



Journal Homepage: - www.journalijar.com

INTERNATIONAL JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH (IJAR)

Article DOI: 10.21474/IJAR01/15420

DOI URL: <http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/15420>



RESEARCH ARTICLE

LE SYNDROME DE BRUGADA ET LA SCHIZOPHRENIE A PROPOS D'UN CAS

N. Kissa, S. Stati, A. Boukdir, S. Belbachir and A. Ouanass

Hôpital Psychiatrique Universitaire Arrazi de Salé, Faculté de Médecine et De Pharmacie, Université Mohamed V, Rabat, Maroc.

Manuscript Info

Manuscript History

Received: 21 July 2022

Final Accepted: 24 August 2022

Published: September 2022

Abstract

Les maladies cardiovasculaires (MCV) contribuent de manière significative à la morbidité et à la mortalité des patients atteints de schizophrénie, le syndrome de Brugada est une cause importante mais méconnue de mort subite du cœur. Il est plus fréquemment observé dans la schizophrénie que dans la population générale [1] Le syndrome de Brugada est une maladie arythmique héréditaire caractérisée par la présence d'un sus-décalage ST courbe (au moins 2 mm), avec une onde T négative sur les dérivations ECG précordiales droites de l'ECG (schéma de Brugada de type 1). La prévalence mondiale estimée est de 0,10 % et l'importance de ce syndrome réside dans son association avec la mort cardiaque subite chez les jeunes [2] Ce syndrome présente une transmission autosomique dominante de mutations dans le gène du canal sodique cardiaque, qui joue un rôle important dans la pathogénie de ce syndrome. Les mutations dans le gène SCN5A représentent la plupart des cas [2] Elle est liée à au moins l'un des critères suivants : syncope ou arrêt cardiaque, fibrillation ventriculaire ou tachycardie ventriculaire polymorphe, des antécédents familiaux de type 1 de Brugada, de mort subite avant 45 ans, ou mort nocturne [1]. Jusqu'à 4 % des patients souffrant de schizophrénie sont atteints du type 1 de Brugada-ECG, comparé à une prévalence estimée à 0,05% dans la population générale. Cela suggère une plus grande prévalence du syndrome de Brugada dans la schizophrénie. Cela pourrait expliquer en partie le risque accru de MCV dans la schizophrénie [1].

Copy Right, IJAR, 2022.. All rights reserved.

Introduction:-

Les maladies cardiovasculaires (MCV) contribuent de manière significative à la morbidité et à la mortalité des patients atteints de schizophrénie, le syndrome de Brugada est une cause importante mais méconnue de mort subite du cœur. Il est plus fréquemment observé dans la schizophrénie que dans la population générale [1]

Le syndrome de Brugada est une maladie arythmique héréditaire caractérisée par la présence d'un sus-décalage ST courbe (au moins 2 mm), avec une onde T négative sur les dérivations ECG précordiales droites de l'ECG (schéma de Brugada de type 1).

La prévalence mondiale estimée est de 0,10 % et l'importance de ce syndrome réside dans son association avec la mort cardiaque subite chez les jeunes [2]

Corresponding Author:- N. Kissa

Address:- Hôpital Psychiatrique Universitaire Arrazi de Salé, Faculté de Médecine et De Pharmacie, Université Mohamed V, Rabat, Maroc.

Ce syndrome présente une transmission autosomique dominante de mutations dans le gène du canal sodique cardiaque, qui joue un rôle important dans la pathogénie de ce syndrome. Les mutations dans le gène SCN5A représentent la plupart des cas [2]

Elle est liée à au moins l'un des critères suivants : syncope ou arrêt cardiaque, fibrillation ventriculaire ou tachycardie ventriculaire polymorphe, des antécédents familiaux de type 1 de Brugada, de mort subite avant 45 ans, ou mort nocturne [1].

Jusqu'à 4 % des patients souffrant de schizophrénie sont atteints du type 1 de Brugada-ECG, comparé à une prévalence estimée à 0,05% dans la population générale. Cela suggère une plus grande prévalence du syndrome de Brugada dans la schizophrénie. Cela pourrait expliquer en partie le risque accru de MCV dans la schizophrénie [1]

Objectif:-

Répondre aux questions physiopathologiques, étiologiques et thérapeutiques spécifiques de l'association syndrome de Brugada et schizophrénie. Nous proposons d'aborder cette question à travers un cas clinique.

