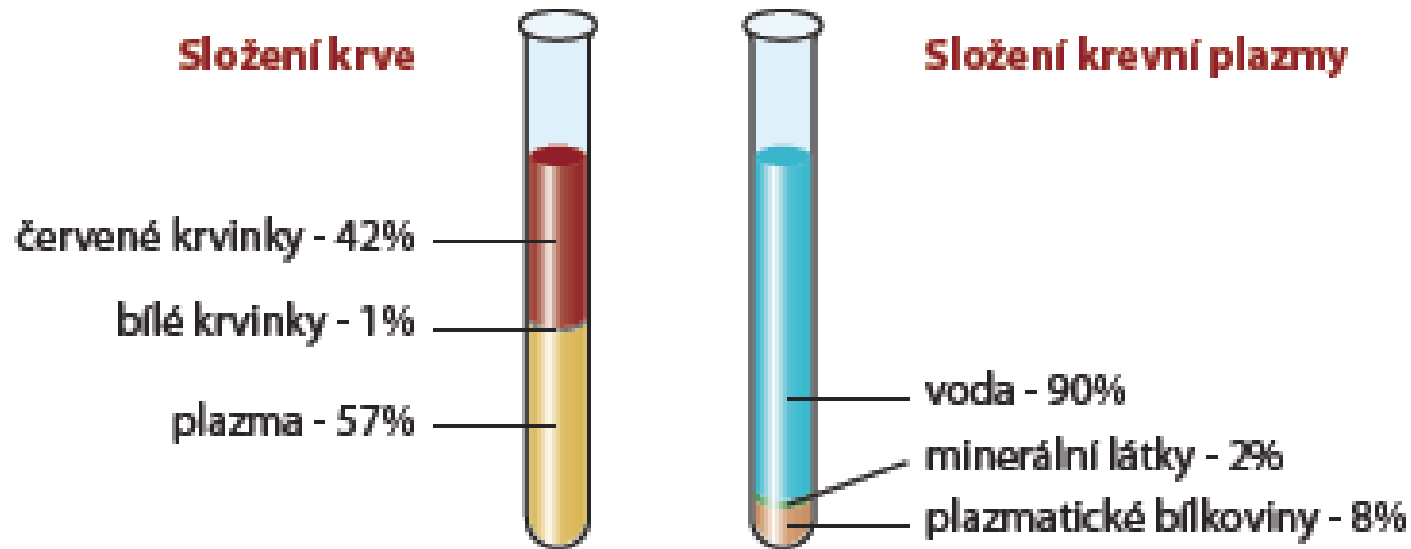


# 1\_3 Enzymy v diagnostice

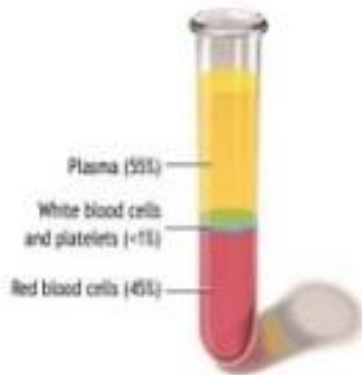


Plazma tvoří 55% naší krve a sestává se 91% z vody. Obsahuje více než 120 různých proteinů, které přebírají životně důležité funkce, jakými jsou např. obranyschopnost organismu před infekcemi a srážlivost krve při poraněních.

## 2. Plasma vs. serum

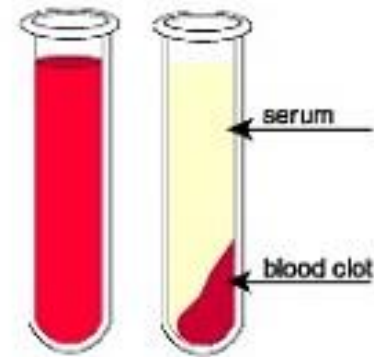
• **Plasma** is the liquid, cell-free part of blood, that has been **treated with anti-coagulants**.

Anticoagulated



**Serum** is the liquid part of blood **AFTER coagulation**, therefore devoid of clotting factors as fibrinogen.

Clotted



• serum = plasma - fibrinogen

# 1\_3 ENZYMY V KLINICKÉ DIAGNOSTICE

## Druhy enzymů v plasmě:

- normálně fyziologicky přítomny v plasmě pouze **enzymy kaskády krevního srážení nebo cholinesterasa (fyziologická funkce)**
- přítomny v plasmě (jsou uvolňované z buněk), ale **nemají zde funkci**, v plasmě v nízké, nepatrné koncentraci

## Buněčné a sekreční enzymy:

- **Buněčné enzymy -enzymy metabolických dějů**, lok. v cytoplasmě nebo organelách – mitochondriích, při poškození buněk se uvolňují do krevního oběhu, většina **enzymů v klinicko-biochemické diagnostice (AST, ALT, CK, LD, GMT)**
- **Sekreční enzymy** – jsou sekretovány buňkami žláz (slinné žlázy, pankreas) do extracelulárního prostoru, **NE** do plasmy! (typicky –trávicí enzymy), při onemocnění orgánu se tyto enzymy dostávají do krevního oběhu... (amyláza, pankreatická lipáza)

**V krvi zdr. člověka – koncentrace obou typů enzymů velmi nízká**

**X v buňce asi  $10^3$  - $10^4$ x vyšší**

- malé množství enzymů v plasmě je důsledkem přirozené obměny buněk.

