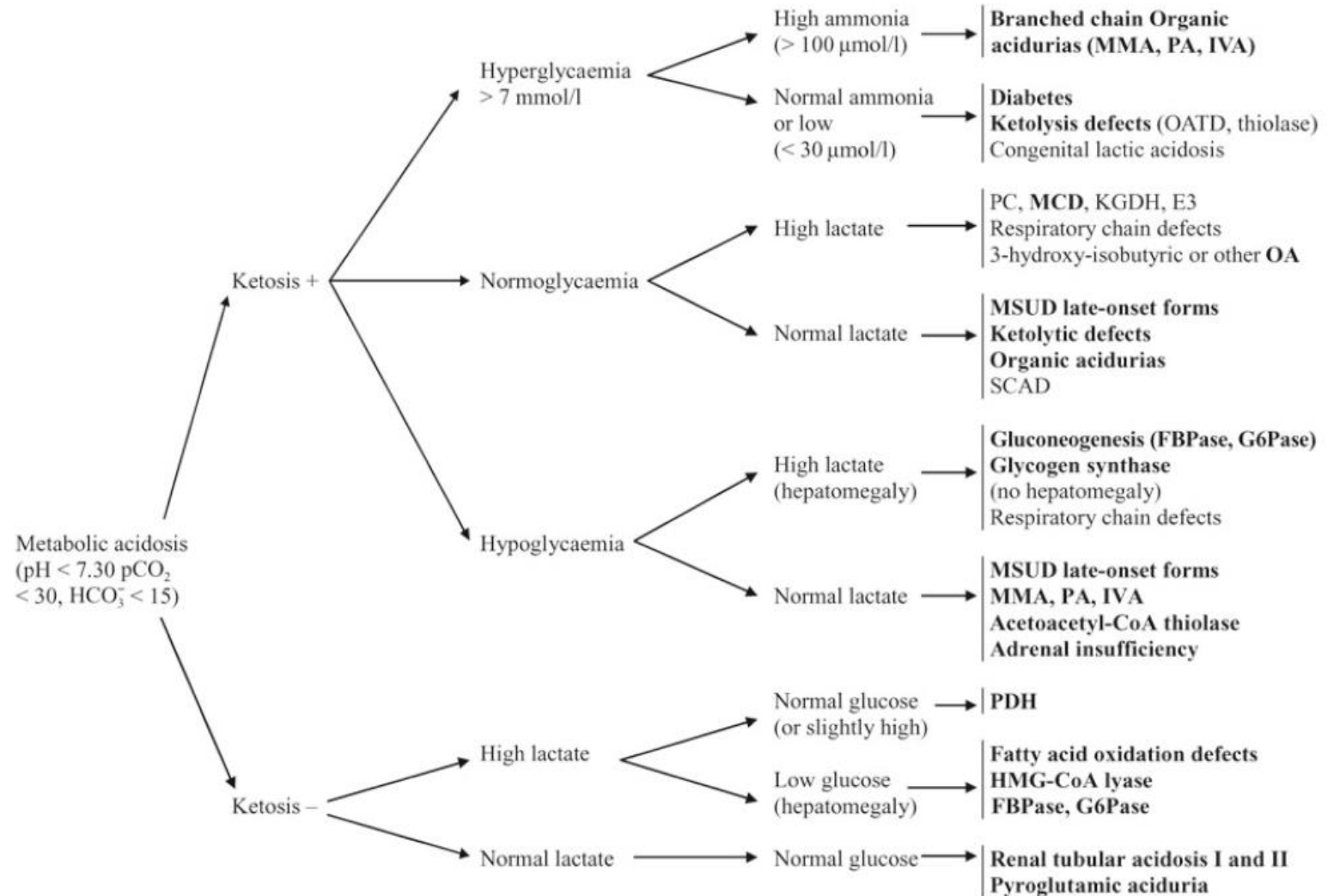
Início tardio, crises recorrentes

Hiperamonémia

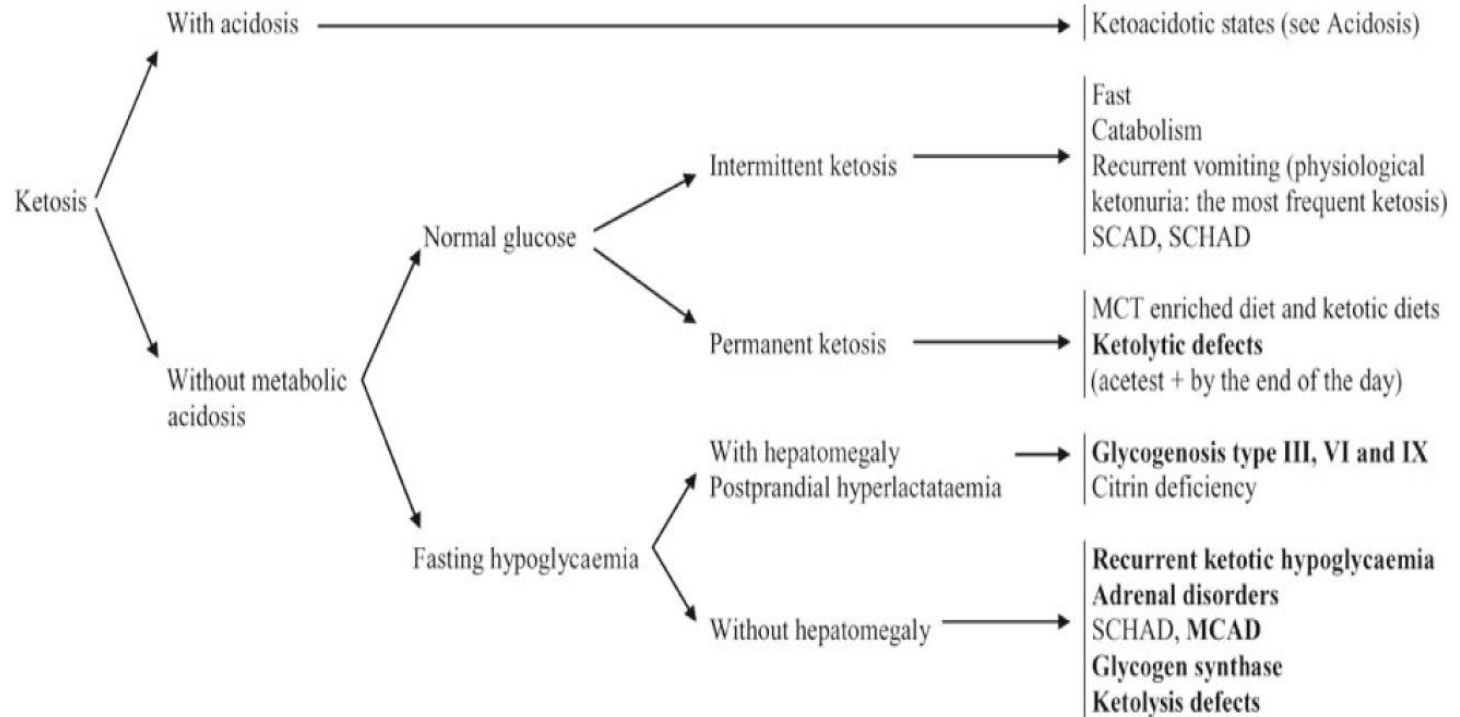


- Amónia ↑ + Alcalose Respiratória + Anion Gap N → DCU
- Amónia ↑ + Acidose Metabólica + Anion Gap ↑ + Cetose → Ac.orgânica
- Amónia ↑ + Hipoglicemia → FAO

Inicio tardío, crisis recurrentes



Inicio tardío, crisis recurrentes



Início tardio, crises recorrentes

Hiperlactacidemia

- Secundária (Sem cetose):

Hipóxia, circulatório, diarreia, infecções

- Primária (Com cetose):

1. Gliconeogenese hepática

(**HL jj** + hipoglicemia + acidose)

2. Glicogenoses III, VI, 0

(**HL pp** + ingestão hidratos carbono)