Cas clinique

Il s'agit d'un patient âgé de 27 ans, suivi pour une schizophrénie depuis 2013 comorbide à un trouble lié à l'usage de substance (tabac 1 paquet/jour, cannabis et alcool occasionnel) ayant comme antécédents 4 hospitalisations à l'HAS, un syndrome malin aux neuroleptiques classiques et un oncle paternel serait psychotique, et pas d'antécédents d'atteinte cardiaque personnelle ou dans la famille

Un bilan pré-thérapeutique au cours de sa première hospitalisation en 2014 a révélé d'une façon fortuite sans aucun signe clinique, un trouble du rythme cardiaque type syndrome de Brugada, mis sous amisulpride 800 mg avec bonne évolution clinique.

Le patient se rend à ses consultations de post cure, toujours stabilisé sur le plan clinique cardiaque et psychiatrique, sous amisulpride 800 mg.

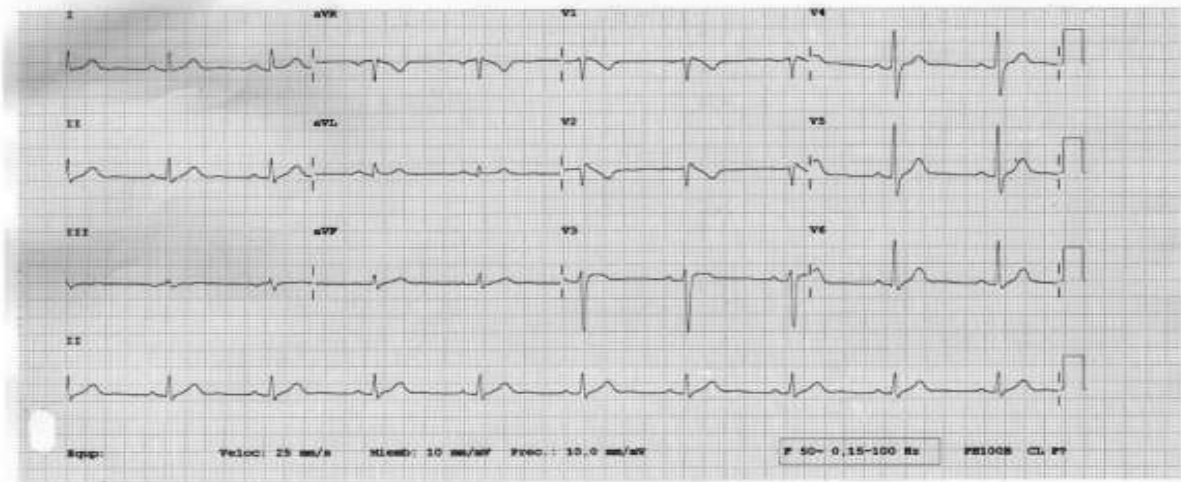


Figure 1:- L'ECG standard à 12 dérivations a montré une élévation du segment ST dans les dérivations V1 et V2, ce qui a été considéré comme compatible avec le syndrome de Brugada.

Discussion:-

Epidémiologie [3 ;4 ;5 ;6 ;7 ;8 ;9]

On estime que le syndrome de Brugada est responsable d'au moins 4% de toutes les morts subites et d'au moins 20% des morts subites sur coeur sain.

Age :

L'âge moyen du diagnostic ou de la mort subite est de 40 +/- 22 ans avec des extrêmes allant de 2 jours à plus de 80 ans, dans notre cas le patient fut âgé de 27 ans [4 ;5]

Sexe :

Les hommes sont plus affectés que les femmes avec un sexe ratio de l'ordre de 8-9 / 1, notre patient est du sexe masculin.

Cette différence est très probablement liée à l'existence de facteurs hormonaux tels que la testostérone qui modulerait la repolarisation ventriculaire précoce [6]. Il a été également montré que les canaux potassiques générateurs du courant Ito, en cause dans cette affection, sont plus présents chez les hommes que chez les femmes.

Géographie

La prévalence de la maladie est de l'ordre de 1 à 5/10000 habitants avec d'importantes disparités géographiques [7]. En Europe et aux Etats Unis, la prévalence est comprise entre 1/3300 et 1/10000 alors qu'elle est de 1/700 à 1/800 dans les pays orientaux.

Le syndrome de Brugada apparaît plus fréquent en Asie du Sud-Est, en particulier dans le nord de la Thaïlande où il constitue la deuxième cause de décès des hommes jeunes après les accidents de la circulation. Il est par ailleurs admis que le syndrome de Brugada et le syndrome de mort subite inexplicquée ou SUDS, endémique dans cette région du monde, correspondent à la même entité.