# Příčiny zvýšené aktivity, koncentrace enzymů v plasmě

1. Patologické ↑ konc. enzymů v plasmě – důsledek zvýšené permeability buněčné stěny - poškozena chemickými látkami, anoxií, hypoxií, viry, zánětem. Může vést k degradaci buňky. Při odumírání, **zániku buňky** → zvyš.aktivity fosfolipas, ty odbourávají fosfolipidy cytopl.membrány → perforace → uvolnění obsahu + enzymy do extracelulárního prostoru → plasmy

2. Příčinou zvýšené hladiny E, zvýšená syntéza E – není patol., ale souvisí se stavem v org :

Př. růst kostí ↑ aktivitu osteoblastů ↑ v krvi **alkalická fosfatasa**

**U dětí ALP 3x-7x vyšší než dospělých**

**Léky, alkohol ↑ aktivitu enzymů (jaterních) – ALP, GMT apod.**

# Příčiny zvýšené koncentrace enzymů v plasmě

## 3. Uvolňování z buněk nesouvisející s smrtí buňky nebo zvýš. syntézou –

Př. **ethanol** uvolňuje expresi mitochondriální AST v hepatocytech, její přesun na povrch hepatocytů → uvolnění do krve.

Př. **Příjem potravy** → uvolnění střevní ALP → do lymfy, ↑ v krvi .

Př. **Jaterní enzymy jsou vázány na povrch hepatocytů, mohou být uvolňovány do krve....**

## 4. Některé případy zvýš.hodnot – nedostatečné odstraňování z cirkulace.

Př. malé enzymy – amylasa, lipasa – odstraňovány z cirkulace glomerulární filtrací.

Porucha fce ledvin, renální selhání ↑ jejich hodnoty v krvi.

Tvorba komplexů E-Ab (tzv. makroenzym), počas rozpadu Ig-3týdny

# Časový průběh nárůstu a poklesu enzymové aktivity v plasmě

Časový průběh – ovlivněn řadou faktorů:

➤ **Při apoptose se defekty buněč. membrány prohlubují s časem.** Důsledek- z buňky se uvolňují nejdříve malé molekuly E, později velké E.

Př. při infarktu myokardu(IM) – **nejdříve v plasmě AST a CK** (malé molekuly), **později LD** (větší). Při IM – koncentrace CK v plasmě je úměrná velikosti ložiska zasaženého IM.

➤ **Když příčina poškození buněk vymizí, koncentrace enzymu přetrvává nějakou dobu, poté klesá.**

Př. **akutní hepatitida** se dá odlišit od **toxického** poškození jater. Při vir. hepatitidě – imunologické poškození buněk, delší setrvávání zvyš. koncentrace enzymu, tox. poškození – rychlejší návrat hladiny enzymu k normálu (GGT,AST, ALT).

# Aktivita enzymů v plasmě

- **Gradient koncentrace enzymů mezi buňkou a plasmou –** uvnitř hepatocytu v cytoplasmě = **vyšší koncentrace AST** než ALT , LD zde minimálně.
- Př. při poškození hepatocytu - nejrychlejší nárůst AST, ale LD minimálně.
- Př. myokard – vysoká konc.CK, nízká LD, poškození→ rychlý vzestup CK v plasmě

**Koncentraci enzymu v plasmě určuje rychlost jeho odstraňování.**

- **nízkomolekulární –glomerul. filtrace**
- **ostatní (většina) - inaktivovány v plasmě, odstraněny buňkami RES přes receptory, endocytóza**

# Definice - biologický poločas enzymu

Dobu, po kterou je enzym v plasmě zvýšen určuje jeho biologický poločas.

Biologický poločas enzymu – doba, za kterou by množství enzymu kleslo na polovinu, pokud by nebyl enzym ze tkání doplněn

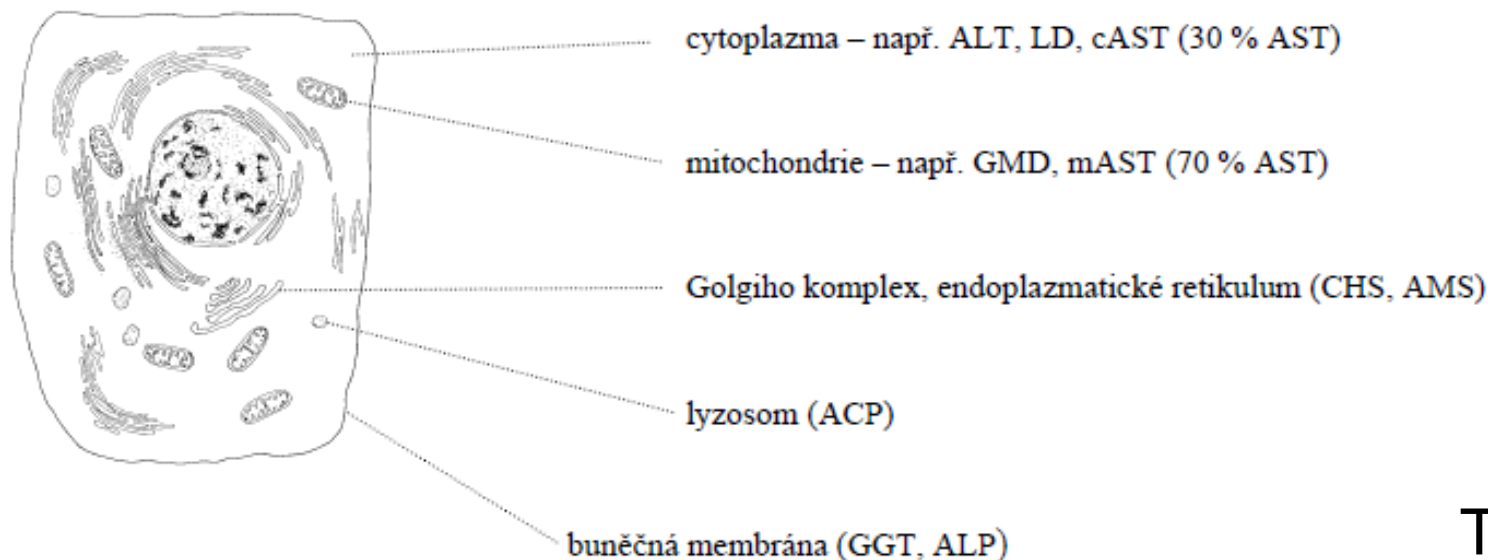
<u>Enzymy</u>	<u>Biol.poločas</u>
ALP	3-7 dny
AMS	9-18 hod
ALT	2 dny
AST	12-14 hod
CHS	10 dní
CK	10 hod
GMT	3-4 dny
LDH1(HHHH)	4-5 dní
LDH5(MMMM)	10 hod