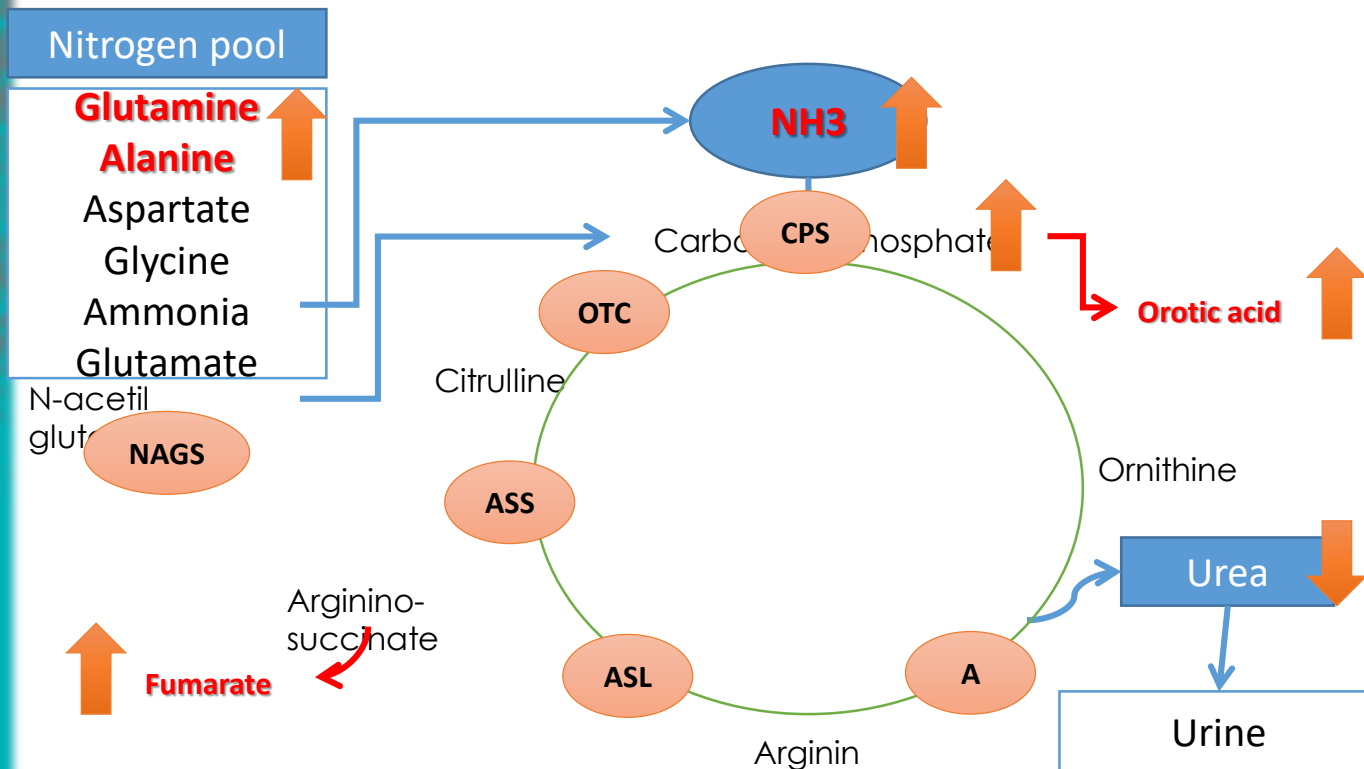
3. Anomalias oxidação Lactato/Piruvato

(PDH, PC, Krebs, D.Mitocondriais)

(**HL pp**, sinais neurológicos)

Início tardio, crises recorrentes

Hiperamonémia



- Amónia ↑ + Alcalose Respiratória + Anion Gap N → DCU
- Amónia ↑ + Acidose Metabólica + Anion Gap ↑ + Cetose → Ac.orgânica
- Amónia ↑ + Hipoglicemia → FAO

Início tardio, crises recorrentes

Hipoglicémia recorrente

- Quando aparece a hipoglicémia
 - (pós prandial ? jejum de quantas horas?)
- Tamanho do fígado?
- Com cetose ou sem cetose?
- Com acidose láctica?

Início tardio, crises recorrentes

Hipoglicémia recorrente

Primeiras 2,5h após refeição

- Glicólise e síntese energética
- Glucogênese
- Síntese de triglicerídeos
- Síntese proteica

Pós-prandial

- Causas endocrinológicas (hiperinsulinismo); Galactosémia; Frutosémia.

Jejum 2,5h a 8h

- Glucogênese hepática

Jejum

- Glicogenoses hepáticas

Jejum 8h a 12-15h

- Glucogenólise hepática diminuindo progressivamente dando lugar à gluconeogénese (lipólise e proteólise).

