



Diagnóstico preimplantacional del síndrome de Pendred: Reporte de caso selección embrionaria en Fertilización *in vitro* en pareja mexicana

Preimplantation diagnosis of Pendred syndrome: A Case Report Embryo Selection in In Vitro Fertilisation in a Mexican Couple

Tania G. Rojas Pérez,¹ Claudia Castillo Martínez,^{2,3} Miguel Ángel Alcántara Ortigoza,^{2,3} Ariadna González-Del Ángel,⁴ Esther López Bayghen

Resumen

ANTECEDENTES: El síndrome de Pendred es una enfermedad autosómica recesiva causada por variantes bialélicas patogénicas en *SLC26A4*. Se caracteriza por hipoausia neurosensorial congénita e hipotiroidismo por dishormonogénesis. En parejas con riesgo reproductivo conocido, el diagnóstico genético preimplantacional permite reducir la recurrencia de enfermedades monogénicas.

CASO CLÍNICO: Pareja mexicana con infertilidad secundaria por edad materna avanzada y antecedente de un hijo con síndrome de Pendred. El hijo tenía genotipo *SLC26A4* heterocigoto compuesto: c.[85G>C];[707T>C] o p.[Glu29Gln];[Leu236Pro]. El estudio familiar confirmó variantes en *trans*; la madre era portadora de c.85G>C y el padre de c.707T>C. La pareja solicitó asesoramiento genético preconcepcional y valoración para PGT-M.

MÉTODOS: Posterior a la fertilización *in vitro*, los embriones se cultivaron hasta blastocisto. Se tomó una biopsia de trofocitodermo, amplificación del genoma completo, PGT-A por secuenciación de nueva generación y PGT-M por PCR de punto final y secuenciación de Sanger.

RESULTADOS: Se obtuvieron siete embriones en día 5; cuatro se evaluaron por PGT-A y tres euploides por PGT-M. Se identificaron dos embriones homocigotos normales y un portador no afectado. La primera transferencia fue negativa. Después de tratar la endometritis, se transfirió otro embrión homocigoto normal. Se confirmó el embarazo y nació un neonato masculino de 3480 g, con tamiz auditivo, prueba auditiva del tronco cerebral y tamiz metabólico normales.

CONCLUSIÓN: La integración de PGT-A y PGT-M permitió seleccionar embriones euploides y libres del genotipo asociado con el síndrome de Pendred. Esta estrategia es viable para prevenir la recurrencia de enfermedades monogénicas en parejas con riesgo conocido.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Pendred, PGT-A, PGT-M; fertilización *in vitro*; sordera; WGA; amplificación de genoma completo.

¹Instituto de Infertilidad y Genética México SC, INGENES.

²Laboratorio de Biología Molecular, Subdirección de Investigación Médica, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

³Centro de Alta Especialidad en Genética Humana, DNA-GEN S.C.

⁴Departamento de Toxicología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (Cinvestav), Ciudad de México.

Recibido: noviembre 2025

Aceptado: febrero 2026

Correspondencia

Esther López Bayghen
ebayghen@cinvestav.mx

Este artículo debe citarse como:

Rojas-Pérez TG, Castillo-Martínez C, Alcántara-Ortigoza MA, González-Del Ángel A, López-Bayghen E. Diagnóstico preimplantacional del síndrome de Pendred: reporte de caso de selección embrionaria en fertilización *in vitro* en pareja mexicana. Reproducción (México) 2026; 17: 1-10.

Abstract

BACKGROUND: Pendred syndrome is an autosomal recessive disorder caused by biallelic pathogenic variants in the *SLC26A4* gene. It is characterized by congenital sensorineural hearing loss and hypothyroidism due to dysharmonogenesis. Preimplantation genetic testing for monogenic disorders can reduce the recurrence risk of monogenic conditions in couples with a known reproductive risk.

CLINICAL CASE: A Mexican couple presented with secondary infertility associated with advanced maternal age and had one child affected by Pendred syndrome. The child had compound heterozygous variants in *SLC26A4*, c.[85G>C];[707T>C], or p.[Glu29Gln];[Leu236Pro]. Family testing confirmed the presence of both variants: the mother was a carrier of c.85G>C, and the father was a carrier of c.707T>C. The couple requested preconception genetic counseling and evaluation for PGT-M.