Environnement :

Les accidents rythmiques surviennent le plus souvent au repos, notamment la nuit. Ils peuvent être favorisés par certaines classes médicamenteuses telles les antiarythmiques de classe Ic, les substances alpha-mimétiques, certains bêtabloquants et les antidépresseurs tricycliques, mais aussi par la fièvre [8 ;9] dans notre cas le patient n'aurait pas été mis sous ces médicaments et n'aurait jamais présenté la fièvre ni autres signes cliniques.

Physiopathologie :

Dans cette affection, les anomalies génétiques aboutissent à une incapacité du canal sodique à s'exprimer, mais aussi à une réduction du courant sodique ou à une inactivation rapide du canal [10].

La réduction du courant sodique entraîne à l'ECG une élévation du segment ST mais une réduction plus importante va provoquer un allongement du potentiel d'action épicaudique, de telle sorte que la repolarisation endocardique précède la repolarisation épicaudique. Il y a donc une inversion du gradient transmural responsable d'une négativation de l'onde T à l'ECG. Ceci constitue l'aspect en dôme, caractéristique de l'ECG de type 1 du syndrome de Brugada. Lors d'une réduction du courant sodique moins importante, la repolarisation épicaudique précède les repolarisations endocardiques et myocardiques. L'onde T à l'ECG est positive et on retrouve un aspect en selle, caractéristique des ECG de type 2 et 3 du syndrome de Brugada.



Figure 2:- ECG type 1, type 2 et type 3 du syndrome de Brugada[11].

Diagnostic :**Éléments cliniques : [12 ;13]**

Les signes cliniques surviennent volontiers chez un homme d'une quarantaine d'années, préférentiellement la nuit ou au repos. Les symptômes présents dans le syndrome de Brugada sont essentiellement de nature cardiaque, en rapport avec le caractère arythmogène de l'affection. On peut ainsi retenir la lipothymie, la syncope, la respiration agonique nocturne et la mort subite [12]. Certains symptômes peuvent être trompeurs tels qu'une agitation, une perte d'urine ou de mémoire. Chez l'enfant on peut retrouver des épisodes de pleurs et de cyanose[13].

Ces symptômes, aussi tragiques soient-ils, n'ont, du fait de leur faible spécificité, qu'une place secondaire dans le diagnostic positif de la pathologie mais une importance capitale dans la décision thérapeutique.

Aspects électrocardiographiques :

Ils constituent la véritable clé du diagnostic. On distingue 3 types d'ECG évocateurs du syndrome de Brugada :

1. **Le type 1** comprend une élévation du point J avec sus-décalage du segment ST de plus de 2 mm, concave vers le haut, dans au moins une dérivation précordiale droite, de V1 à V3, suivi d'une onde T négative. L'intervalle QT est normal voire court. Il existe fréquemment un bloc de branche droit de degré variable ou un aspect de bloc de branche droit. On peut également retrouver des troubles mineurs de la conduction tels un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, un héli-bloc antérieur ou postérieur gauche.
2. **Le type 2** se caractérise par un sus-décalage du segment ST de plus de 2 mm avec une dépression centrale de plus d'1 mm, définissant l'aspect en selle, suivi d'une onde T positive ou biphasique.
3. **Le type 3** présente un sus-décalage du segment ST en selle de moins d'1 mm, suivi d'une onde T positive.

Test génétique diagnostique :[14]

Le test génétique de SCN5A n'a pas d'intérêt dans une perspective de dépistage systématique dans la population générale. Il peut avoir un intérêt pour le diagnostic positif d'une personne suspecte du syndrome de Brugada qui ne réunirait pas tous les critères requis, en particulier chez un patient asymptomatique avec facteur intercurrent ou bien chez un patient symptomatique mais qui n'a pas un tracé ECG typique, en situation basale et/ou après épreuve pharmacologique.

Critères diagnostiques :

La confirmation du diagnostic de syndrome de Brugada requiert :

Un ECG de type 1, soit spontané, soit après administration d'un bloqueur sodique, et au moins un des éléments suivants :

1. fibrillation ventriculaire documentée
2. tachycardie ventriculaire polymorphe documentée
3. histoire familiale de mort subite avant 45 ans
4. ECG de type 1 chez un membre de la famille
5. induction d'une tachycardie ventriculaire à l'épreuve électrophysiologique
6. syncope ou respiration agonique nocturne et /ou mutation du gène SCN5A 26

Pour les ECG de type 2 et 3, la démarche diagnostique consiste à obtenir un ECG de type 1 par l'utilisation de bloqueurs sodiques, qui, s'il est associé à au moins un des éléments cités ci-dessus, confirmera le syndrome [14].

Le diagnostic du syndrome du Brugada chez notre patient aurait été fortuit au cours d'un bilan standard à l'admission, l'ECG était en faveur du Syndrome, sans aucun signe clinique évocateur.