# Subcelulární lokalizace některých enzymů v jaterní buňce

Hlavní diagnostické enzymy jaterní buňky jsou lokalizovány v různých oblastech hepatocytu.

**ALT a cytoplazmatický isoenzym AST se nachází v cytoplasmě.**



## TEST

- Při membránovém poškození (např. virovém, nebo chemickou látkou) jsou tyto enzymy uvolněny a dostávají se do sinusoidů. Důsledkem je zvýšení hladiny v plazmě.
- **Mitochondriální AST** je primárně uvolněna při poškození mitochondrií, např. při působení alkoholu.
- **ALP a GGT** se nachází na kanalikulárním povrchu hepatocytů a uvolňují se zejména při cholestáze v důsledku působení žlučových kyselin na membránu.
- **GGT** se nachází rovněž v mikrosomech, kde je indukována některými léky. Podávání těchto léků pak zvyšuje hladinu GGT v plazmě.

# Využití enzymů v klinické diagnostice

- **Detekce poškození tkáně**
- **Identifikace počátku poškození tkáně**
- **Stanovení rozsahu poškození**
- **Odhad závažnosti poškození buněk**
- **Diagnóza základních onemocnění**
- **Specifikace diagnózy v rámci poškozeného orgánu**

# Upřesnění diagnózy

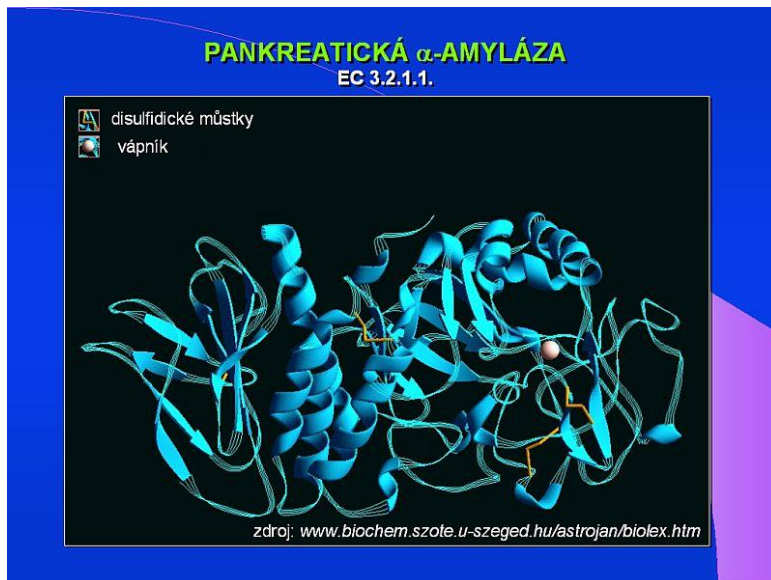
- Informace vhodná pro upřesnění diagnózy se získá:
- - z hodnoty **katalytické koncentrace enzymu v tělní tekutině** (přímá úměra mezi stupněm poškození orgánu a zvýšenou aktivitou enzymy v krvi).
- - s přítomného **spektra enzymů v krvi** (např. při **těžkém poškození jaterního parenchymu**

doprovázeném nekrózou buněk je zvýšení aktivity enzymů v krvi následné: **LD > AST > ALT**).