METHODS: After in vitro fertilization, embryos were cultured to the blastocyst stage. Trophectoderm biopsy was performed, followed by whole-genome amplification and PGT-A using next-generation sequencing. PGT-M was subsequently performed using end-point PCR and Sanger sequencing.

RESULTS: Seven embryos were obtained on day 5; four were evaluated by PGT-A and three by PGT-M. Two normal homozygous embryos and one unaffected carrier embryo were identified. The first embryo transfer was unsuccessful. After treatment for endometritis, another normal homozygous embryo was transferred. Pregnancy was confirmed, and a male infant weighing 3,480 g was born with normal results on hearing screening, brainstem auditory evoked potential testing, and metabolic screening.

CONCLUSION: The integration of PGT-A and PGT-M enabled the selection of euploid embryos without the genotype associated with Pendred syndrome. This strategy may help prevent the recurrence of monogenic diseases in at-risk couples.

KEYWORDS: Pendred syndrome; PGT-A, PGT-M; in vitro fertilization; Deafness; WGA whole-genome amplification.

ANTECEDENTES

A la fecha, la base *Online Mendelian Inheritance in Man*[®] registra 4663 genes asociados con 6621 fenotipos o rasgos monogénicos en el ser humano (<https://www.omim.org/statistics/geneMap>, consultado el 17 de septiembre de 2025). Las parejas con antecedentes familiares de enfermedades monogénicas pueden beneficiarse del diagnóstico genético confirmatorio y del asesoramiento genético. En casos con

herencia autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al cromosoma X, las técnicas genético-moleculares y de reproducción asistida permiten ofrecer un diagnóstico genético preimplantacional. Esta estrategia disminuye el riesgo de recurrencia al seleccionar embriones genéticamente normales o no afectados.¹

El síndrome de Pendred (OMIM#274600) es la forma sindrómica más común de hipoacusia neurosensorial congénita. Tiene herencia



autosómica recesiva y se asocia con variantes patogénicas bialélicas amorfas o hipomorfas en *SLC26A4* (7q22.3, OMIM*605646). Además de hipoacusia, los pacientes pueden padecer hipotiroidismo congénito por alteración de la hormonogénesis, con sobrecrecimiento tiroideo o bocio. *SLC26A4* codifica la pendrina, un cotransportador de sodio y yodo. Esta proteína contribuye a mantener el volumen de la endolinfa en el oído interno y aporta yodo a los tirocitos para la organización de la tiroglobulina.² En el ámbito mundial, el síndrome de Pendred representa entre el 5 y 10% de los casos de hipoacusia hereditaria. En México, su incidencia se desconoce.^{3,4}

Se reporta el caso de una pareja con síndrome de Pendred, con antecedente de un hijo afectado y genotipo *SLC26A4* documentado. La fertilización *in vitro*, junto con PGT-A y PGT-M, permitió seleccionar embriones euploides y no afectados. Esta estrategia condujo a un embarazo a término y al nacimiento de un neonato con audición normal y eutiroides.

CASO CLÍNICO

Pareja con infertilidad secundaria asociada con factor ovárico por edad materna avanzada. En el primer hijo, nacido 8 años antes, se estableció el diagnóstico de síndrome de Pendred por un genotipo *SLC26A4* heterocigoto compuesto: NM_000441.1(*SLC26A4*):c. [85G>C];[707T>C] o p.[Glu29Gln];[Leu236Pro]. El estudio dirigido confirmó que las variantes estaban en *trans*. La madre fue heterocigota para NM_000441.1(*SLC26A4*):c.85G>C o p.(Glu29Gln) [ClinVar: RCV000036509.3, RCV000005111.4, RCV000656195.1, RCV000169251.1; dbSNP: rs111033205]. El padre fue heterocigoto para NM_000441.1(*SLC26A4*):c.707T>C o p.(Leu236Pro) [ClinVar: RCV000524013.2, RCV000005086.5, RCV000036505.3; dbSNP: rs80338848]. En 2018, la pareja acudió

al Instituto de Infertilidad y Genética México, INGENES, en la Ciudad de México, para asesoramiento genético preconcepcional y valoración de PGT-M. Las medidas antropométricas de la paciente se reportaron en estándares de normalidad para mujeres latinas. El ultrasonido mostró más de cinco folículos en cada ovario.

