

# Relato de Caso: Neuropatia Auditiva e Desafios na Linguagem Falada e Gestual em Jovem com Mutação OTOF

## Case Report: Auditory Neuropathy and Challenges in Spoken and Sign Language in a Young Person with OTOF Mutation

## Informe de caso: Neuropatía auditiva y desafíos en el lenguaje hablado y de señas en una persona joven con mutación OTOF

*Isamara Simas de Oliveira Pena*<sup>1</sup>

*Monica Simons Guerra*<sup>2</sup>

*Vivian Angerami Gonzalez La Falce*<sup>3</sup>

*Luisa Barzaghi Ficker*<sup>2</sup>

*Fernanda Correia Santos Bahia Alvarenga*<sup>2</sup>

*Ana Cláudia Ghiraldi Alves*<sup>2</sup>

*Vanessa Magosso Franchi*<sup>2</sup>

### Resumo

**Introdução:** A desordem do espectro da neuropatia auditiva (DENA) é um desafio devido à variabilidade de apresentações clínicas e respostas terapêuticas. **Objetivos:** Este estudo tem como objetivo relatar o caso de um jovem com DENA relacionada à mutação do gene OTOF, destacando os desafios enfrentados no desenvolvimento da linguagem falada e gestual. **Métodos:** É relatado um caso clínico de

<sup>1</sup> Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, DERDIC, São Paulo, Brasil; Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

<sup>2</sup> Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, DERDIC, São Paulo, Brasil.

<sup>3</sup> Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, DERDIC, São Paulo, Brasil; Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

### Contribuição dos autores:

ISOP, MSG, VAGLF: concepção do artigo.

LBF: revisão crítica.

FCSBA, ACGA: coleta de dados.

VMF: orientação.

**Endereço para correspondência:** [simasmed@gmail.com](mailto:simasmed@gmail.com)

Recebido: 13/10/2024

Aprovado: 17/11/2024



um paciente que apresentava DENA com limiares auditivos flutuantes, mas sempre com discriminação muito baixa. No caso em estudo, o jovem apresenta, além das dificuldades na linguagem oral, problemas para compreender e produzir linguagem gestual em LIBRAS, sugerindo que suas dificuldades não estejam relacionadas apenas à falta de audibilidade, indicando a presença de outros fatores no desenvolvimento linguístico. **Resultados:** No caso em estudo, o jovem apresenta, além das dificuldades na linguagem oral, problemas para compreender e produzir linguagem gestual em LIBRAS, apesar de ter frequentado escola bilingüe em LIBRAS e convivido com a comunidade surda desde a primeira infância. **Conclusão:** Indivíduos com perda auditiva desde o nascimento têm suas dificuldades de linguagem e aprendizagem frequentemente atribuídas à perda de audição. No entanto, avaliar o funcionamento desses indivíduos por meio de uma avaliação clínica ampla, como a foniátrica desde a infância, pode contribuir para a identificação de dificuldades mais globais, nem sempre decorrentes da perda auditiva. Isto permitirá a indicação de terapias precoces e direcionadas, minimizando o prejuízo em seu desenvolvimento linguístico e de aprendizagem. A avaliação e intervenção linguística em crianças com deficiência auditiva requerem competências multidisciplinares e, idealmente, devem ser realizadas o mais precocemente possível para potencializar os resultados terapêuticos.

**Palavras-chave:** Audição; Surdez pré-lingual; Comunicação; Desenvolvimento da linguagem.

### Abstract

**Introduction:** Auditory neuropathy spectrum disorder (ANSO) is a challenge due to the variability of clinical presentations and therapeutic responses. **Objectives:** This study aims to report the case of a young person with ANSD related to the OTOF gene mutation, highlighting the challenges faced in the development of spoken and sign language. **Methods:** A clinical case of a patient with ANSD and improvement in tonal thresholds, despite very low discrimination, is reported. In the case under study, the young person presents, in addition to difficulties in oral language, problems in understanding and producing sign language in LIBRAS. This suggests that his difficulties are not related only to the lack of audibility, indicating the presence of other factors in linguistic development. **Results:** In the case under study, the young man presents, in addition to difficulties in oral language, problems understanding and producing sign language in LIBRAS, despite having attended a bilingual school in LIBRAS and living with the deaf community since early childhood. **Conclusion:** Individuals with hearing loss since birth have their language and learning difficulties often attributed to hearing loss. However, evaluating the functioning of these individuals through a broad clinical evaluation, such as phoniatrics since childhood, can contribute to the identification of more global difficulties, not always resulting from hearing loss. This will allow the indication of early and targeted therapies, minimizing the damage to their linguistic and learning development. Linguistic assessment and intervention in children with hearing impairment requires multidisciplinary skills and, ideally, should be carried out as early as possible to enhance therapeutic results.

