

***Visual snow syndrome* (síndrome de la nieve visual): lo que los oftalmólogos debemos saber**

Luciana Lorena lacono

Colaboradora externa del Servicio de Neurooftalmología del Hospital Oftalmológico Dr. Pedro Lagleyze, Buenos Aires, Argentina.

Recibido: 9 de octubre de 2020.

Aceptado: 23 de enero de 2021.

Autor corresponsal

Dra. Luciana Lorena lacono

Consultorios Oftalmológicos Berazategui

Calle 150 nro. 1320

(1884) Berazategui (prov. Buenos Aires), Argentina.

+54 911 4216 5101

info@coberazategui.com.ar

Oftalmol Clin Exp (ISSN 1851-2658)

2021; 14(1): 1-8.

Agradecimiento

Al Dr. Gordon T. Plant, del Moorfields Eye Hospital y The National Hospital for Neurology and Neurosurgery, de Londres, por introducirme en el tema.

Resumen

La nieve visual (*Visual snow*) es una condición neurológica de la visión actualmente poco reconocida y por lo tanto, subdiagnosticada o erróneamente catalogada. Desde su primer reporte en 1995, el conocimiento de esta entidad fue creciendo considerablemente y varios autores definieron y redefinieron criterios diagnósticos. Sin embargo, aún hoy este fenómeno visual, su fuerte asociación con otros signos y síntomas —*visual snow syndrome* (VSS) o síndrome de la nieve visual— y las comorbilidades informadas no son del todo conocidas por la comunidad oftalmológica.

Los pacientes con *visual snow* manifiestan alteraciones visuales positivas y permanentes descritas por la mayoría de ellos como puntos minúsculos y centellantes que ocupan la totalidad del campo visual, generalmente continuos y que pueden persistir por años. Su alta tasa de asociación con síntomas neurológicos como migraña, tinitus, palinopsia, fenómenos entópticos, fotofobia y nictalopía, dificultan aún más su reconocimiento y abren un abanico de posibilidades diagnósticas, entre las cuales el aura visual migrañosa y las patologías psicógeno-psiquiátricas son su mayor desafío.

Palabras clave: *visual snow*, *visual snow syndrome*, fenómenos visuales persistentes, aura visual, migraña, fenómenos entópticos.

Visual snow syndrome: what ophthalmologists should know

Abstract

Visual snow is a neurological visual condition that is currently poorly recognized, and therefore, un-

derdiagnosed or misclassified. Ever since its first report in 1995, knowledge of this entity has been growing considerably and several authors have defined and redefined diagnostic criteria. However, even today, this visual phenomenon, its strong association with other signs and symptoms —visual snow syndrome (VSS)— and reported comorbidities are not fully known by the ophthalmologic community. Patients with visual snow have positive and permanent visual disturbances described by most of them as tiny flickering dots in the entire visual field that are generally continuous and may persist for years. Its high rate of association with neurologic symptoms such as migraine, tinnitus, palinopsia, entoptic phenomena, photophobia and nyctalopia makes its identification even more difficult, thereby opening a wide range of diagnostic possibilities, among which migraine visual aura and psychogenic psychiatric disorders, are the main challenge.

Keywords: visual snow, visual snow syndrome, persistent visual phenomena, visual aura, migraine, entoptic phenomena.

Síndrome da neve visual: o que os oftalmologistas precisam saber

Resumo

A neve visual (*visual snow*) é uma condição visual neurológica não reconhecida atualmente e, portanto, subdiagnosticada ou mal classificada. Desde seu primeiro relato, em 1995, o conhecimento dessa entidade cresceu consideravelmente e diversos autores definiram e redefiniram critérios diagnósticos. No entanto, ainda hoje esse fenômeno visual, sua forte associação com outros sinais e sintomas —síndrome da neve visual (VSS)— e as comorbidades relatadas não são totalmente conhecidos pela comunidade oftalmológica.