Jejum

prolongado

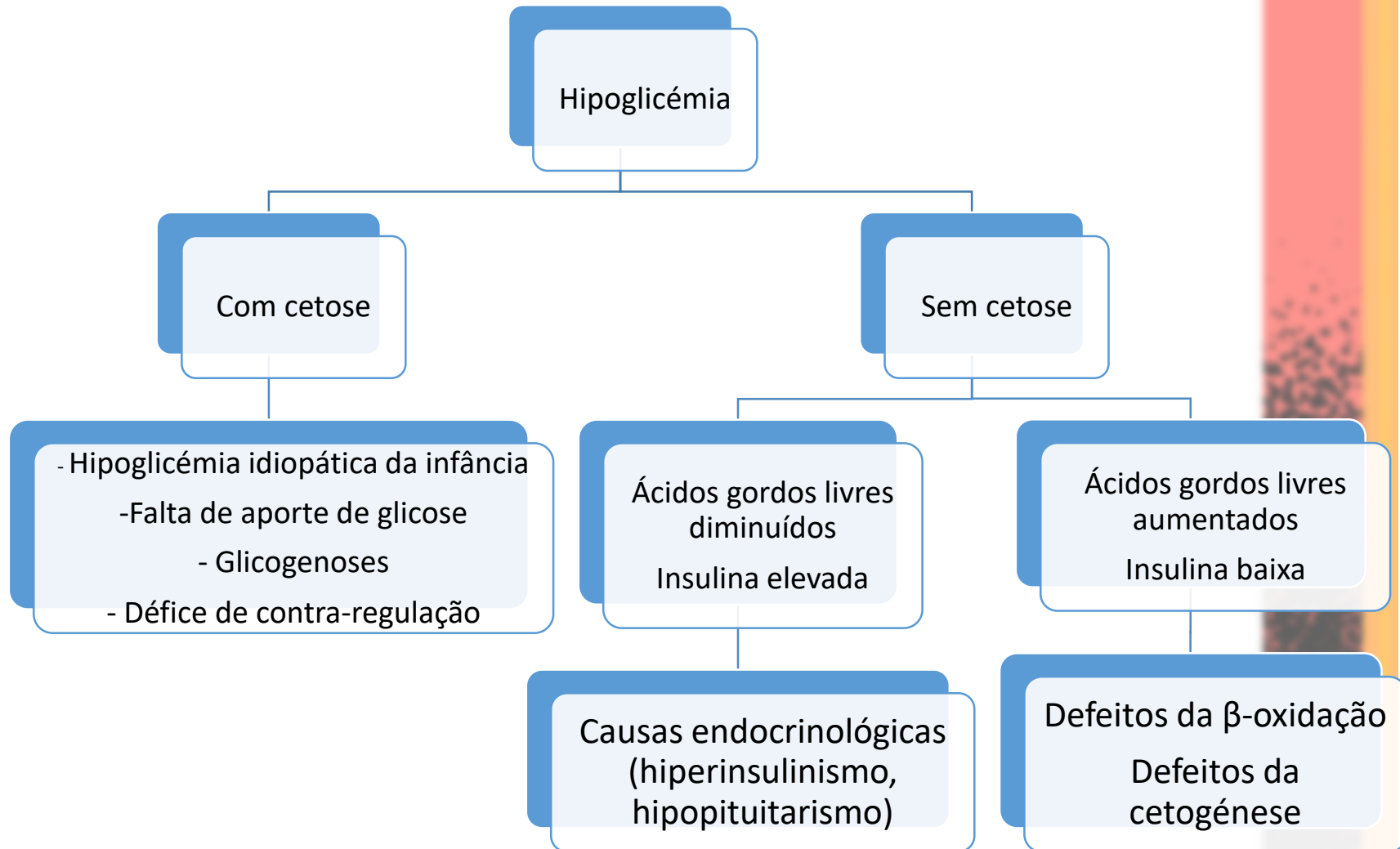
- Defeitos na gliconeogénese
- Defeitos do ciclo da carnitina
- Defeitos da beta-oxidação dos ácidos gordos
- Defeitos da cetogénese

Jejum >15h

- Gluconeogénese e cetogénese hepática

Início tardio, crises recorrentes

Hipoglicémia recorrente



Início tardio, crises recorrentes

Hipoglicémia recorrente

Jejum
2,5h a 8h

- Glicogenoses

Hipoglicémia com cetose
Acidose láctica
Hepatomegália

Jejum
prolongado

- Defeitos no ciclo da carnitina
- Defeitos da beta-oxidação dos ácidos gordos
- Defeitos da cetogénese

Hipoglicémia hipocetótica
Sem hepatomegália
Hiperamoniémia

Hipoglicémia recorrente

Investigação inicial

- **Glicémia, cetonemia e cetonúria**
- **pH e gases, com lactato**
- Amónia
- CK, CKMB, Troponina I, NTproBNP
- Função hepática completa
- Função renal e ionograma
- Ácido úrico
- Perfil lipídico
- Insulina
- Cortisol