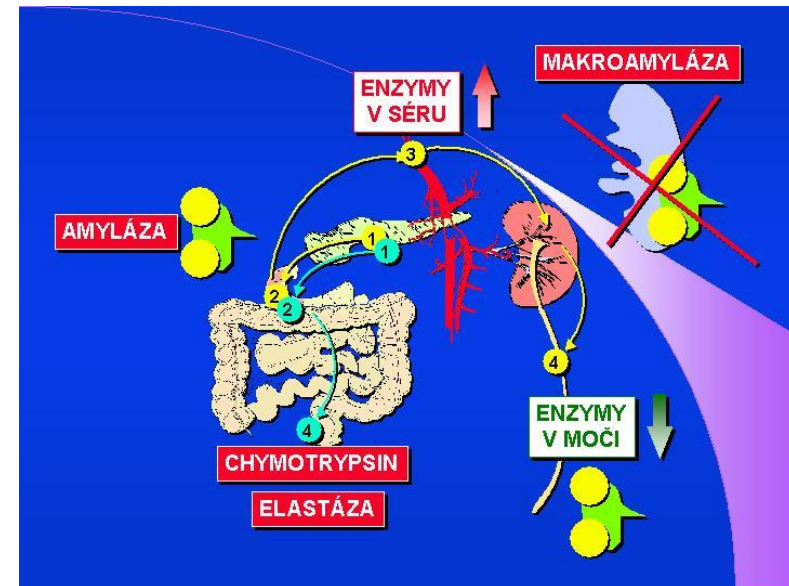
- - z výpočtu poměru aktivit enzymů (např. **dle poměru aktivit AST/ALT** v séru lze odlišit počáteční obstrukční ikterus ( $AST/ALT < 1$ ) od aktivní chronické hepatitidy ( $AST/ALT > 1$ ). U akutních onemocnění lze z poměru aktivit enzymů s krátkým a dlouhým biologickým poločasem určit fázi onemocnění nebo předpovědět průběh onemocnění, např. u akutní hepatitidy pokles poměru AST (poločas 12 h)/ALT (poločas 2 dny) napomáhá rozlišení typu hepatitidy.
- - z **monitorování enzymové aktivity** (mechanismus uvolňování enzymů do krve z poškozené tkáně a jejich clearance je charakteristický typickými kinetickými křivkami aktivity, z jejichž průběhu je možné odvodit časový úsek, během kterého je onemocnění přítomné nebo lze určit fázi onemocnění)
- - ze **stanovení isoenzymů**.

# Makroenzymy

- Makroenzymy jsou komplexy tvořené **enzymem** navázaným imunoglobulin, některý lipoprotein, protein nebo fragment buněčné membrány.
- Obecně mají makroenzymy větší molekulovou hmotnost a delší poločas v krvi. Přítomnost makroenzymu v séru může ovlivnit jeho analytické stanovení nebo způsobit chybnou interpretaci výsledku stanovení.
- Známým příkladem je **makroamylasemie**, **kdy amylasa tvoří komplex jinými makromolekulami a není tudíž filtrovatelná do moče**. V důsledku toho se akumuluje v krvi. Hladina **amylasy** je pak v krvi zvýšená, aniž by docházelo k jejímu zvýšenému uvolňování z poškozené tkáně (asi 1-3% pacientů se zvýšenou hladinou sérové amylasy).
- Protože makroamylasa neprostupuje do moče, hladina amylasy moči je v tomto případě normální nebo snižená, na rozdíl od situace při např. pankreatitidě, kdy zvýšená hladina amylasy v séru je provázena i zvýšením amylasy v moči.