Pacientes com neve visual apresentam alterações visuais positivas e permanentes, descritas pela maioria deles como pequenas manchas e lampejos que ocupam todo o campo visual, geralmente contínuas e que podem persistir por anos. Seu alto índice de associação com sintomas neurológicos como enxaqueca, zumbido, palinopsia, fenômenos entópticos, fotofobia e nictalopia, tornam seu reco-

nhecimento ainda mais difícil e abrem um leque de possibilidades diagnósticas, entre as quais a aura visual de enxaqueca e patologias psicogênicas psiquiátricas são seu maior desafio.

Palavras chave: neve visual, síndrome da neve visual, fenômenos visuais persistentes, aura visual, enxaqueca, fenômenos entópticos.

Introducción

Visual snow (VS) es una alteración visual permanente descrita como puntos minúsculos y centellantes que ocupan la totalidad del campo visual¹. Este fenómeno visual positivo ha sido comparado con la “pixelación” o la “estática” vista en un televisor analógico mal sintonizado. Los síntomas son continuos y pueden persistir por años.

Tradicionalmente y debido a su alta incidencia en pacientes con migraña, se lo identificaba como parte de los trastornos visuales del aura migrañosa¹.

Actualmente esta alteración visual es considerada como una entidad única que puede evidenciarse aislada o como el síntoma cardinal que define al *visual snow syndrome* (VSS), que puede incluir además palinopsia, fotofobia, fenómenos entópticos, nictalopía y tinitus²⁻³.

Esta alteración visual generalmente se cataloga erróneamente como psicogénica —en perjuicio de los pacientes—, muchos de los cuales presentan una calidad de vida considerablemente alterada.

Mediante revisión de la literatura, el propósito de este trabajo es informar a la comunidad oftalmológica acerca de este fenómeno visual positivo y prolongado, poco reconocido por neurólogos, oftalmólogos e incluso neurooftalmólogos.

Se realizó una búsqueda electrónica en PubMed (actualizada a 1 de diciembre de 2020) utilizando como principales palabras clave: *visual snow*, *visual snow syndrome*, *persistent visual phenomena* y *migraine visual aura*. De forma secundaria, se utilizaron otros términos asociados como: *palinopsia*, *tinnitus*, *entoptic phenomena* y *migraine*. A continuación se presentarán los hallazgos principales, estructurados acorde con diferentes

temáticas asociadas para luego realizar una discusión y extraer las conclusiones del tema.

Hallazgos principales

Se describen en seis bloques:

1. Primeros informes y redefiniciones actuales

En 1995, Liu y colaboradores fueron los primeros en identificar en 10 pacientes con migraña, un fenómeno visual positivo y prolongado con características similares en cuanto a su simplicidad, calidad y compromiso de la totalidad del campo visual¹.

Todos los pacientes describieron pequeñas partículas difusas, como la estática de la TV, nieve, líneas de hormigas y puntos, o lluvia, con una duración de meses o incluso años. Algunos de los pacientes definieron este cuadro como molesto o emocionalmente incapacitante, aun sin interferir con la función visual. Los pacientes se dividieron en tres grupos con relación al fenómeno visual y la migraña. *Grupo 1*: definitivamente asociado con migraña; pacientes con aura visual y cefalea seguido de fenómeno visual persistente (3 pacientes). *Grupo 2*: probablemente secundario a migraña; pacientes con historia de migraña con aura, sin clara relación temporal entre el comienzo del fenómeno visual positivo y la migraña (2 pacientes). *Grupo 3*: fenómenos visuales positivos persistentes posiblemente como equivalente migrañoso; paciente con historia sugestiva de migraña pero sin asociación entre el fenómeno visual y el desarrollo de la cefalea.

Siete de los 10 pacientes presentaron además la típica aura visual migrañosa previo al desarrollo de este fenómeno visual constante.

Liu lo caratuló como una alteración visual positiva y más duradera que el aura visual migrañosa clásica, no encajando en la clasificación de “infarto migrañoso”, término propuesto por la Sociedad Internacional de Migraña para aquellos fenómenos visuales con una duración mayor a sesenta minutos pero menor de 7 días.