Le syndrome du Brugada et la schizophrénie :

Le syndrome de Brugada et la schizophrénie ont-ils des éléments pathogéniques communs ?

Jusqu'à 4 % des patients souffrant de schizophrénie sont atteints du type 1 Brugada-ECG, comparé à une prévalence estimée à 0,05% dans la population générale [15]. Cela suggère une prévalence plus élevée de BrS dans la schizophrénie.

Comme le syndrome du Brugada (BrS) est une canalopathie avec de multiples variantes génétiques connues[16], il est possible que la schizophrénie présente certaines similitudes pathogéniques. Près de 300 mutations dans SCN5A

ont été documentées dans le cas du BrS [17]. La sous-unité du canal sodique dépendant du voltage codé par SCN5A est cruciale pour la dépolarisation rapide des cardiomyocytes [18].

Cependant, parmi les dix mutations connues du syndrome de BrS, les plus communes de la schizophrénie sont les mutations des canaux calciques, qui ont été signalées dans des études d'association pangénomique et des méta-analyses [19-20]. Les mutations du gène CACNA1C, qui code pour la sous-unité α -1C des canaux calciques voltage-dépendants de type L, ont fait l'objet de nombreuses études et ont été fortement impliquées dans la schizophrénie [21,22,23] et sont présentes chez 1-3% des patients atteints de BrS [16,21].

Considérations relatives à la pharmacothérapie :

Il est bien documenté que certains antipsychotiques peuvent prédisposer aux arythmies et à la mort cardiaque subite (MCS). L'utilisation de médicaments antipsychotiques a été associée à un risque 1,5 fois plus élevé d'arythmie ventriculaire et/ou de MCS dans une étude croisée nationale [24]. En ce qui concerne spécifiquement le syndrome de BrS, une étude de Sicouri et Antzelevitch [25] a identifié les psychotropes les plus courants qui peuvent induire des profils ECG de type 1 de Brugada. En développant ce point, Postema et ses collègues [26] ont compilé une liste complète de médicaments stratifiés en fonction de leur probabilité d'induction ou de démasquage du tracé de l'ECG de Brugada affichée sur un site Web convivialbrugadadrugs.org. Il s'agit d'une étape importante dans l'accessibilité et la centralisation de l'information dans le but d'aider les psychiatres, les cardiologues, et les médecins de premier recours à gérer les nouveaux schémas d'ECG de Brugada.

L'Amitriptyline, clomipramine, désipramine, lithium, loxapine, la nortriptyline, l'oxcarbazépine et la trifluopérazine ont tous été placés sur la liste des "Médicaments à éviter - Forte recommandation", tandis que la thioridazine, la fluoxétine, la paroxétine, la lamotrigine et la carbamazépine figurent sur la liste des "Médicaments à éviter - Recommandation faible". Voir la figure 3 pour la liste des psychotropes.

	Avoid – strong recommendation	Avoid – weak recommendation
Antidepressants		
SSRIs	–	Paroxetine Fluoxetine Fluvoxamine
SNRIs	–	–
TCA	Amitriptyline Clomipramine Desipramine Nortriptyline	Imipramine Doxepin Doxulepine Maprotiline
NDRIs	–	Bupropion
Antipsychotics		
First generation	Loxapine Trifluoperazine	Perphenazine Clotiapine Cyamemazine Thioridazine
Second generation	–	–
Mood stabilizers	Lithium	Lamotrigine Carbamazepine

Figure 3:- Psychotropes induisant un ECG de Brugada à éviter et à utiliser avec précaution chez les patients atteints de schizophrénie. Voir le site brugadadrugs.org pour une liste complète des autres classes.

Les antidépresseurs tricycliques (TCA), tels que l'imipramine, et les sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), comme la fluoxétine, altèrent la conduction cardiaque en bloquant les courants I_{Na} , I_{Ca} et I_{Kr} [27]. L'inhibition de I_{Na} et de I_{Ca} a été liée au syndrome de BrS. Des études de cas ont révélé que le lithium peut provoquer des Brugada [28-29], probablement en raison de l'inhibition de I_{Na} également [30]. La sous-classe des

phénothiazines des antipsychotiques typiques exerce des effets proarythmiques similaires à ceux des quinidine [31]. Ces antipsychotiques comprennent la trifluopérazine, thioridazine, et la perphénazine - qui sont tous listés comme des médicaments à utiliser avec précaution en raison du potentiel de démasquage de la BrS.