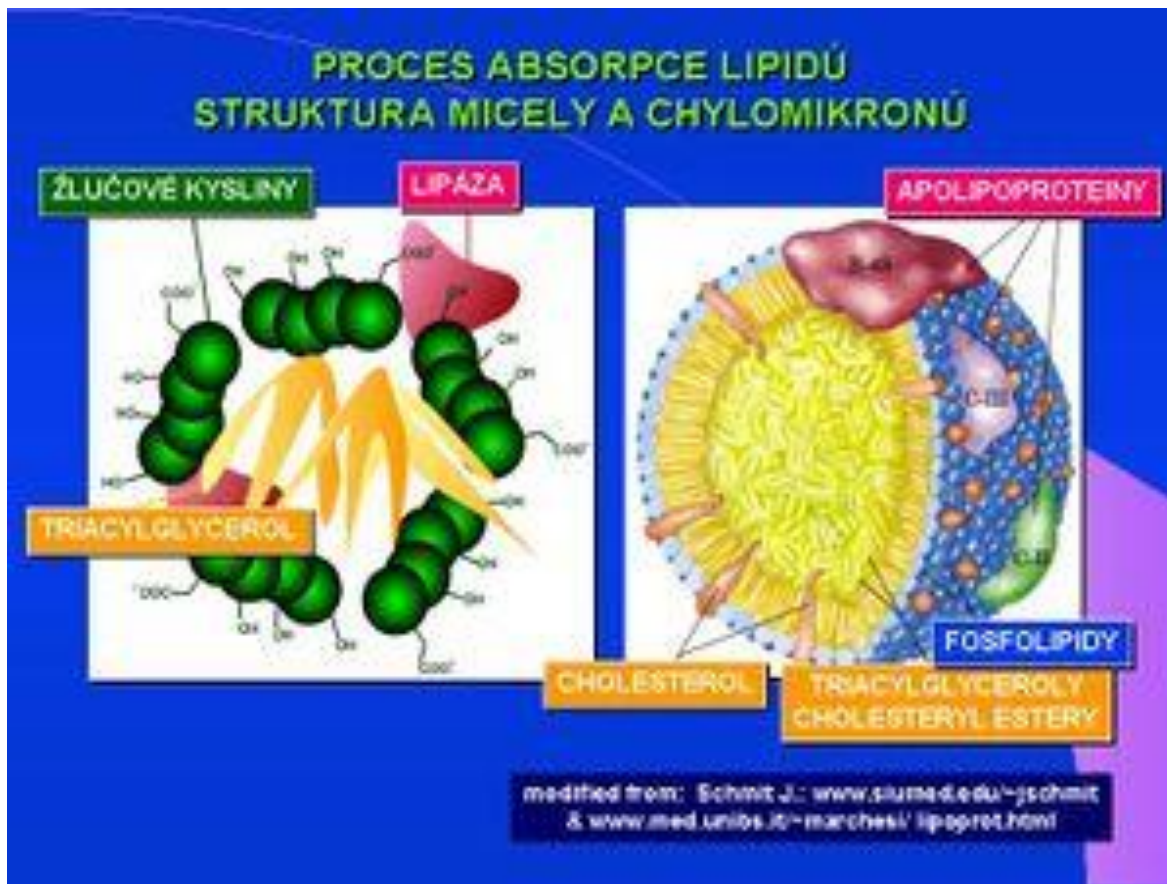


I\_Patobiochemie 2018



# Makrolipáza (makroforma enzymu)

- byla prokázána u 2 ze 20 pankreatitid se zvýšenou hodnotou lipázy a tvořila 10–18 % celkové aktivity. Poprvé byla popsána v roce 1987 u non-Hodgkin lymfomu, kdy katalytická aktivita lipázy byla zvýšena v séru 7×. Výskyt makrolipázy je v mnoha případech provázen i makroamylázou či onemocněními autoimunitního charakteru, např. céliakií.



# Tkáňová distribuce diagnosticky významných enzymů

- **Poškozená tkáň** může být diagnosticky nepřímo lokalizována buď ze stanovení aktivity tkáňově specifických enzymů, nebo isoenzymů v krvi.
- **Tkáňově specifické enzymy** se vyskytují přednostně v určité tkáni nebo mají v dané tkáni vysokou aktivitu. Příklady tkáňově specifických enzymů jsou uvedeny v následující tabulce.
- **Expresí isoenzymů** je většinou pro každou tkáň **určena geneticky**. Proto stanovení isoenzymů v krvi umožňuje identifikovat poškozenou tkáň, z které pocházejí (např. pankreatická lipasa, CK-MB, LD1).

Orgán	AST	ALT	LD	LD <sub>1</sub>	CK	GGT <sup>+</sup>	ALP	ACP	AMS	LPS	CHS
Játra	x	xx	x			xxx	x				xxx
Myokard	x	x	x	xx	xx						
Sval	x	x	x		xx						
Žlučovod							xx				
Ledviny	x		x	x		x	x				
Kosti							xx	x			
Erytrocyty*	x		x	x				xx			
Prostata								xxx			
Pankreas	x					xx			xx	xxx	
Parotis									xx		

\* v erytrocytech 100krát více LD než v plazmě

<sup>+</sup> nízká orgánová specifická, snadno indukovatelný

## Aminotransferasy

- zajišťují konverzi aminokyselin a  $\alpha$ -ketokyselin přenosem aminoskupiny, donor a akceptor aminoskupiny je 2-oxoglutarát/ L-glutamát
- Alaninaminotransferasa, ALT – donorem  $\text{NH}_2$  Ala za vzniku pyruvátu, marker- játra (virová hepatitida, alkohol, hepatopatie ...)
- Aspartátaminotransferasa, AST – donorem  $\text{NH}_2$  Asp za vzniku oxalacetátu, marker poškození - játra, srdce, infarkt myokardu, svalová poškození

**ALT** *alaninaminotransferasa* hepatopatie; srdeční onemocnění; poměr  $\text{AST} / \text{ALT} > 1$  alkoholické jaterní choroby, infarkt myokardu,  $\text{AST} / \text{ALT} < 1$  virová hepatitida

**AST** *aspartátaminotransferasa* infarkt myokardu; **hepatopatie;**  
**kevní choroby; svalová poškození**

# Klinicky významné enzymy

## $\alpha$ -amylasa, AMS

- syntetizována ve slinivce, štěpí  $\alpha$ -1,4-glykosidickou vazbu glykogenu a škrobu za vzniku oligosacharidů, produkována slin.žlázami a slinivkou břišní, liší se cukernou složkou, izoenzymy S/P, příčiny – poškození žláz (např. akutní pankreatitida), snížené vylučování enzymu ledvinami

## alkalická fosfatasa, ALP

- hydrolýza monoesterů kyseliny fosforečné s alkoholem, fenolem, glycinem – nespecifická - štěpí vazbu P-O-C, P-O-P, P-S, P-N, má několik izoform podle tkáně syntézy – kostní, jaterní, placentární, střevní, optimum v alkalické oblasti, marker - poškození kostí, jater

## kyselá fosfatasa, ACP

- vlastnosti ALP, optimum v kyselé oblasti, **marker- prostata**



# Další klinicky významné enzymy

## kreatinkinasa , CK

- katalyzuje reverzibilní fosforylaci kreatinu na kreatinfosfát za spotřeby ATP, marker poškození svalů, srdce

## Laktátdehydrogenasa, LDH

- isoformy (tkáň) srdce, játra, katalyzuje reakci: laktát + NAD<sup>+</sup> ↔ pyruvát + NADH + H<sup>+</sup> (reverzibilní), není specifická, poškození tkáně dle isoformy – elektroforeticky (plicní embolie LDH3, infarkt myokardu LDH1,2, hepatopatie + nemoci koster.svalstva LD4,5).