El examen oftalmológico, que incluyó campimetría, neuroimágenes y EEG, no evidenció alteraciones ni focos epileptógenos.

Los autores especularon con la teoría de descargas corticales espontáneas por probable disfunción del sistema inhibitorio y modular de las neuronas del cuerpo geniculado lateral o corteza visual, resultando en alucinaciones visuales, como posible causa de esta afección.

En 2013, Simpson y colaboradores presentaron un caso de una niña de 12 años con antecedentes de migraña desde los siete, que al despertar un día manifestó una alteración visual similar a las descritas anteriormente como VS con una duración de aproximadamente dos años⁴.

Schankin y colaboradores estudiaron en 2014 y en 2015 pacientes con síntomas compatibles con VS para caracterizar el fenotipo²⁻³. Casi todos los enfermos tuvieron un síntoma visual adicional (palinopsia, fenómenos entópticos, fotofobia y nictalopia). Encontraron una fuerte asociación con migraña, aunque no avalaron la hipótesis de que las crisis migrañosas o los episodios de aura migrañosa causen VS. No hallaron como causales la ansiedad, la depresión o el consumo de drogas ilícitas, y la mayoría de los pacientes presentaron examen oftalmológico, campimetría y fondo de ojos normales.

Definieron el término *visual snow* y lo catalogaron como una entidad real y única, clínicamente distinguible del aura migrañosa persistente. Establecieron esta alteración visual como síntoma determinante de un cuadro al que denominaron *visual snow syndrome* y propusieron criterios diagnósticos (cuadro 1).

En 2018, la International Headache Society incorporó al VS en la tercera edición de la “clasificación internacional de cefaleas” (ICHD-3)⁵ y dentro del apartado apéndice: complicaciones de la migraña (A. 1.4.6), estableciendo los mismos criterios diagnósticos propuestos por Schankin y colaboradores².

El 5 de mayo de 2018 se llevó a cabo *The visual snow conference* en la Universidad de California, San Francisco, encabezada por el Dr. Peter Goadsby, neurólogo especialista en cefalea⁶. Los disertantes coincidieron en que dicha alteración se asocia entre un 30% y un 60% con migraña, y que el 27% de los pacientes reporta además aura visual migrañosa. Evidenciaron la hiperexcitabilidad cortical con disritmia tálamo-cortical, como

Cuadro 1. Criterios para la definición de *visual snow syndrome*⁸.

A) <i>Visual snow</i> : pequeños puntos, dinámicos y continuos vistos en la totalidad del campo visual con duración mayor a 3 meses. Los puntos son generalmente negros/grises en un fondo blanco y grises/blancos en un fondo negro; sin embargo, también pueden ser transparentes, blancos brillantes o coloridos.
B) Presencia de al menos dos síntomas visuales adiciones de las siguientes cuatro categorías: <ol style="list-style-type: none"> 1. Palinopsia: al menos una de las siguientes: pos-imágenes o imágenes en movimiento. 2. Fenómenos entópticos: al menos uno de los siguientes: flotadores en ambos ojos, fenómenos entópticos de campo azul y fopsias espontáneas (todos en forma excesiva). 3. Fotofobia. 4. Nictalopía.
C) Que los síntomas no sean consistentes con el aura visual migrañosa típica, como la define la Sociedad Internacional de Cefalea en la Clasificación internacional de Cefalea.
D) Que los síntomas no puedan ser explicados por otro desorden. Examen oftalmológico normal (mejor agudeza visual corregida, fondo de ojos dilatado, campo visual y electroretinograma) no generado por la ingesta previa de drogas psicotrópicas.

los potenciales mecanismos para el desarrollo y persistencia de los síntomas, y apoyaron la asociación con por lo menos dos de los cuatro criterios establecidos por Schankin²⁻³ e incorporados poco antes por la Sociedad Internacional de Cefalea (ICHD-3)⁵.