**Keywords:** Hearing; Deafness; Communication; Language development.

### Resumen

**Introducción:** El trastorno del espectro de la neuropatía auditiva (ANSO) es un desafío debido a la variabilidad de las presentaciones clínicas y las respuestas terapéuticas. **Objetivos:** Este estudio tiene como objetivo informar el caso de un joven con ANSD relacionado con la mutación del gen OTOF, destacando los desafíos enfrentados en el desarrollo del lenguaje hablado y de señas. **Métodos:** Se reporta un caso clínico de un paciente que presentó ANSD y mejoró los umbrales tonales, a pesar de muy baja discriminación. En el caso objeto de estudio, el joven presenta, además de dificultades en el lenguaje oral, problemas para comprender y producir lengua de signos en LIBRAS. Sugiriendo que sus dificultades no están relacionadas únicamente con la falta de audibilidad, indicando la presencia de otros factores en el desarrollo lingüístico. **Resultados:** En el caso estudiado, el joven presenta, además de dificultades en el lenguaje oral, problemas para comprender y producir la lengua de signos en LIBRAS, a pesar de haber asistido a una escuela bilingüe en LIBRAS y convivir con la comunidad de sordos



desde la más tierna infancia **Conclusión:** Las personas con pérdida auditiva desde el nacimiento tienen dificultades de lenguaje y aprendizaje atribuidas a menudo a la pérdida auditiva. Sin embargo, evaluar el funcionamiento de estos individuos a través de una evaluación clínica amplia, como la foniatría desde la infancia, puede contribuir a la identificación de dificultades más globales, no siempre resultantes de la pérdida auditiva. La evaluación e intervención lingüística en niños con discapacidad auditiva requieren habilidades multidisciplinarias e, idealmente, deben realizarse lo más temprano posible para mejorar los resultados terapéuticos.

**Palabras clave:** Audición; Sordera; Comunicación; Desarrollo del Lenguaje.

## Introdução

A desordem do espectro da neuropatia auditiva (DENA) é um diagnóstico que requer atenção e acompanhamento de bebês e crianças por frequentemente prejudicar sua comunicação e fala, podendo causar prejuízos no desenvolvimento<sup>1</sup>. Uma das etiologias genéticas mais conhecidas da DENA está relacionada à mutação do gene OTOF (Otoferlin), associada à perda auditiva não-sindrômica autossômica recessiva (DFNB9)<sup>2,3</sup>.

A perda auditiva moderada, severa ou profunda de etiologias diversas, pode estar associada a dificuldades de linguagem oral e aprendizagem escolar. No entanto, crianças com deficiência auditiva, filhas de pais surdos, expostas a língua de sinais precocemente, costumam demonstrar habilidades normais em língua de sinais<sup>4</sup>.

Algumas crianças com neuropatia auditiva, apresentam capacidades linguísticas, falada e ou gestual, desproporcionalmente abaixo de seus pares com deficiência auditiva, não sendo possível atribuir suas dificuldades na língua à sua perda de audição, sendo caracterizado, nestes casos, um transtorno de linguagem<sup>5,6</sup>.

Este estudo tem como objetivo relatar o caso de um jovem com DENA relacionada à mutação do gene OTOF, destacando os desafios enfrentados no desenvolvimento da linguagem falada e gestual, o artigo busca examinar as implicações da mutação no gene OTOF sobre a percepção auditiva e o desenvolvimento linguístico, bem como discutir as dificuldades encontradas na reabilitação auditiva e na aquisição da linguagem, apesar das intervenções realizadas.

## Relato de caso

D.R.G., 23 anos, sexo masculino, perda auditiva (PA) por Desordem do Espectro da Neuropatia Auditiva (DENA) devido à mutação do gene OTOF (o sequenciamento do exon mostrou uma deleção de 6 pares de bases entre os nucleotídeos 1552-1567 do cromossomo 16). O paciente procurou atendimento foniátrico, acompanhado de sua mãe, por apresentar grande dificuldade de comunicação, inclusive na Língua Brasileira de Sinais (LIBRAS), o que impactava negativamente sua vida acadêmica, profissional e sua autonomia.