La clozapine et la rispéridone peuvent constituer des exceptions, bien que des données plus étayées soient nécessaires. Ni l'un ni l'autre ne figurent dans le registre brugadadrugs.org, qui contient une collection de rapports de cas sur les précipitants psychotropes de l'ECG de Brugada.

Un rapport de cas rédigé par Sawyer et ses collègues [32] a identifié des tracés d'ECG de Brugada chez un patient peu de temps après le début du traitement à la clozapine, l'effet disparaissant après l'arrêt du traitement. Chong et Eversheim [33] décrivent le cas d'une personne de 49 ans atteinte de schizophrénie présentant des tracés ECG de Brugada induits par la clozapine. Ukaigwe et ses collègues [34] décrivent également le cas d'une personne de 49 ans qui a développé un tracé d'ECG de type Brugada type 1 après l'initiation de la clozapine, qui s'est résolu dans les 24 heures après l'arrêt du traitement, Laboudi et ses collègues [35] rapportent que la rispéridone (4 mg/j) a induit un tracé d'ECG de type 1 de Brugada chez une personne de 25 ans souffrant de schizophrénie, sans antécédents cardiaques ni familiaux de mort cardiaque subite. L'arrêt du traitement par la rispéridone a résolu l'ECG anormal [35]

Ces rapports de cas soulèvent deux incertitudes. Premièrement, on peut se demander si les antipsychotiques de deuxième génération induisent ou démasquent le syndrome de Brugada lui-même. Deuxièmement, le mécanisme par lequel la clozapine et la rispéridone peuvent provoquer un tel effet est inconnu.

Prise en charge des patients atteints de schizophrénie et du syndrome de Brugada :

Syndrome de Brugada asymptomatique

Jusqu'à 67 % des patients atteints du syndrome de Brugada sont asymptomatiques [36]. Ces patients présentent généralement le tracé de l'ECG de Brugada avec peu ou pas de caractéristiques cliniques. Actuellement, il n'est pas recommandé à cette cohorte de patients de recevoir un défibrillateur cardiovertible implantable (DCI). Bien que leur risque d'incident arythmique ne soit pas négligeable [37], il est important de procéder à une stratification du risque afin de déterminer si les avantages potentiels de l'implantation d'un DAI l'emportent sur les comorbidités importantes et les effets à long terme de l'appareil.

En général, les patients diagnostiqués avec un BrS sont assez jeunes et le risque à long terme de complications liées au dispositif est important [38]. Aucun essai randomisé n'a été mené jusqu'à présent pour recevoir un traitement pharmacologique ou l'implantation d'un DAI. La stratification du risque peut être assez compliquée chez les BrS asymptomatiques en raison de l'absence de consensus.

Symptomatique

Fièvre

La fièvre peut démasquer un tracé d'ECG de Brugada chez des populations de patients génétiquement sensibles [39] qui peut se normaliser après la disparition de la fièvre avec des antipyrétiques [40]. La BrS induite par la fièvre pourrait devenir de plus en plus importante dans la pandémie de COVID-19, car on a signalé que le SARS-CoV2 peut démasquer le tracé de l'ECG de Brugada [41,42]. Cela peut suggérer que les patients psychiatriques courent un risque particulier en cas d'infection par le SRAS-CoV2 en raison de la prévalence accrue du syndrome de BrS et du tracé de l'ECG de Brugada chez les patients atteints de schizophrénie.

Induite par les médicaments

Toute personne diagnostiquée comme souffrant de BrS doit être informée de la nécessité d'éviter les psychotropes suivants : amitriptyline, clomipramine, désipramine, lithium, loxapine, nortriptyline, oxcarbazépine, trifluopérazine, et autres (voir Figure 3). Les patients psychiatriques qui présentent des symptômes cardiaques d'arythmie, tels que la syncope, peuvent justifier la nécessité d'intervention d'un cardiologue [43],

L'ajustement des doses de psychotropes, le changement de classe de médicaments, l'évitement de l'utilisation de fortes doses d'antipsychotiques et la polypharmacie, ainsi que la minimisation des autres facteurs de risque tels que les interactions médicamenteuses [44], les anomalies électrolytiques (par exemple, l'hypokaliémie) [45] et la consommation de cocaïne, atténuent le risque de mort cardiaque subite.

Options de traitement :

Le DAI reste le traitement de première intention pour la BrS [46]. L'utilisation des DAI a permis de réduire le taux de mortalité chez les patients symptomatiques atteints de BrS. Cependant, chez les patients asymptomatiques, les avantages d'un DAI sont dépassés par les risques à long terme qui y sont associés, notamment les procédures multiples et l'utilisation inappropriée de l'appareil [47]. Les patients qui présentent des tracés ECG spontanés de type I, ainsi que deux autres facteurs de risque acceptés, tels que la syncope ou une MCS familiale, doivent immédiatement envisager un DAI [48].

