

# CTEXLI® aprobado recientemente por la FDA como tratamiento para la xantomatosis cerebrotendinosa en adultos.

Marta Estalrich Soliveres.

Colaboradora del grupo de Farmacología y Fisiología de las Enfermedades Neurodegenerativas (FARMAFISEN).

*La xantomatosis cerebrotendinosa (XCT) es una enfermedad metabólica rara, que suele pasar desapercibida en sus primeras etapas debido a la heterogeneidad de sus manifestaciones clínicas. Sin embargo, el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado son fundamentales para evitar complicaciones neurológicas graves e irreversibles.*

La xantomatosis cerebrotendinosa (XCT) es una enfermedad rara de origen autosómico recesivo causada por mutaciones en el gen *CYP27A1*, que codifica la enzima esterol 27-hidroxilasa, esencial para la conversión del colesterol en ácidos biliares como el ácido quenodeoxicólico (CDCA) y el ácido cólico (1). La deficiencia de CDCA provoca la pérdida de retroregulación del colesterol 7- $\alpha$ -hidroxilasa (*CYP7A1*), lo que conlleva una síntesis descontrolada de ácidos biliares atípicos y una acumulación progresiva de lípidos en diversos tejidos, incluidos el cerebro, el cristalino y los tendones, contribuyendo al desarrollo de xantomas tendinosos (2–6).

Desde el punto de vista clínico, la enfermedad puede pasar desapercibida en sus primeras fases debido a la gran variabilidad en su presentación. En la infancia pueden aparecer diarrea persistente e ictericia colestásica neonatal, que en algunos casos pueden requerir trasplante hepático. En etapas posteriores, como la niñez o adolescencia, es frecuente la aparición de cataratas, mientras que en la adolescencia tardía o edad adulta pueden desarrollarse xantomas tendinosos. Tanto en formas de inicio infantil como en adultos, es común observar disfunción neurológica progresiva, manifestada por ataxia cerebelosa, signos piramidales y extrapiramidales, dificultades de aprendizaje, discapacidad intelectual, trastornos del movimiento, alteraciones conductuales y psiquiátricas, demencia, neuropatía periférica y convulsiones (6,7). También pueden

presentarse complicaciones como enfermedad coronaria precoz u osteoporosis (4).

La prevalencia estimada de la XCT en población caucásica es de aproximadamente 1:50.000, especialmente en portadores de la mutación R362C del gen *CYP27A1*. (8). Sin embargo, esta cifra podría estar subestimada debido a la heterogeneidad clínica, que dificulta su diagnóstico. En un estudio retrospectivo con 56 pacientes, aquellos que fueron diagnosticados y tratados antes de los 24 años mostraron una resolución de los síntomas neurológicos ya existentes y no desarrollaron nuevas manifestaciones durante el seguimiento (7). Esto refuerza la importancia del diagnóstico precoz y del inicio temprano del tratamiento para prevenir discapacidades a largo plazo y mejorar el pronóstico.

El tratamiento de elección actualmente es el chenodiol, un ácido biliar que actúa reemplazando los niveles deficientes de CDCA y regulando negativamente la enzima *CYP7A1*, lo que contribuye a restaurar parcialmente el equilibrio en la síntesis de ácidos biliares (9). En este contexto, la reciente aprobación por parte de la FDA en febrero de 2025 del fármaco Ctexli®, formulado con chenodiol, representa un importante avance terapéutico (10). Esta decisión complementa la autorización ya concedida por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en 2017 al fármaco huérfano Leadiant®, también basado en CDCA, para su comercialización en la Unión Europea con la misma indicación (11).

Ctexli® se administra por vía oral y presenta una mediana de Tmax de 3 horas (rango 0,5–8 h). Su farmacocinética está marcada por un metabolismo hepático de primer paso, con una alta fijación a proteínas plasmáticas (cerca del 98 %) y un volumen aparente de distribución en estado estacionario de 0,36 L/kg. El aclaramiento total aparente en pacientes con XCT se ha estimado en 20 L/h. Entre los efectos adversos más frecuentes destacan la diarrea, cefalea, dolor abdominal, estreñimiento, hipertensión, debilidad muscular e infecciones respiratorias altas. En caso de hepatotoxicidad, se recomienda interrumpir el tratamiento (9).

A pesar de los avances terapéuticos actuales, los estudios preclínicos continúan explorando nuevas alternativas. En modelos murinos transgénicos de XCT, la administración intravenosa de vectores virales adenoasociados que expresan el gen *CYP27A1* dirigidos al hígado ha logrado restaurar completamente el metabolismo alterado, mostrando incluso mayor eficacia que el tratamiento con chenodiol (12,13).

En resumen, la reciente aprobación de Ctexli® por la FDA marca un avance significativo en el tratamiento de la XCT, una enfermedad rara y compleja cuyo diagnóstico precoz y tratamiento temprano son fundamentales para prevenir el deterioro neurológico progresivo. El uso de chenodiol permite restaurar parcialmente la vía metabólica alterada. Además, los avances en terapia génica abren una vía prometedora hacia tratamientos más eficaces, mientras que la necesidad de una mayor concienciación sobre esta patología sigue siendo clave para evitar su infra-diagnóstico.