A mãe relatou que o jovem nunca conseguiu adquirir proficiência em LIBRAS, diferentemente de sua irmã, que tem o mesmo diagnóstico etiológico auditivo. Apesar de terem recebido o mesmo ensino, ele não consegue se comunicar em LIBRAS, além de apresentar dificuldades para ler, escrever e manipular números mentalmente.

O paciente apresentou flutuação nos limiares auditivos tonais desde o nascimento, com tendência à melhora, porém sem progresso na discriminação auditiva. A adaptação ao aparelho auditivo (AASI) não teve sucesso desde a infância e o uso de implante coclear não foi considerado devido à flutuação dos limiares auditivos tonais na audiometria.

O paciente utiliza LIBRAS e leitura orofacial para comunicação. D.R.G. estudou desde a educação infantil até o 3º ano do ensino médio em uma escola bilíngue em LIBRAS. Atualmente, trabalha na prestação de serviços (açougue), mas enfrenta grande dificuldade em se manter empregado, permanecendo dependente de sua mãe.

Na avaliação foniátrica, realizada com ajuda de intérprete de LIBRAS, além das dificuldades de comunicação na linguagem oral foi observado dificuldade importante no léxico e estrutura sintática da língua de sinais, não esperada após anos de



imersão em LIBRAS tanto na escola, quanto em casa e em outros ambientes.

Sua escrita espontânea foi pobre, desorganizada e com erros ortográficos. Chamou atenção a importante alteração em memória de trabalho visuoespacial e organização espacial no plano gráfico que não puderam ser justificadas pela perda auditiva. Portanto, concluiu-se pelo diagnóstico de Transtorno de Linguagem (TL) associado à DENA e não justificado apenas pelo quadro auditivo.

Não foram observados, na história clínica, nem na avaliação foniátrica, aspectos cognitivos e funcionais que indicassem déficit intelectual, apesar do prejuízo acadêmico e profissional decorrente do atraso na linguagem falada gestual.

## Discussão

A desordem do espectro da neuropatia auditiva, geralmente é caracterizada pelo registro de emissões otoacústicas e presença de microfonismo coclear, combinado com a ausência ou alteração dos potenciais auditivos de curta latência<sup>2,3,7,8</sup>. Apresenta alta heterogeneidade genética, sendo considerada um dos distúrbios auditivos mais desafiadores para o diagnóstico e reabilitação. A causa genética mais comum de DENA é a mutação do gene OTOF (otoferrina humana)<sup>2,3,7</sup>.

Embora algumas mutações do OTOF estejam localizadas principalmente no cromossomo 2 (2p23.3), atualmente há diversas variantes identificadas desse gene, o que torna essa condição altamente heterogênea<sup>1,9,10</sup>. A proteína otoferrina, expressa principalmente nas células ciliadas internas (CCIs) da cóclea, é responsável pela transdução de sinais acústicos em impulsos nervosos nas sinapses entre as células ciliadas internas (IHCs) e os neurônios do nervo coclear<sup>11</sup>.

A otoferrina humana é uma proteína multivalente de ligação ao cálcio que media a fusão das vesículas para a liberação do neurotransmissor glutamato, que atua nas sinapses entre essas células e as células ganglionares. Mutações no gene OTOF resultam em deficiência na transmissão sináptica das CCIs, o que causa perda auditiva neurosensorial<sup>1</sup>. Esta perda auditiva pode variar de moderada a profunda, ser progressiva ou regressiva, e geralmente está presente desde o nascimento<sup>1,12,13</sup>. Estão em andamento estudos utilizando terapia gênica, um deles com um vírus adeno-associado (AAV) sorotipo 1 portador de um transgene OTOF

humano (AAV1-hOTOF) como tratamento para crianças com surdez autossômica recessiva<sup>9,7</sup>. Os resultados parecem promissores e devem mudar a história clínica desses pacientes.

Embora muitos pacientes com mutações do OTOF apresentem preservação dos limiares de detecção de tom puro, a comunicação e o processamento de linguagem poderão permanecer comprometidos, mesmo com a melhora das funções auditivas pós implante coclear<sup>1,9,10,12</sup>.

No caso em estudo, o jovem apresenta, além das dificuldades na linguagem oral, problemas para compreender e produzir linguagem gestual em LIBRAS, apesar de ter frequentado escola bilingue em LIBRAS e convivido com a comunidade surda desde a primeira infância. Isso sugere que suas dificuldades não estejam relacionadas apenas à falta de audibilidade, indicando a presença de outros fatores no desenvolvimento linguístico.