Métodos

La paciente recibió estimulación ovárica controlada con un protocolo antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GonalTM 300 UI y MerapurTM 150 UI). Cuando los folículos principales superaron los 18 mm, se administró gonadotropina coriónica humana recombinante. Treinta y seis horas después se obtuvieron ovocitos por aspiración folicular guiada por ecografía. Los ovocitos se fecundaron mediante microinyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) de la pareja, con normozoospermia. Los embriones se cultivaron hasta el día 5, cuando alcanzaron la etapa de blastocisto.

Prueba genética preimplantacional para aneuploidias (PGT-A) y síndrome de Pendred (PGT-M)

El análisis genético se procesó en biopsias de trofoblasto de embriones con buena calidad morfológica, antes de la vitrificación. Se aislaron de 4 a 7 células y se colocaron en tubos de PCR de 0.2 mL para amplificación de ADN. El PGT-A se usó para identificar embriones euploides y el PGT-M para descartar el genotipo de riesgo de síndrome de Pendred. Los embriones se criopreservaron mediante vitrificación.⁵ Las muestras fueron objeto de amplificación del genoma completo (WGA) con el sistema SurePlex DNA Amplification System (Illumina Inc., San Diego, CA, Estados Unidos). Luego, para confirmar la euploidia, se prepararon las bibliotecas y se hizo la secuenciación de nueva generación (NGS; Veri-seq PGS Library Prep, Illumina Inc.). El genotipo *SLC26A4* se determinó por PCR de punto

final y secuenciación automatizada de Sanger a partir del DNA-WGA. En todos los ensayos se incluyeron controles sanos y controles de reacción (Figuras 1 y 2).⁶ Se obtuvieron siete embriones en día 5. Cuatro se analizaron con PGT-A y tres embriones euploides con PGT-M. Los resultados se muestran en el Cuadro 1.

Luego de identificar embriones euploides sin el genotipo *SLC26A4* heterocigoto compuesto NM_000441.1(*SLC26A4*):c.[85G>C];[707T>C] o p.[Glu29Gln];[Leu236Pro], se inició la preparación endometrial con parches de Evorel™ 50. El grosor medio del endometrio se evaluó cada dos días por ecografía. Al alcanzar un endometrio trilaminar de 9 mm, se transfirió un embrión homocigoto normal. La implantación se evaluó el día 14 mediante β -hCG sérica. Esta primera transferencia fue negativa (β -hCG <0.2 mUI/mL).

Después del resultado negativo se procedió a la histeroscopia diagnóstica.⁷ Se identificó endometritis y se indicó tratamiento antibiótico. Luego de resuelto lo anterior se inició una nueva preparación endometrial con valerato de estradiol, con incremento progresivo de 2 a 6 mg. En el día 10 se programó la transferencia. Se administró progesterona a dosis diaria de 800 mg y se transfirió un embrión homocigoto normal.

La β -hCG de 269 mUI/mL confirmó el embarazo. La ecografía mostró un saco embrionario y actividad cardíaca fetal. La amniocentesis fue normal y no se identificaron marcadores de defectos cromosómicos. En agosto de 2021 nació un neonato masculino, de 3480 g. El tamiz auditivo neonatal y la prueba auditiva del tronco cerebral (AABR) resultaron normales. El tamiz metabólico neonatal descartó el hipotiroidismo congénito.

CONCLUSIONES

El diagnóstico genético preimplantacional es una opción reproductiva preventiva disponible para parejas con alto riesgo de transmitir enfermeda-