Brojmohun et ses collègues ont développé un algorithme pour les psychiatres qui gèrent les patients porteurs de DAI [49]. Tout d'abord, une évaluation des facteurs de risque de base, y compris les déséquilibres électrolytiques et un examen des psychotropes pro-arythmiques et des médicaments associés au syndrome de BrS doivent être effectués. Deuxièmement, un ECG de référence, des mesures manuelles des intervalles QTc, et une optimisation de la dose de psychotropes doivent être réalisées. Comme le BrS se présente le plus souvent avec une élévation du segment ST, nous recommandons de vérifier cette anomalie à l'ECG et de répéter les ECG après l'initiation et la titration des psychotropes. Une analyse minutieuse des risques et des avantages de l'utilisation continue d'un médicament psychotrope pro-arythmique et le risque accru de décharge d'un DAI.

Il peut s'agir d'approches intégrées, avec une collaboration entre la cardiologie et la psychiatrie afin d'évaluer soigneusement les risques et les avantages de l'intervention thérapeutique. Des approches collaboratives pour l'éducation des patients concernant les DAI, et la mise en place d'un soutien multidisciplinaire supplémentaire de la part des professionnels de la santé. Les DAI nécessitent également des contrôles réguliers et la prise de médicaments cardiaques pour réduire le nombre de chocs inappropriés, ce qui fait de l'observance un autre problème potentiel [50].

Conclusions:-

Nous avons trouvé une prévalence fortement élevée de Brugada-ECG chez les patients atteints de schizophrénie. Des études supplémentaires sont nécessaires pour élucider si cette prévalence accrue reflète une association de la BrS et de la schizophrénie, et les causes sous-jacentes.

Si elles sont confirmées, nos conclusions justifient l'enregistrement de l'ECG dans le cadre du dépistage cardiovasculaire périodique chez les patients atteints de schizophrénie, et la prescription prudente de bloqueurs des canaux sodiques, afin de minimiser le risque de MCS [51]

Références:-

- [1]. Anuj Rastogia, Dylan Viani-Walsha, Shareef Akbaria, Nicholas Gallb, Fiona Gaughranc, John Lallyc, d, e Pathogenesis and management of Brugada syndrome in schizophrenia: A scoping review *General Hospital Psychiatry* 67 (2020) 83–91
- [2]. A.L. AGUILAR-SHEA1 and C. GALLARDO-MAYO2A case of Brugada syndrome *The Author* 2012. Published by Oxford University Press on behalf of the Association of Physicians. All rights reserved. For Permissions, please email: journals.permissions@oup.co
- [3]. Dr belhachmi Hassan SYNDROME DE BRUGADA : ASPECTS CLINIQUES, ÉLECTRIQUES ET THERAPEUTIQUES (Enquête sur cinq familles) ROYAUME DU MAROC UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE FES
- [4]. PRIORI S. G., NAPOLITANO C., GIORDANO U., et al. Brugada syndrome and sudden cardiac death in children. *Lancet*, 2000 Mar 4, 355, 9206, p. 808-809
- [5]. BRUGADA J., BRUGADA R., ANTZELEVITCH C., et al. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation*, 2002 Jan 1, 105, 1, p. 73-78
- [6]. EZAKI K., NAKAGAWA M., TANIGUCHI Y., et al. Gender Differences in the ST Segment. *Circ. J.*, 2010 Sep 8, 74, 11, p. 2448-2454
- [7]. ANTZELEVITCH C., BRUGADA P., BRUGADA J., et al. Brugada syndrome: from cell to bedside. *Curr. Probl. Cardiol.*, 2005 Jan, 30, 1, p. 9-54
- [8]. AMIN A. S., KLEMENS C. A., VERKERK A. O., et al. Fever-triggered ventricular arrhythmias in Brugada syndrome and type 2 long-QT syndrome. *Neth. Heart J.*, 2010 Mar, 18, 3, p. 165-169