A linguagem envolve complexas interações entre diferentes regiões cerebrais. Os primeiros anos de vida são fundamentais para o seu desenvolvimento. A audição faz parte do sistema de linguagem, sendo o processamento do estímulo acústico essencial para a aquisição da oralidade<sup>14-16</sup>.

Uma criança com perda auditiva neurosensorial adquire a linguagem oral por meio do uso de dispositivos eletrônicos que promovem a audibilidade de sons da fala (Implante Coclear ou AASI), apoio visual (leitura orofacial e contexto da informação linguística) associado à terapia fonoaudiológica. Uma vez que o sinal acústico é apenas parcialmente compensado por AASI ou dispositivos implantáveis<sup>4</sup>, mesmo em perdas auditivas leves ou moderadas, pode ocorrer atraso na aquisição da linguagem falada ou escrita.

A maioria das crianças com deficiência auditiva demonstra habilidades normais de linguagem na modalidade visual, se expostas a uma língua de sinais no início da vida. No entanto, algumas crianças apresentam capacidades linguísticas, falada e/ou gestual, desproporcionalmente abaixo de seus pares com deficiência auditiva, não justificáveis apenas por sua perda de audição<sup>5,6</sup>.

O reconhecimento das línguas de sinais como línguas naturais propiciou avanços na compreensão dos mecanismos envolvidos no processamento da linguagem por surdos sinalizadores. Estudos sugerem que as regiões temporais superiores e posteriores são altamente sensíveis ao processamento de linguagem, independentemente da modalidade do





estímulo<sup>17</sup>. Assim, teoricamente, quando um surdo é exposto à LIBRAS em um momento adequado, as regiões cerebrais envolvidas na linguagem serão ativadas de maneira semelhante ao ouvinte<sup>4</sup>.

Durante a avaliação foniátrica do caso aqui relatado, muitas alterações observadas não puderam ser explicadas pela perda auditiva do paciente, como as dificuldades em compreender LIBRAS e as alterações nas habilidades de percepção visual, as quais ficaram muito abaixo do esperado para sua idade. A avaliação foniátrica foi realizada com intérprete de LIBRAS, e o paciente teve dificuldade em compreender as propostas, precisando que as informações fossem repetidas diversas vezes na língua de sinais para que ele as compreendesse. Apresentou uma escrita espontânea pobre, desorganizada e com erros ortográficos. Estas alterações poderiam estar relacionadas à dificuldade auditiva, no entanto, as dificuldades em compreender LIBRAS e as alterações na percepção visual não puderam ser explicadas apenas por esta deficiência. Acreditamos que a avaliação foniátrica deve ser considerada em crianças com perda auditiva relacionada à DENA, mesmo quando de causa genética e bem conhecida, devido ao amplo espectro de apresentações clínicas associadas<sup>18,19</sup>.

Indivíduos com perda auditiva desde o nascimento têm suas dificuldades de linguagem e aprendizagem frequentemente atribuídas a essa perda. No entanto, avaliar o funcionamento desses indivíduos por meio de uma avaliação clínica ampla, como a foniátrica, precocemente, pode contribuir para a identificação de dificuldades mais globais, nem sempre decorrentes da perda auditiva. Isto permitirá a indicação de terapias precoces e direcionadas, minimizando o prejuízo em seu desenvolvimento linguístico e de aprendizagem.

## Comentários finais

A compreensão dos mecanismos moleculares subjacentes à função da otoferlina alterada pela mutação do gene OTOF, as características do desenvolvimento de fala e o desenvolvimento de abordagens terapêuticas nestes casos são pesquisas frequentes e ativas na área da audição. No caso do paciente, a avaliação foniátrica foi fundamental para identificar alterações em habilidades compatíveis com um transtorno de linguagem, que não pôde ser explicado apenas pela perda auditiva.

Consideramos que a avaliação foniátrica realizada ainda na primeira infância ou durante a fase escolar, pode contribuir com informações adicionais sobre as habilidades prejudicadas, relevantes para o planejamento terapêutico, minimizando o impacto da DENA sobre a aquisição de linguagem e contribuindo para a independência, qualidade de vida e desenvolvimento global do paciente.

Este estudo por ser o relato de um caso, não pretende fazer generalizações sobre a DENA, mas contribuir para o conhecimento desta condição de manifestações tão diversas.