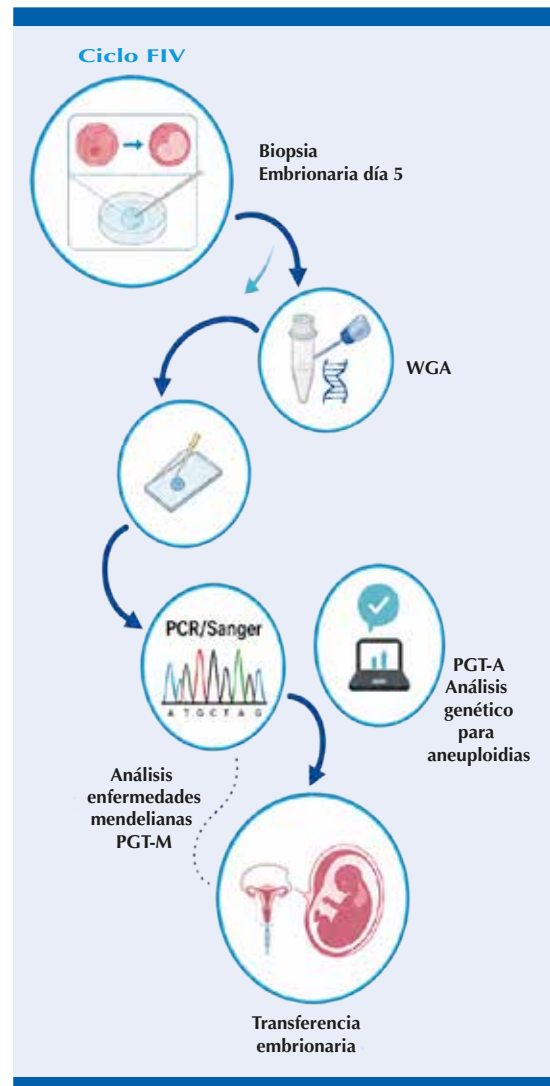


Figura 1. Metodología para identificar embriones sin aneuploidias ni alteraciones mendelianas.

des monogénicas. La amplificación del genoma completo posterior a la biopsia embrionaria permite hacer una genotipificación dirigida mediante PCR de punto final y secuenciación de Sanger, sin requerir un escaneo genómico extensivo.⁶ Además, puede integrarse a la infraestructura utilizada para PGT-A. Este caso demuestra que el PGT-M permitió seleccionar embriones euploides y libres del genotipo asociado con síndrome de Pendred antes de la