## Bibliografía

- Gallus, G. N., Dotti, M. T., & Federico, A. (2006). Clinical and molecular diagnosis of cerebrotendinous xanthomatosis with a review of the mutations in the *CYP27A1* gene. In *Neurological Sciences* (Vol. 27, Issue 2, pp. 143–149). <https://doi.org/10.1007/s10072-006-0618-7>
- Höflinger, P., Hauser, S., Yutuc, E., Hengel, H., Griffiths, L., Radelfahr, F., Howell, O. W., Wang, Y., Connor, S. L., Duell, P. B., DeBarber, A. E., Martus, P., Lütjohann, D., Griffiths, W. J., & Schöls, L. (2021). Metabolic profiling in serum, cerebrospinal fluid, and brain of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Journal of Lipid Research*, 62. <https://doi.org/10.1016/J.JLR.2021.100078>
- Koyama, S., Sekijima, Y., Ogura, M., Hori, M., Matsuki, K., Miida, T., Harada-Shiba, M., Ishibashi, S., Yokoyama, S., Shimano, H., Yokote, K., Bujo, H., Yamashita, S., Tsukamoto, K., Hayashi, T., Ikewaki, K., Gotoda, T., Dobashi, K., Miyamoto, Y., ... Murano, T. (2021). Cerebrotendinous xanthomatosis: Molecular pathogenesis, clinical spectrum, diagnosis, and disease-modifying treatments. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 28(9), 905–925. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17055>
- Ribeiro, R. M., Vasconcelos, S. C., Lima, P. L. G. de S. B., Coelho, E. F., Oliveira, A. M. N., Gomes, E. de A. B. M., Mota, L. de A., Radtke, L. S., Carvalho, M. dos S., Araújo, D. A. B. S., Pinheiro, M. S. N., Gama, V. C. de V., Júnior, R. M. M., Braga Neto, P., & Nóbrega, P. R. (2023). Pathophysiology and Treatment of Lipid Abnormalities in Cerebrotendinous Xanthomatosis: An Integrative Review. In *Brain Sciences* (Vol. 13, Issue 7). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/brainsci13070979>
- Skrede, S., Bjorkhem, I., Buchmann, M. S., Hopen, G., & Fausa, O. (1985). A novel pathway for biosynthesis of cholestanol with 7 $\alpha$ -hydroxylated C27-steroids as intermediates, and its importance for the accumulation of cholestanol in cerebrotendinous xanthomatosis. *Journal of Clinical Investigation*, 75(2), 448–455. <https://doi.org/10.1172/JCI111719>
- Islam, M., Hoggard, N., & Hadjivassiliou, M. (2021). Cerebrotendinous Xanthomatosis: diversity of presentation and refining treatment with chenodeoxycholic acid. In *Cerebellum and Ataxias* (Vol. 8, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s40673-021-00128-2>
- Stelten, B. M. L., Huidekoper, H. H., van de Warrenburg, B. P. C., Brilstra, E. H., Hollak, C. E. M., Haak, H. R., Kluijtmans, L. A. J., Wevers, R. A., & Verrips, A. (2019). Long-term treatment effect in cerebrotendinous xanthomatosis depends on age at treatment start. *Neurology*, 92(2), E83–E95. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006731>
- Lorincz, M. T., Rainier, S., Thomas, D., & Fink, J. K. (n.d.). Cerebrotendinous Xanthomatosis Possible Higher Prevalence Than Previously Recognized. <http://archneur.jama-network.com/>
- FDA. Full Prescribing Information CTEXLI. [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).
- FDA Approves First Treatment for Cerebrotendinous Xanthomatosis, a Rare Lipid Storage Disease. (2025, February 21). FDA News Release.
- Informe Público Europeo de Evaluación para Ácido quenodesoxicólico Leadiant. (2017). European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/chenodeoxycholic-acid-leadiant>
- Lumbreras, S., Ricobaraza, A., Baila-Rueda, L., Gonzalez-Aparicio, M., Mora-Jimenez, L., Uriarte, I., Bunuales, M., Avila, M. A., Monte, M. J., Marin, J. J. G., Cenarro, A., Gonzalez-Aseguinolaza, G., & Hernandez-Alcoceba, R. (2021). Gene supplementation of *CYP27A1* in the liver restores bile acid metabolism in a mouse model of cerebrotendinous xanthomatosis. *Molecular Therapy Methods and Clinical Development*, 22, 210–221. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2021.07.002>
- Nóbrega PR, Bernardes AM, Ribeiro RM, Vasconcelos SC, Araújo DABS, Gama VCV, Fussiger H, Santos CF, Dias DA, Pessoa ALS, Pinto WBVR, Saute JAM, de Souza PVS, & Braga-Neto P. (2022). Cerebrotendinous Xanthomatosis: A practice review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Front Neurol*, 23;13:1049850. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1049850>