LD (S; konc. katal. akt. [μkat/l] abs. spektrofotometrie)

### Výpovědní hodnota

- LD se vyskytuje v cytoplasmě **všech buněk**, koncentrace ve tkáních je asi **500x vyšší** oproti koncentraci v séru. Proto i při minimálním poškození buněčné membrány dochází k elevaci LD v séru.
- Je **nespecifickým** ale **velmi citlivým markerem** poškození buněk (především hepatocytů, myocytů, kardiomyocytů, erytrocytů, leukocytů), lze ji použít jako obecný **screeningový** marker buněčné lýzy.
- Dříve používané elektroforetické vyšetření izoenzymů LD k rozlišení etiologie je v současné době nahrazeno **specifičtějšími vyšetřeními** (haptoglobin, troponiny, jaterní enzymy atd.).

# Klinicky významné enzymy

## • Příčiny zvýšené aktivity v séru

- **AST** *aspartátaminotransferasa* infarkt myokardu; **hepatopatie; krevní choroby; svalová poškození**
- **ALT** *alaninaminotransferasa* hepatopatie; srdeční onemocnění; poměr AST / ALT > 1 alkoholické jaterní choroby, infarkt myokardu, AST / ALT < 1 virová hepatitida
- **LD** *laktátdehydrogenasa* LD1,2 – infarkt myokardu, hemolytické anemie; LD3 – plicní embolie; LD4,5 – hepatopatie, nemoci kosterního svalstva
- **HBD** *hydroxybutyrátdehydrogenasa* aktivita podjednotek H (LD1,2), infarkt myokardu
- **GGT** *gama-glutamyltransferasa* hepatopatie (zánět, alkohol, léky); test chronické konzumace alkoholu; cholestáza
- **ALP** *alkalická fosfatasa* jaterní isoenzym – nemoci žlučových cest; kostní isoenzym – nemoci kostí (Pagetova choroba, rachitis, nádory), *fyziologicky zvýšen v období růstu*
- **ACP** *kyselá fosfatasa* prostatický isoenzym – tumory prostaty; kostní isoenzym – metastázy tumorů do kostí, marker osteoporózy
- **CK** *kreatinkinasa* CK-MB – **především infarkt myokardu; ale též při regeneraci kosterních svalů, chronických svalových onemocnění a akutním renálním selhání;**
- CK-MM – nemoci kosterního svalstva, intramuskulární injekce, tělesná aktivita
- **AMS** *amylasa* ( $M_r \sim 50\,000$ ) pankreatický isoenzym – akutní pankreatitida; slinný isoenzym – parotitida
- **LPS** *lipasa* akutní pankreatitida; akutní zvrát chronické pankreatitidy
- **PSA** *prostatický specifický antigen* karcinom prostaty

TEST

## • Příčiny snížené aktivity v séru

- **CHE** *cholinesterasa* **chronické hepatopatie, alkoholicko-toxická hepatitida (intoxikace organofosfáty); ukazatel jaterní proteosyntézy**



# Screening

- **Screening** = metoda vyhledávání časných forem nemocí nebo odchylek od normy v dané populaci formou testů
- provádí se u všech novorozenců narozených na území ČR
  - rychlá diagnostika a hlavně včasná léčba dědičných metabolických poruch
  - **potvrzení / vyvrácení onemocnění** ještě před jeho projevy a poškozením dítěte

Metoda odběru kapky krve z patičky na novorozeneckou screeningovou kartičku



**Novorozenecký screening (NS)** je aktivní a celoplošné (=celostátní) **vyhledávání chorob v jejich časném, preklinickém stadiu tak**, aby se tyto choroby diagnostikovaly a léčily dříve, než se stačí projevit a způsobit dítěti nevratné poškození zdraví. Pod pojem novorozenecký screening lze v širším slova smyslu zahrnout i pravidelné klinické vyšetření dětským lékařem při pátrání po vrozených vývojových vadách různých orgánů či vrozených infekcích, vyšetření ortopedem při vyhledávání vrozené poruchy vývoje kyčlí (dysplazie), vyšetření očním lékařem při vyhledávání vrozeného očního zákalu (katarakty), vyšetření sluchu při vyhledávání vrozené hluchoty či ultrazvukové vyšetření ledvin k časnému zachytu vrozených vývojových vad močového ústrojí.

# VÝVOJ NOVOROZENECKÉHO SCREENINGU

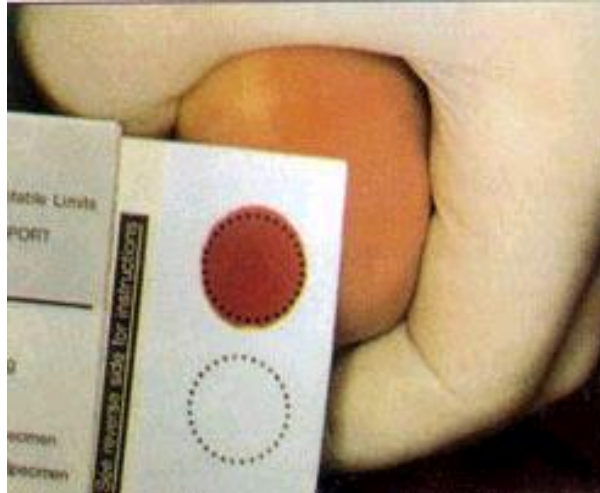
- 1962 -zakladatel - prof. Robert Guthrie** – zavedl bakteriální test pro včasné rozpoznání **PKU a hyperfenylalaninemie** v USA (využití kmene bakterií *Bacillus subtilis*, množí se v prostředí v vysokou koncentrací fenylalaninu)
- **od r. 1969 Guthrieho metoda i u nás, celoplošný screening až od r. 1975**
- od r. 1985 - rozšíření screeningu o vyšetření **kongenitální hypotyreózy (CH)** –*jodový deficit plodu, těžké pošk.vývoje mozku dítěte*
- od r. 2006 - přibývá vyšetření **kongenitální adrenální hyperplazie (CAH)** – dříve tzv. adrenogenitální syndrom
- **2009** – změny a rozšíření screeningu (dle Věstníku MZ ČR)
  - screening rozšířen o **screening cystické fibrózy**

