

# Denk bij vulvaire jeuk ook aan extramammaire Paget

Annemiek Vincken, Toine Lagro-Janssen

**Als een patiënte met vulvaire jeuk bij de huisarts komt, denkt deze meestal niet aan extramammaire ziekte van Paget (EMPD), een relatief zeldzaam voorstadium van kanker. Doordat ook de patiënt zelf meestal lang wacht met de gang naar de huisarts, duurt het gemiddeld 2 jaar voordat de diagnose wordt gesteld. Dat is jammer, want de afwijkingen aan de vulva zijn vanaf het begin duidelijk te zien. Tijdige diagnostiek en goede begeleiding zijn belangrijk; vulvaire aandoeningen hebben grote gevolgen voor de kwaliteit van leven.**

## CASUS: EEN OUDERE VROUW MET VAGINALE JEUK

Mevrouw Aarts is 70 jaar en weduwe. Ze komt op het spreekuur in verband met recidiverende jeukklachten van onderen zonder fluor vaginalis. Met vaginaal miconazol en wat indifferente crème gaat dat meestal over. Mictie en defecatie gaan zonder problemen. Er is al jaren geen seksueel contact meer. Zij heeft ook een jeukend plekje aan de rechterkant van de schaamlip gevoeld. Dat is wel vaker zo, alleen zit het plekje er nu langer en is het gevoelig bij zitten.

Een huisarts ziet gemiddeld 1-3 patiënten per maand met vulvaire symptomen. De meest voorkomende recidiverende vulvaire klachten zijn jeuk (55%), pijn (26%), branderigheid (14%) en dyspareunie (5%).<sup>1</sup> Vulvaire jeuk is een hinderlijke klacht, maar de meeste vrouwen generen zich om er hulp voor te vragen. Vaak proberen ze eerst zelf de jeuk te behandelen om een bezoek aan de huisarts te vermijden. Daarom bestaat de jeuk meestal al enige tijd als de vrouw op het spreekuur komt. Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd is de oorzaak meestal een candida-infectie, bij postmenopauzale vrouwen is candidavulvitis zeldzaam, tenzij ze diabetes of een verminderde afweer hebben, en staan eczeem, psoriasis, lichen sclerosus of lichen planus hoger in de differentiaaldiagnose.

## ANAMNESE EN LICHAAMELIJK ONDERZOEK

In de anamnese van vulvaire jeuk zijn 2 aspecten van belang. Ten eerste: wat kan de oorzaak zijn? Is de vrouw bekend met huidziekten zoals eczeem of psoriasis, of met andere ziekten zoals auto-immuunziekten (lichen sclerosus)? Zijn er ook elders op het lichaam afwijkingen aan huid of nagels (eczeem, psoriasis)? Soms speelt medicatie een rol: bètablokkers, ACE-remmers en lithium kunnen (genitale) psoriasis uitlokken. Ten tweede: wat zijn de gevolgen? Vulvaire jeuk kan een

grote invloed hebben op de psychische, seksuele en relationele kwaliteit van leven. Jeuk leidt tot krabben, waardoor een vicieuze krab-jeukcyclus kan ontstaan met als gevolg slaapproblemen of seksuele problemen zoals dyspareunie. Bij een nattende huid voelt de vrouw zich vaak vies, wat tot uiting kan komen in frequent wassen en gebruik van inlegkruisjes. Het is belangrijk om dit in de anamnese goed uit te vragen. Als de vulvaire jeuk al langer bestaat, worden bij het lichamenlijk onderzoek de vulva en het gehele anogenitale gebied geïnspecteerd. Bij een vermoeden van een maligniteit worden ook de liezen gepalpeerd. Om andere aandoeningen uit te sluiten kunnen ook de vaginawanden en de portio met een speculum à vue worden gebracht [tabel].