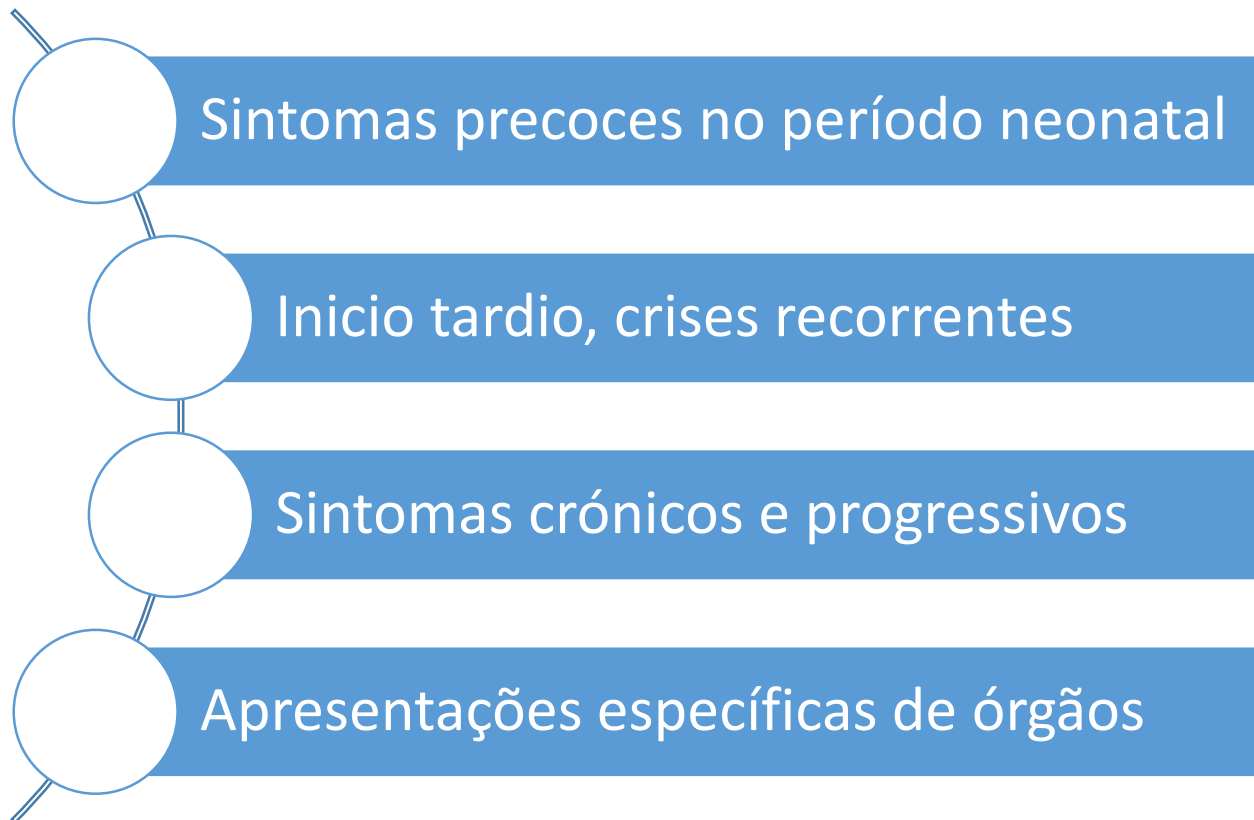
- Sumária de Urina II (mioglobinúria)

Investigação específica

- Carnitina total e livre no sangue
- Perfil de **acilcarnitinas** no cartão de Guthrie
- Potencial redox (Lactato, piruvato, **AG livres e corpos cetónicos**)

- Cromatografia de ácidos orgânicos, cromatografia de açúcares e estudo das carnitinas na urina.