- [9]. OZBEN B., CAYMAZ O., ERDOGAN O. Fever-induced precordial ST-segment elevation in a young man. *Turk Kardiyol. Dern. Ars.*, 2010 Jan, 38, 1, p. 35-37
- [10]. GABORIT N., WICHTER T., VARRO A., et al. Transcriptional profiling of ion channel genes in Brugada syndrome and other right ventricular arrhythmogenic diseases. *Eur. Heart J.*, 2009 Feb, 30, 4, p. 487-496
- [11]. Arjen L. Sutterland, Marieke T. Blom, Katinka Ladee, Jorieke J.M. Lubbers, Dan Cohen, Lieuwe de Haan, Hanno L. Tan. Increased prevalence of ECG suspicious for Brugada Syndrome in recent onset schizophrenia spectrum disorders. 2019 Published by Elsevier B.V.
- [12]. GROLLEAU R., LECLERCQ F., PASQUIE J. L., et al. [Brugada's syndrome]. *Arch Mal. Coeur Vaiss.*, 2000 Apr, 93, 3, Spec No, p. 57-63
- [13]. SUZUKI H., TORIGOE K., NUMATA O., et al. Infant case with a malignant form of Brugada syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2000 Nov, 11, 11, p. 1277-1280
- [14]. ANTZELEVITCH C., BRUGADA P., BORGGREFE M., et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*, 2005 Feb 8, 111, 5, p. 659-670
- [15]. Marieke T. Blom, Dan Cohen, Adrie Seldenrijk, Brenda W.J.H. Penninx, Giel Nijpels, Coen Brugada Syndrome ECG Is Highly Prevalent in Schizophrenia. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7:384-391; originally published online March 3, 2014;
- [16]. Berne P, Brugada J. Brugada syndrome. *Circ J* 2012;76:1563–71. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-12-0717>
- [17]. Kapplinger JD, Tester DJ, Alders M, Benito B, Berthet M, Brugada J, et al. An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm* 2010;7:33–46. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.09.069>.
- [18]. Wilde AAM, Amin AS. Clinical spectrum of SCN5A mutations: long QT syndrome, Brugada syndrome, and cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:569–79. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.03.006>.
- [19]. Dedic N, Pohlmann ML, Richter JS, Mehta D, Czamara D, Metzger MW, et al. Cross-disorder risk gene CACNA1C differentially modulates susceptibility to psychiatric disorders during development and adulthood. *Mol Psychiatry* 2018;23:533–43. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.133>.
- [20]. Hertzberg L, Katsel P, Roussos P, Haroutunian V, Domany E. Integration of gene expression and GWAS results supports involvement of calcium signaling in Schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;164:92–
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.02.001>.
- [21]. Zhu D, Yin J, Liang C, Luo X, Lv D, Dai Z, et al. CACNA1C (rs1006737) maybe a susceptibility gene for schizophrenia: an updated meta-analysis. *Brain Behav* 2019;9. <https://doi.org/10.1002/brb3.1292>.
- [22]. Ferreira MAR, O'Donovan MC, Meng YA, Jones IR, Ruderfer DM, Jones L, et al. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nat Genet* 2008;40:1056–8. <https://doi.org/10.1038/ng.209>.
- [23]. Nyegaard M, Demontis D, Foldager L, Hedemand A, Flint TJ, Sorensen KM, et al. CACNA1C (rs1006737) is associated with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2010;15:119–21. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.69>.
- [24]. Wu CS, Tsai YT, Tsai HJ. Antipsychotic drugs and the risk of ventricular arrhythmia and/or sudden cardiac death: a nation-wide case-crossover study. *J Am Heart Assoc* 2015;4. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001568>.
- [25]. Sicouri S, Antzelevitch C. Sudden cardiac death secondary to antidepressant and antipsychotic drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7:181–94. <https://doi.org/10.1517/14740338.7.2.181>.
- [26]. Postema PG, Wolpert C, Amin AS, Probst V, Borggrefe M, Roden DM, et al. Drugs and Brugada syndrome patients: review of the literature, recommendations, and an up-to-date website (www.brugadadrugs.org). *Heart Rhythm* 2009;6:1335–41. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.07.002>.
- [27]. Sicouri S, Antzelevitch C. Mechanisms underlying the actions of antidepressant and antipsychotic drugs that cause sudden cardiac arrest. *Arrhythmia Electrophysiol Rev* 2018;7:199–209. <https://doi.org/10.15420/aer.2018.29.2>.
- [28]. Darbar D, Yang T, Churchwell K, Wilde AAM, Roden DM. Unmasking of Brugada syndrome by lithium. *Circulation* 2005;112:1527–31. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.548487>.
- [29]. Wright D, Salehian O. Brugada-type electrocardiographic changes induced by long-term lithium use. *Circulation* 2010;122:e418–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.951244>.
- [30]. Darbar D, Yang T, Churchwell K, Wilde AAM, Roden DM. Unmasking of Brugada syndrome by lithium. *Circulation* 2005;112:1527–31. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.548487>.
- [31]. Rouleau F, Asfar P, Boulet S, Dube L, Dupuis JM, Alquier P, et al. Transient ST-segment elevation in right precordial leads induced by psychotropic drugs: relationship to the Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:61–5. <https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2001.00061.x>.