En enero de 2020, Puledda, Schankin y Goadsky evaluaron pacientes con VS con el fin de describir un fenotipo en común⁷. Además, compararon esta sintomatología visual con la reportada por pacientes con “trastorno perceptivo persistente por alucinógenos” (HPPD, por sus siglas en inglés). El estudio se realizó mediante una autoevaluación a partir de una encuesta web con un total de mil cien casos.

Como se mencionó en el congreso de 2018, donde se revisó la evidencia científica existente, no se han encontrado diferencias significativas en cuanto a los síntomas descritos por los pacientes, la duración, las posibles causales y las comorbilidades asociadas⁶.

2. “Visual snow” y “visual snow syndrome”: características clínicas

VS se reporta en la literatura como una alteración visual permanente descrita por los pacientes como puntos minúsculos y centellantes que ocupan la totalidad del campo visual. Esta sensación visual se comparó con la estática o pixelación que se puede observar en un televisor analógico mal sintonizado¹⁻², con una duración de meses e incluso años.

Puede afectar tanto a niños como a adultos y existen reportes que avalan el rango de edad desde los siete hasta los 55 años, con un promedio de 29. No existe diferencia significativa en cuanto a predilección por sexo. Generalmente comienza en la edad temprana y alrededor del 40% de los pacientes recuerda haber tenido la alteración desde que tienen uso de razón⁷.

El examen oftalmológico exhaustivo y los estudios electrofisiológicos no han demostrado una anomalía en la retina ni en la vía visual anterior de estos pacientes⁸.

Schankin y Goadsky comunicaron la fuerte asociación de VS con las siguientes manifestaciones clínicas y establecieron los criterios diagnósticos (cuadro 1) para definir el cuadro completo (VSS)²⁻³:

a. *Fenómenos entópticos*: flotadores (81%), fenómeno entóptico de campo azul (79%) y fopsias espontáneas (41-63%). La presencia de estos fenómenos junto con VS sugieren una falla en los mecanismos inhibitorios corticales y subcorticales del sistema de filtrado que normalmente previenen que los eventos visuales se hagan conscientes.

b. *Palinopsia* (69%): consiste en la persistencia de una imagen visual observada que tiene una estructura definida y que deriva de un área de posprocesamiento de los hemisferios cerebrales distales a la corteza visual primaria. La característica en común es tanto la persistencia de la imagen en el tiempo o la imposición de una imagen recién vista a una escena visual recién adquirida. Gersztenkon y Lee definieron la complejidad del síntoma y propusieron que refleja la persistencia anormal de la memoria visual⁹.

c. *Fotofobia* (15%): puede definirse como el dolor generado por el estímulo lumínico que

normalmente no es doloroso¹⁰. Comúnmente ocurre en la migraña, en la cefalea tensional, en la cefalea en racimo, en hemicránea continua y en otras cefaleas trigeminales autonómicas. Setenta y cuatro por ciento de los pacientes con VSS experimentan fotofobia, con o sin migraña. Su fisiopatología no está clara¹¹.

d. *Nictalopía* (68%): existe alguna evidencia que podría sugerir que la nictalopía se deba a una alteración en la interacción entre conos y bastones, reflejando posiblemente la falta de regulación a nivel visual central¹².

3. Fisiopatología

En la actualidad, el aspecto de sus bases fisiopatológicas no han sido completamente dilucidadas, habiéndose postulado que podría deberse a una alteración del procesamiento más que a una patología estructural. Múltiples factores están potencialmente involucrados en el desarrollo de VS incluyendo la hiperexcitabilidad de la corteza visual y/o una alteración en el proceso de proyección de la información hacia la corteza resultando en una alteración sensorial⁸. McKendrick y colaboradores identificaron un desbalance entre la inhibición y la excitabilidad de la corteza visual en pacientes con VS, con un consistente aumento espontáneo de la excitabilidad en la corteza visual primaria¹³. En la migraña los síntomas parecieran generarse activamente dentro de la corteza cerebral¹⁴, mientras que en el VS se podría deber a una alteración de la información aferente a nivel cortical o subcortical⁸.