Orientação diagnóstica inicial das DHM



Sintomas crônicos, progressivos

Quando investigar

- AGDPM/ PDI:
 - Moderado a grave
 - Associado a outra sintomatologia
- PEA
 - Regressão do neurodesenvolvimento
 - Envolvimento multisistémico
 - Agressividade
 - Alterações analíticas nomeadamente hipoglicémia
- Epilepsia refractária à terapêutica

Sintomas crônicos, progressivos

Sintomas extra-neurológicos

- Hepatoesplenomegalia (Lisossomais)
- Cardiomiopatia (D. Mitocondriais, CDG)
- Cutâneas, cabelo (D. Menkes)
- Anemia megaloblástica (Folato, Cbl)
- Oculares (*cherry red spot*, atrofia óptica, retinite pigmentosa)



Doença de Menkes

Sintomas crónicos, progressivos

Sintomas neurológicos específicos

- Extrapiramidais (NT, AG I, Creatina)
- Macrocefalia (AG I, GM-2, Canavan, Krabbe)
- Crises neurológicas recorrentes - S.Liegh (D.Mitoc.)
- Episódios recorrentes AVC-like (DCU, AO, D.Mitoc.)
- Eventos tromboembólicos (Homocistinúria)



AGI



GM2



Citopatia mitocondrial



Homocistinúria

Sintomas crónicos, progressivos

Investigação inicial

- Glicémia,
- pH e gases
- Lactato
- piruvato
- Amónia
- CK,
- Função hepática completa
- Função renal e ionograma
- Ácido úrico
- T4, TSH
- Cobre
- Ceruloplasmina

Investigação específica

- CAA (P) e CAO (U)
- AGA e creatina na urina (U)
- CDT+FIT (P)
- Homocisteína
- Perfil de **acilcarnitinas** (cartão de Guthrie)
- Biotinidase (cartão Guthrie)

- CDT + FIT (P)

- Glicosaminoglicanos, oligossacáridos (U)
- Projecto FIND
- Purinas e pirimidinas (U)

Orientação diagnóstica inicial de DHM

O que são Mucopolissacaridoses (MPS)?

As Mucopolissacaridoses (MPS), constituem um sub-grupo das Doenças Lisossomais de Sobrecarga, causadas por deficiências em enzimas lisossomais, que catalisam a degradação dos glicosaminoglicanos (GAGs), que se acumulam nos lisossomas de diferentes órgãos e tecidos.

	Enzima	GAG
MPS I (Hurler/Scheie)	• α -iduronidase	DS/ HS
MPS II (Hunter)	• Iduronato-2-Sulfatase	DS/ HS
MPS IIIB (Sanfilippo B)	• α -N-acetil-glucosaminidase	HS
MPS IV A (Morquio A)	• Galatose-6-sulfatase	KS
MPS IV B (Morquio B)	• β -galactosidase	KS
MPS VI (Marfan-Lamy)	• ARSB	DS
MPS VII (Sly)	• β -Glucuronidase	DS/ HS/ CS

Folheto de divulgação

Como fazer?

Perante uma suspeita de MPS, solicitar o envio de um kit de diagnóstico através do email

projecto.find@gmail.com

Fornecendo **dados** e **morada** para onde o kit deverá ser enviado.

Aparentemente saudáveis!

A maioria das crianças com MPS não apresentam sintomas ao nascer e o diagnóstico atempado desta tipo de doença é essencial para monitorizar a sua evolução e poder proporcionar aconselhamento genético familiar.

Se suspeitar
Solicite **GRATUITAMENTE** um **KIT de diagnóstico por e-mail para** projecto.find@gmail.com

As mucopolissacaridoses (MPS) são doenças de sobrecarga multissistémicas e progressivas que costumam AFECTAR:

- SISTEMA NERVOSO** (crises convulsivas, deterioração cognitiva, alteração do comportamento)
- SISTEMA MUSCULO-ESQUELÉTICO** (dificuldade na marcha, contracturas, alteração do tônus muscular, osteoporose)
- ORGANOMEGALIAS**
- SISTEMA RESPIRATÓRIO** (obstrução do tubo traqueal, infeções, alteração da voz, dificuldade de sono)
- OLHOS** (opacidade da córnea, retinopatia)
- CORAÇÃO** (dilat cardiaca, miocardiopatia)
- TECIDO CONJUNTIVO** (hérnia)
- ROSTO** (nariz grosso)

Orientação diagnóstica inicial de DHM

- Rastreio gratuito
- CLN1 e CLN2
- Lipofuscinose neuronal
- proj.lince@gmail.com.



Reflexões finais

- Diagnóstico clínico é ESSENCIAL!
 - Não esquecer DHM tratáveis
 - Lentamente progressivas – diagnóstico faseado
 - Achados lab. inesperados, sintomas invulgares
 - Avaliar órgãos alvo, multissistémicas, progressivas