Portanto, a avaliação e intervenção linguística em crianças com deficiência auditiva requerem competência multidisciplinar e, idealmente, devem ser realizadas o mais precocemente possível para potencializar os resultados terapêuticos.

## Referências

1. Zhang QJ, Han B, Lan L, Zong L, Shi W, Wang HY, et al. High frequency of OTOF mutations in Chinese infants with congenital auditory neuropathy spectrum disorder. *Clin Genet*. 2016 Sep; 90(3): 238–46.
2. Varga R. Non-syndromic recessive auditory neuropathy is the result of mutations in the otoferlin (OTOF) gene. *J Med Genet*. 2003 Jan 1; 40(1): 45–50.
3. Qi J, Tan F, Zhang L, Lu L, Zhang S, Zhai Y, et al. AAV-Mediated Gene Therapy Restores Hearing in Patients with DFNB9 Deafness. *Advanced Science*. 2024 Mar 8; 11(11).
4. Valadão MN, Issac M de L, Rosset SRE, Araujo DB de, Santos AC dos. Visualizando a elaboração da linguagem em surdos bilíngues por meio da ressonância magnética funcional. *Revista Brasileira de Linguística Aplicada*. 2014 Dec; 14(4): 835–59.
5. DSM V TR Washington: American Psychiatric Publishing, 2022. APA-ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA.
6. Bishop DVM, Snowling MJ, Thompson PA, Greenhalgh T. Phase 2 of CATALISE: a multinational and multidisciplinary Delphi consensus study of problems with language development: Terminology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2017 Oct 30; 58(10): 1068–80.
7. Brigande J V. Otoferlin gene therapy restores hearing in deaf children. *Molecular Therapy*. 2024 Apr; 32(4): 859–60.
8. Ptak M. Otoakustische Emissionen, Hirnstammpotential, Tonschwellengehör und Sprachverständlichkeit bei auditorischer Neuropathie. *HNO*. 2000 Jan 21; 48(1): 28–32.
9. Dmitriev DA, Shilov B V., Polunin MM, Zadorozhny AD, Lagumin AA. Predicting the Impact of OTOF Gene Missense Variants on Auditory Neuropathy Spectrum Disorder. *Int J Mol Sci*. 2023 Dec 1; 24(24).
10. Tang F, Ma D, Wang Y, Qiu Y, Liu F, Wang Q, et al. Novel compound heterozygous mutations in the OTOF Gene identified by whole-exome sequencing in auditory neuropathy spectrum disorder. *BMC Med Genet*. 2017 Mar 23; 18(1): 35.





11. Ford CL, Riggs WJ, Quigley T, Keifer OP, Whitton JP, Valayannopoulos V. The natural history, clinical outcomes, and genotype–phenotype relationship of otoferlin-related hearing loss: a systematic, quantitative literature review. *Hum Genet.* 2023 Oct 7; 142(10): 1429–49.
12. Rance G. Auditory Neuropathy/Dys-synchrony and Its Perceptual Consequences. Vol. 9, *Trends In Amplification.* 2005.
13. Guidelines Development Conference at NHS 2008, Como, Italy Guidelines for Identification and Management of Infants and Young Children with Auditory Neuropathy Spectrum Disorder [Internet]. Available from: [www.naida.phonak.com](http://www.naida.phonak.com)
14. Byrne JH, Kandep ER. Presynaptic Facilitation Revisited: State and Time Dependence. Vol. 16, *The Journal of Neuroscience.* 1996.
15. Friederici AD. Evolution of the neural language network. *Psychon Bull Rev.* 2017 Feb 1; 24(1): 41–7.
16. Friederici AD. Towards a neural basis of auditory sentence processing. *Trends Cogn Sci.* 2002 Feb; 6(2): 78–84.
17. Friederici AD, Chomsky N, Berwick RC, Moro A, Bolhuis JJ. Language, mind and brain. *Nat Hum Behav.* 2017 Sep 18; 1(10): 713–22.
18. Favero ML TJA. O que a foniatria pode mudar no seu consultório. Vol. Ciclo10. Porto Alegre: *Artmed Panamericana;* 2016. 61–89.
19. Favero ML. Avaliação Foniátrica. In: *Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Tratado de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. . 3rd ed.* 2017. 206–207.



Esta obra está licenciada com uma Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional, que permite o uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que a obra original seja devidamente citada.