4. Comorbilidades

Se ha reportado a la migraña y al tinitus como dos condiciones fuertemente asociadas al VS¹⁵⁻¹⁶. Esto sugiere un posible mecanismo fisiopatológico en común para las tres alteraciones. Esta hipótesis está sustentada por un estudio que investiga el metabolismo cerebral en 17 pacientes con VS, con el uso de 18F FDG-PET (tomografía por emisión de positrones) y que evidencia un hipermetabolismo del giro lingual derecho en pacientes con VS. Esta área también está comprometida en la fotofobia asociada a migraña¹⁷.

Puledda y colaboradores confirman la presencia de estas comorbilidades en una amplia muestra de

pacientes con VS y demuestran que ambas condiciones están asociadas a una peor presentación en cuanto a más síntomas visuales adicionales. Esto confirma la importancia clínica y fisiopatológica de la interacción entre migraña, tinitus y VS⁷.

Migraña: hasta hace muy poco, los fenómenos visuales positivos no generados en la retina se consideraban migrañosos, estén asociados o no a cefalea¹. La diferenciación suele ser muy dificultosa debido al hecho de que comparten algunas características, pero sobre todo debido a que los síntomas del VS se confunden frecuentemente con el aura visual migrañosa persistente. Aproximadamente el 60% de los pacientes con VS experimentan migraña concomitantemente con o sin aura visual. Puledda reportó menor asociación de migraña en pacientes con VS comparado con pacientes con VSS⁷. Las alteraciones visuales migrañosas son clásicamente homónimas y no suelen comprometer la totalidad del campo visual, a diferencia de las generadas en el VS, que son monoculares o difieren entre un ojo y otro (fenómenos entópticos). En la migraña los síntomas parecieran generarse activamente en la corteza cerebral¹⁴, mientras que en el VS algunos autores postulan que el fenómeno estaría relacionado con un mal funcionamiento del procesamiento/filtrado/supresión de la información aferente a nivel cortical o subcortical.

Tinitus: Es un desorden común en la población general, con una prevalencia del 5% al 25%¹⁸. Los pacientes con VS lo describen como continuo y agudo. Puledda y colaboradores reportaron tinitus en tres cuartos de los pacientes con VS, sugiriendo más que una coincidencia entre ambas condiciones⁷. Los autores coinciden en que VS y el tinitus podrían representar dos diferentes manifestaciones del mismo desorden, que es la percepción de un estímulo sensorial que no está presente o es sub-umbral. La disfunción neurobiológica probablemente podría apuntar a un mecanismo neuronal central. Por lo tanto, el tinitus no sólo es más frecuente en pacientes con VS sino que también predice la severidad del cuadro.

5. Diagnósticos diferenciales

Los principales diagnósticos diferenciales incluyen el aura visual migrañosa prolongada;

las enfermedades psiquiátricas y el trastorno perceptivo persistente por alucinógenos (HPPD, por sus siglas en inglés)^{2, 7-8}.

El aura visual migrañosa es la causa más común de disminución transitoria de la visión binocular. Típicamente comienza con un pequeño escotoma paracentral (negro o blanco) en porciones homónimas del campo visual que va aumentando de tamaño hacia la periferia y está rodeado de un borde zigzagueante, luminoso y brillante. Suele durar unos minutos y desaparecer gradualmente. Es posible que el aura visual migrañosa se prolongue, denominándola “aura persistente sin infarto”, definida como aquella que continúa permanente por una semana como mínimo. Es con esta última el mayor desafío diagnóstico entre VS y aura visual migrañosa¹⁹.

Las enfermedades psiquiátricas y el HPPD son otros de los diagnósticos diferenciales de relevancia debido a la sintomatología en común que incluye palinopsia, fotofobia, flotadores y nictalopía⁷.