- V užším slova smyslu se novorozeneckým screeningem rozumí tzv. novorozenecký laboratorní screening (NLS), který je předmětem těchto webových stránek. Spočívá v diagnostice screenovaných **onemocnění** na základě stanovení koncentrace specifické látky (event. i průkazu genové mutace) v **suché kapce krve** na filtračním papírku – tzv. novorozenecké screeningové kartičce, která je odebírána všem novorozencům na území státu.
- **Pravděpodobnost, že právě jeden konkrétní vyšetřovaný novorozenec bude trpět některým z výše uvedených onemocnění, je velmi malá. Stane se tak pouze u jednoho dítěte z přibližně 1150 narozených. Právě jemu ale novorozenecký screening pomůže uchránit zdraví, někdy i život, a z hlediska ekonomie zdravotnictví sníží náklady na jeho léčbu, protože náklady na léčbu komplikací vzniklých z pozdě diagnostikované choroby bývají mnohem vyšší.**
- <http://www.novorozeneckyscreening.cz/historie-ns-cr>

**Metabolická příručka, Laboratorní příručka Diagnostických laboratoří  
Ústavu dědičných metabolických poruch**

**VFN a 1. LF UK - [udmp.lf1.cuni.cz/file/5673/Metabolická%20příručka%20verze%2002.pdf](http://udmp.lf1.cuni.cz/file/5673/Metabolická%20příručka%20verze%2002.pdf)**