- [32].Sawyer M, Goodison G, Smith L, Peereboom V, Dauber K, Siskind D. Brugada pattern associated with clozapine initiation in a man with schizophrenia. *Intern Med J* 2017;47:831–3. <https://doi.org/10.1111/imj.13477>
- [33].Chong JH, Eversheim F. Clozapine-induced reversible Brugada Syndrome. *GSTF J Adv Med Med Res* 2015;1(3):18–20. https://doi.org/10.5176/2345-7201_1.3.30.
- [34]. Ukaigwe A, Oluwasanjo A, Donato A. Clozapine and Brugada - Unlikely but true. *J Gen Intern Med* 2013;28:302
- [35].Laboudi F, Slimani G, Gourani M, Ouanass A. Neuroleptic-induced Brugada syndrome: A case report. *Integ J Med Sci* 2018;5:6–8. <https://doi.org/10.15342/ijms.v5i1.189>.
- [36].Sieira J, Brugada P. The definition of the Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2017;38:3029–34. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx490>.
- [37].Sieira J, Ciconte G, Conte G, Chierchia GB, DE Asmundis C, Baltogiannis G, et al. Asymptomatic Brugada syndrome: clinical characterization and long-term prognosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:1144–50. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.114.003044>.
- [38].Conte G, Sieira J, Ciconte G, De Asmundis C, Chierchia G-B, Baltogiannis G, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome: a 20-year single-center experience. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(9):879–88. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.12.031>
- [39].Ahmad S, Ahmed I. Brugada syndrome in the context of a fever: a case study and review of current knowledge. *Br J Cardiol* 2017;24. <https://doi.org/10.5837/bjc.2017.023>.
- [40]. Adler A, Topaz G, Heller K, Zeltser D, Ohayon T, Rozovski U, et al. Fever-induced Brugada pattern: how common is it and what does it mean? *Heart Rhythm* 2013;10:1375–82. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.07.030>.
- [41].Chang D, Saleh M, Garcia-Bengo Y, Choi E, Epstein L, Willner J. COVID-19 infection unmasking Brugada syndrome. *Hear Case Rep* 2020:10–3. <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2020.03.012>.
- [42].Vidovich MI. Transient Brugada-like ECG pattern in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JACC Case Rep* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.04.007>.
- [43].Chen JJ, Sangha RS. Treatment of anxiety and depression in a patient with Brugada syndrome. *Case Rep Psychiatry* 2014;2014:1–4. <https://doi.org/10.1155/2014/478397>.
- [44].Strain JJ, Karim A, Caliendo G, Alexis JD, Lowe 3rd RS, Fuster V. Cardiac drug psychotropic drug update. *Gen Hosp Psychiatry* 2002;24:283–9. [https://doi.org/10.1016/s0163-8343\(02\)00184-6](https://doi.org/10.1016/s0163-8343(02)00184-6).
- [45].Lam MH, Chau SW, Wing Y. High prevalence of hypokalemia in acute psychiatric inpatients. *Gen Hosp Psychiatry* 2009;31:262–5. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2009.02.007>.
- [46].Dereci A, Yap S-C, Schinkel AFL. Meta-analysis of clinical outcome after implantable cardioverter-defibrillator implantation in patients with Brugada syndrome. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5:141–8. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.09.005>.
- [47].Kaepler M, Kapoor R, Oujiri J. Brugada syndrome in a young patient: to recommend an ICD or not to recommend an ICD? *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2332. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(19\)32938-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(19)32938-9).
- [48].Letsas KP, Georgopoulos S, Vlachos K, Karamichalakis N, Liatakis I, Korantzopoulos P, et al. Brugada syndrome: risk stratification and management. *J Atr Fibril* 2016;9:84–90. <https://doi.org/10.4022/jafib.1413>.
- [49].Brojmohun A, Lou JY, Zardkoohi O, Funk MC. Protected from torsades de pointes? What psychiatrists need to know about pacemakers and defibrillators. *Psychosomatics* 2013;54:407–17. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2013.02.011>
- [50].Pertzov B, Novack V, Zahger D, Katz A, Amit G. Insufficient compliance with current implantable cardioverter defibrillator (ICD) therapy guidelines in post myocardial infarction patients is associated with increased mortality. *Int J Cardiol* 2013;166:421–4. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.10.132>.
- [51].Schneeweiss S, Avorn J. Antipsychotic agents and sudden cardiac death—how should we manage the risk? *N Engl J Med*. 2009;360:294–296.