6. Tratamientos

Existen reportes de tratamientos médicos que apuntan a modificar la neurotransmisión neuroquímica central. Hay evidencia de que el uso de lamotrigina, inhibidor de los canales de calcio, es efectivo en algunos pacientes. La acetazolamida también se utilizó en un pequeño número de pacientes con resultados aparentemente alentadores²⁰⁻²¹.

Está reportada la mejoría visual con el uso de filtros de color en el espectro azul-amarillo modificando así la disfunción visual subjetiva²².

Discusión

La bibliografía analizada coincide en que *visual snow* es una alteración visual constante descrita por la mayoría de los pacientes como puntos minúsculos y destellantes que ocupan la totalidad del campo visual. Puede afectar tanto a niños como a adultos y no existe predilección por sexo. Si bien en un primer momento fue catalogada por Liu y colaboradores como un trastorno visual positivo y persistente en pacientes con migraña¹,

Schankin y colaboradores la redefinieron como un desorden único y la diferenciaron del aura migrañosa²⁻³. No sólo establecieron el término VS, sino que propusieron criterios diagnósticos para el VSS debido a la alta asociación con otros síntomas. Pulleda y colaboradores reportaron la migraña y al tinitus como sus comorbilidades a partir de una gran muestra de pacientes con VS⁷.

En la búsqueda de material bibliográfico con las palabras clave “alteraciones visuales persistentes” se obtuvieron resultados de otras patologías que deberán ser descartadas por parte del oftalmólogo; como enfermedad vascular, retinopatía pigmentaria, síndrome de puntos blancos evanescentes y retinopatía paraneoplásica, entre otras.

El trastorno perceptivo persistente por alucinógenos (HPPD, por sus siglas en inglés) por la ingesta de drogas alucinógenas es otro de los diagnósticos diferenciales. Esta patología está codificada en el DSM-V24 y se caracteriza por una nueva percepción de los síntomas generados durante la intoxicación, una vez que cesa la ingesta²³.

Por lo tanto, es de crucial importancia descartar otros trastornos que presenten símil sintomatología y poder estudiar al paciente en forma multidisciplinaria.

El abordaje del oftalmólogo deberá comenzar primeramente con un exhaustivo interrogatorio de los síntomas visuales del paciente (monocular, binocular, diferencias entre uno ojo y el otro), tiempo de evolución, signos y síntomas oculares y generales acompañantes, existencia de otras patologías como migraña, ingesta de medicamentos o drogas ilícitas y eventuales tratamientos psiquiátricos. Se deberá realizar un examen oftalmológico completo, fondo de ojos y campo visual computarizado. La tomografía de coherencia óptica (OCT) macular y papilar, las neuroimágenes y los estudios neurofisiológicos oculares deberán considerarse en los casos que se generan dificultades diagnósticas.

El examen oftalmológico de los pacientes con VS no se ve afectado por esta patología; la sensibilidad del campo visual computarizado está conservada y la electrofisiología ocular no demuestra anomalías en la retina o en la vía visual anterior. Las neuroimágenes son negativas a excep-

ción de las técnicas funcionales donde se observó un claro hipermetabolismo a nivel del giro lingual derecho en pacientes con VS¹⁵⁻¹⁶.

En cuanto su tratamiento, no se han reportado mejorías consistentes de los síntomas visuales con las drogas utilizadas. Los grupos de medicamentos incluyen psicofármacos clásicos, analgésicos y antiepilépticos². Existen reportes del uso de lamotrigina y acetazolamida en pequeño número de enfermos con resultados prometedores⁸.

Según la bibliografía analizada no se evidencia una progresión de la sintomatología más allá de los tres meses y una gran parte de los pacientes manifiestan estar acostumbrados a los síntomas visuales que los acompañan desde siempre; otros, en cambio, manifiestan gran disconfort y una alteración en su calidad de vida⁸.

Conclusión

Luego del análisis de la bibliografía, se pone énfasis en que el médico oftalmólogo debe conocer el VS y tenerlo presente entre las posibles causas de alteraciones visuales positivas y prolongadas. Si bien no existe evidencia de que la patología lleve a la ceguera, los pacientes con síntomas severos podrían llegar a beneficiarse con los tratamientos médicos reportados. Además, llegar al diagnóstico en los casos leves a moderados ayudaría a discernir la incertidumbre de los pacientes acerca de la posibilidad de una evolución poco favorable de una enfermedad desconocida.