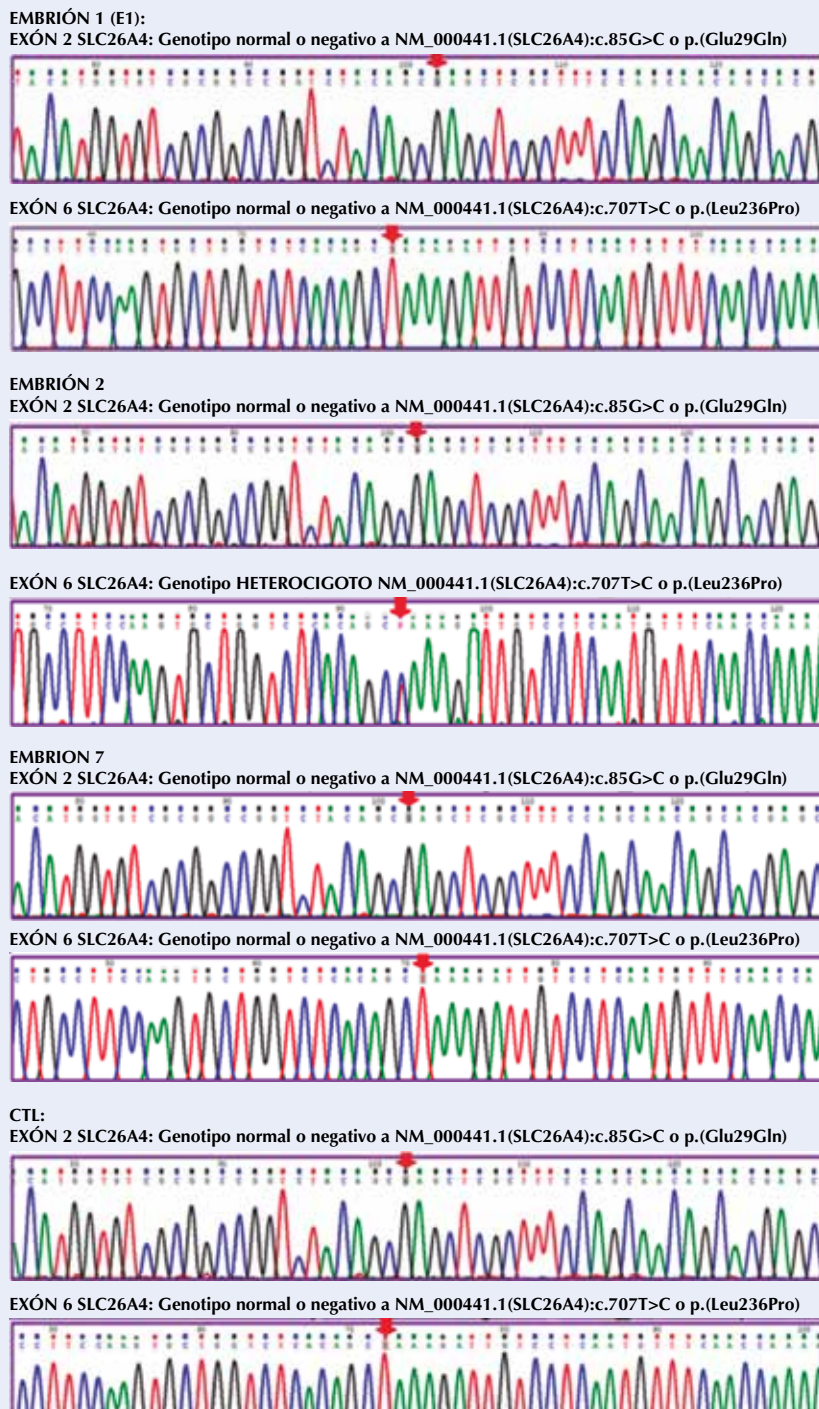


Figura 2. Electroferogramas parciales (cadenas F) de los exones 2 y 6 del gen *SLC26A4*. Las flechas señalan las posiciones donde se ubican las variantes NM_000441.1(SLC26A4):c.85G>C o p.(Glu29Gln) [exón 2] y c.707T>C o p.(Leu236Pro) [exón 6]. Solo se muestra un electroferograma de los tres obtenidos por cada embrión; en ninguno de ellos se observó discrepancia respecto del genotipo. Se indican los genotipos de cada embrión y del control masculino sano (CTL). Controles: no DNA y DNA genómico sano normal.

Cuadro 1. Características de los embriones analizados

Embrión	PGT-A	Genotipo SLC26A4	Sexo
1	Euploide	Homocigoto normal (no afectado, no portador)	XX
2	Euploide	Heterocigoto NM_000441.1(SLC26A4): c.707T>C o p.(Leu236Pro) (portador no afectado)	XY
3	Aneuploide (-16)	No analizado por anomalía cromosómica	XX
7	Euploide	Homocigoto normal (no afectado, no portador)	XY

transferencia. Por ello, este método representa una estrategia viable de prevención reproductiva en nuestro medio.

REFERENCIAS

1. Scheuner MT, Yoon PW, Khoury MJ. Contribution of Mendelian disorders to common chronic disease: opportunities for recognition, intervention, and prevention. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2004; 125C (1): 50-65. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30008>
2. Hu EW, Liu LB, Jiang RY, He XH. Goiter and hearing impairment: A case of a male patient with Pendred syndrome. *Oncol Lett* 2014; 8 (5): 2059-62. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4186633/>
3. Wemeau JL, Kopp P. Pendred syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017; 31 (2): 213-24. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.04.011>
4. Winters R, Afzal M. Pendred Syndrome. *StatPearls.* Treasure Island (FL) 2025. <https://ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549839/?report=reader>
5. Schaeffer E, Porchia LM, Neumann A, Luna A, et al. Embryos derived from donor or patient oocytes are not different for in vitro fertilization outcomes when PGT allows euploid embryo selection: a retrospective study. *Clin Transl Med* 2020; 9(1): 14. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7005195/>
6. Neumann A, Alcantara-Ortigoza MA, Gonzalez-Del Angel A, Zarate Diaz NA, et al. Whole-genome amplification/preimplantation genetic testing for propionic acidemia of successful pregnancy in an obligate carrier Mexican couple: A case report. *World J Clin Cases* 2021; 9 (29): 8797-803. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i29.8797>
7. Bettocchi S, Nappi L, Ceci O, Selvaggi L. Office hysteroscopy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2004;31(3):641-54, xi. [https://www.obgyn.theclinics.com/article/S0889-8545\(04\)00057-9/abstract](https://www.obgyn.theclinics.com/article/S0889-8545(04)00057-9/abstract)