## Definice:



**Novorozenecký screening (NS) = aktivní celoplošné vyhledávání choroby v jejím preklinickém stadiu.**

**Analýza suché kapky krve na filtračním papírku odebrané standardním způsobem z patičky všem novorozencům.**

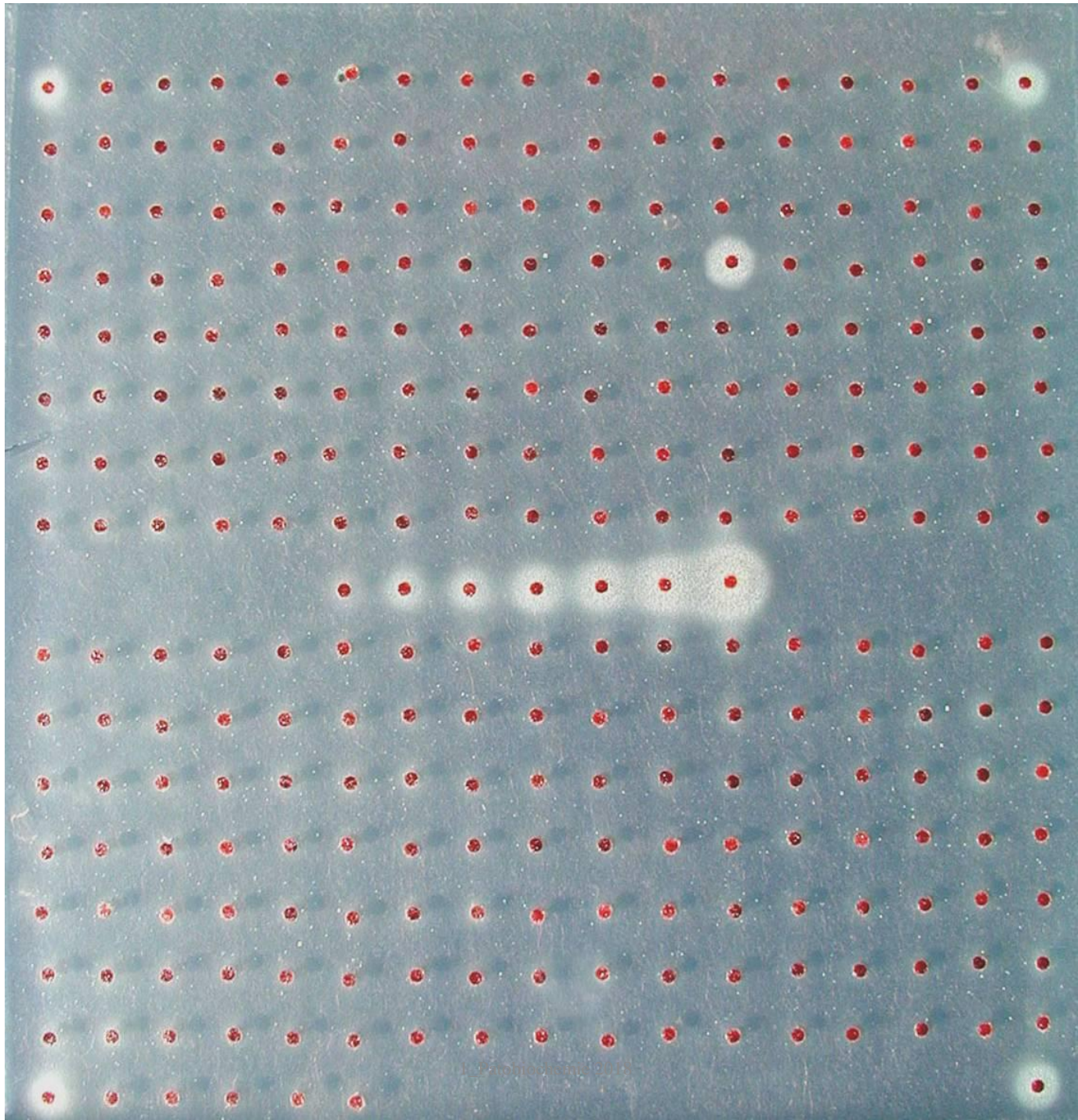
# Hyperfenylalaninémie/ fenylketonurie

- **Charakteristika:** nedostatečná přeměna Phe na Tyr
- **Příčina:**
  - 1) Deficit fenylalaninhydroxylázy
  - 2) Porucha metabolismu koenzymu tetrahydrobiopterinu
- **Výskyt:** asi 1:10 000, patří mezi nejčastější DPM
- Existuje novorozenecký screening- u nás od r. 1975 celoplošně – Guthrieho test
- Tandemová hmotnostní spektrometrie



# Odběr krve na novorozenecký screening





© Protonic.com 2011

# Předpoklady pro provádění celoplošného screeningu jsou shrnuty v následujících bodech:

- **Vyšetřovaná choroba musí být jasně definována, tj. diagnostikovatelná.**
- **Choroba představuje významný zdravotně sociální problém.**
- **Choroba je častá**, má v dané populaci určitou incidenci. Hranice incidence je však relativní a je ovlivněna především faktory ekonomickými. Ve vyspělých zemích lze v současné době spatřovat tuto hranici v incidenci 1:50 000 – 1:100 000.
- **Zachycení choroby v jejím časném, presymptomatickém stadiu umožňuje taková léčebná opatření, která zásadním způsobem pozitivně ovlivní průběh choroby či dokonce sníží úmrtnost na ni. Léčebná opatření musí být běžně dostupná a zajiřitelná pro všechny zachycené jedince.** Péče o pacienty je většinou soustředována do specializovaných center s cílem dosažení maximální efektivity a kvality léčby.
- **Existuje obecně uznávaný screeningový test**, tj. choroba je v preklinickém stadiu detekovatelná obecně uznaným laboratorním testem v suché kapce krve s obecně přijatou hranicí negativity (tzv. "cut-off" limit) a obecně akceptovatelnou zátěží zdravé populace (frekvence opakování odběru NS pro nejasný výsledek - tzv. "recall-rate" a falešná pozitivita, vyjádřená pozitivně prediktivní hodnotou - PPV). *Pozn.: Parametry hodnoty "cut-off" limitu, „recall-rate“, falešné positivity a falešné negativity jsou hlavními měřítky věrohodnosti screeningu.*
- **Společnost je schopna zajistit provádění laboratorního testu u všech svých novorozenců po stránce organizační a ekonomické.**
- **Efektivita a účinnost NS je předmětem průběžného vyhodnocování.**
- Díky vědeckému a technologickému pokroku se počet onemocnění, která je možno diagnostikovat z nepatrného množství krve v suché kapce krve na filtračním papírku, navýšil na několik desítek.

# V České republice se od 1. 6. 2016 vyšetřuje 18 onemocnění:

1. vrozená snížená funkce štítné žlázy (**kongenitální hypotyreóza - CH**)
2. vrozená nedostatečnost tvorby hormonů v nadledvinách (**kongenitální adrenální hyperplazie - CAH**)
3. vrozená porucha tvorby hlenu (**cystická fibróza - CF**)
4. dědičné poruchy látkové výměny aminokyselin\*
  1. vrozená porucha látkové výměny aminokyseliny fenylalaninu (fenylketonurie - PKU a hyperfenylalaninemie - HPA)
  2. **argininémie (ARG)**
  3. **citrulinémie I. typu (CIT)**
  4. vrozená porucha látkové výměny větvených aminokyselin (leucinóza, nemoc javorového sirupu - MSUD)
  5. **homocystinurie z deficitu cystathionin beta-syntázy (CBS)**, pyridoxin non-responzivní forma
  6. **homocystinurie z deficitu methylenetetrahydrofolátreduktázy (MTHFR)**
  
  7. glutarová acidurie typ I (GA I)
  8. izovalerová acidurie (IVA)
5. dědičné poruchy látkové výměny mastných kyselin\*
  1. deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem (deficit MCAD)
  2. deficit 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s dlouhým řetězcem (deficit LCHAD)
  3. deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem (deficit VLCAD)
  4. deficit karnitinpalmitoyltransferázy I (deficit CPT I)
  5. deficit karnitinpalmitoyltransferázy II (deficit CPT II)
  6. deficit karnitinacylkarnitintranslokázy (deficit CACT)
6. dědičná porucha přeměny vitamínů\*
  1. **deficit biotinidázy (BTD)**

\*Metodika tandemové hmotnostní spektrometrie použitá pro vyšetřování dědičných metabolických poruch může zachytit dalších přibližně 20 onemocnění.