Referencias

1. Liu GT, Schatz NJ, Galetta SL *et al*. Persistent positive visual phenomena in migraine. *Neurology* 1995; 45: 664-668.
2. Schankin CJ, Maniyar FH, Digre KB, Goadsby PJ. "Visual snow": a disorder distinct from persistent migraine aura. *Brain* 2014; 137: 1419-1428.
3. Schankin CJ, Goadsby PJ. Visual snow: persistent positive visual phenomenon distinct from migraine aura. *Curr Pain Headache Rep* 2015; 19: 23.
4. Simpson JC, Goadsby PJ, Prabhakar P. Positive persistent visual symptoms (visual snow) presenting as a migraine variant in a 12-year-old girl. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 361-363.
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1-211.
6. Pelak VS. The Visual Snow Conference: May 5, 2018, University of California San Francisco. *J Neuroophthalmol* 2018; 38: e17-e18.
7. Puledda F, Schankin C, Goadsby PJ. Visual snow syndrome: a clinical and phenotypical description of 1,100 cases. *Neurology* 2020; 94: e564-e574.
8. White OB, Clough M, McKendrick AM, Fielding J. Visual snow: visual misperception. *J Neuroophthalmol* 2018; 38: 514-521.
9. Gersztenkorn D, Lee AG. Palinopsia revamped: a systematic review of the literature. *Surv Ophthalmol* 2015; 60: 1-35.
10. Digre KB, Brennan KC. Shedding light on photophobia. *J Neuroophthalmol* 2012; 32: 68-81.
11. Benarroch EE. The melanopsin system: phototransduction, projections, functions, and clinical implications. *Neurology* 2011; 76: 1422-1427.
12. Falcao-Reis FM, Hogg CR, Frumkes TE, Arden GB. Nyctalopia with normal rod function: a suppression of cones by rods. *Eye (Lond)* 1991; 5: 138-144.
13. McKendrick AM, Chan YM, Tien M *et al*. Behavioral measures of cortical hyperexcitability assessed in people who experience visual snow. *Neurology* 2017; 88: 1243-1249.
14. Hadjikhani N, Sánchez del Río M, Wu O *et al*. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 4687-4692.
15. Schankin CJ, Maniyar FH, Sprenger T *et al*. The relation between migraine, typical migraine aura and "visual snow". *Headache* 2014; 54: 957-966.
16. Fraser CL, White OB. There's something in the air. *Surv Ophthalmol* 2019; 64: 729-733.
17. Denuelle M, Bouilloche N, Payoux P *et al*. A PET study of photophobia during spontaneous migraine attacks. *Neurology* 2011; 76: 213-218.

18. Shargorodsky J, Curhan GC, Farwell WR. Prevalence and characteristics of tinnitus among US adults. *Am J Med* 2010; 123: 711-718.
19. Smith SV. Neuro-ophthalmic symptoms of primary headache disorders: why the patient with headache may present to neuro-ophthalmology. *J Neuroophthalmol* 2019; 39: 200-207.
20. Haan J, Sluis P, Sluis LH, Ferrari MD. Acetazolamide treatment for migraine aura status. *Neurology* 2000; 55: 1588-1589.
21. De Simone R, Marano E, Di Stasio E *et al.* Acetazolamide efficacy and tolerability in migraine with aura: a pilot study. *Headache* 2005; 45: 385-386.
22. Lauschke JL, Plant GT, Fraser CL. Visual snow: a thalamocortical dysrhythmia of the visual pathway? *J Clin Neurosci* 2016; 28: 123-127.
23. Halpern JH, Pope HG Jr. Hallucinogen persisting perception disorder: what do we know after 50 years? *Drug Alcohol Depend* 2003; 69: 109-119.