## CASUS (VERVOLG)

Mevrouw Aarts lijdt niet aan een chronische ziekte, gebruikt geen medicatie en heeft nooit last gehad van eczeem. Wel is er mogelijk ooit, zoals bij haar zus, sprake geweest van psoriasis. Mevrouw wast zich van onderen alleen met water en gebruikt koude kompressen tegen de jeuk. Bij lichamenlijk onderzoek ziet u een bleke vulva met een matig scherp begrensde erythemateuze schilferende plaque met een wit beslag op het rechter labium majus [zoals in de **figuur**].

Op basis van de klinische bevindingen staan de volgende aandoeningen in de differentiaaldiagnose van vaginale jeuk [tabel]: candidiasis, eczeem, genitale psoriasis, lichen sclerosus, lichen planus, lichen simplex chronicus, squameuze intraepitheliale laesies (SIL), gedifferentieerde vulvaire intra-epitheliale neoplasie (dVIN) of vulvacarcinoom.

## CASUS (VERVOLG)

Gezien haar leeftijd zijn candidiasis en SIL bij mevrouw Aarts onwaarschijnlijk, en zonder voorgeschiedenis geldt dat ook voor eczeem. Omdat de diagnose onduidelijk is en u twijfelt over een maligniteit, verwijst u mevrouw Aarts naar de gynaecoloog. Deze neemt een stansbiopsie. In de epidermis en in het epitheel van de huidadnexen zijn pagetcellen te zien: solitaire of in groepjes liggende cellen met hyperchromatische polymorfe kernen en een bleek cytoplasma.

## ZIEKTE VAN PAGET

De ziekte van Paget (morbus Paget) is een zeldzame aandoening. Het is een intraepitheliale neoplasie, uitgaand van een

## Tabel

### Differentiaaldiagnose bij vulvaire jeuk

#### Ziektebeeld

Genitale psoriasis: chronische niet-infectieuze erythematosquameuze dermatose

#### Symptomen

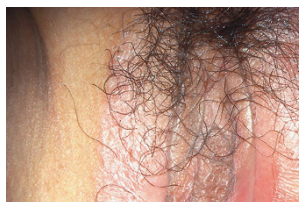
Irritatie en pijn bij maceratie en ragaden

#### Lokalisatie

Symmetrisch op labia majora  
Elders [liezen, mons pubis, bilnaad, perianaal, knieën, ellebogen, hoofdhuid, nagels, arthritis psoriatica]

#### Klinisch beeld

Fel vuurrood erytheem met scherpe begrenzing, gemacereerd aspect, vaak zonder schilfering



#### Ziektebeeld

Vulvaire squameuze intraepitheliale laesies [SIL]: premaligne afwijkingen mogelijk geassocieerd met humaan papillomavirus

#### Symptomen

Jaren bestaande pruritus vulvae, soms symptoomloos met alleen een zichtbare afwijking

#### Lokalisatie

Vulva, zowel unifocaal als multifocaal

#### Klinisch beeld

Meerdere laesies rood, wit, grijs en bruin, maculeus of papuleus met een glad, granulaire of condylomateuze oppervlak



#### Ziektebeeld

Lichen sclerosus: chronische niet-infectieuze inflammatoire dermatose

#### Symptomen

Pijn, branderigheid, dyspareunie, klachten bij mictie en defecatie

#### Lokalisatie

Vulva  
Elders [perineum, anus, liezen]

#### Klinisch beeld

Solitair, symmetrische, scherp begrensde, parelmoerkleurige maculae, papels en plaques met atrofische laesies, wondjes



#### Ziektebeeld

Gedifferentieerde vulvaire intra-epitheliale neoplasie [dVIN]: premaligne afwijkingen in de basale of parabasale huidlaag, niet gerelateerd aan humaan papillomavirus

#### Symptomen

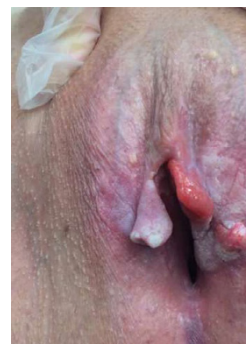
Jaren bestaande pruritus vulvae, soms symptoomloos met alleen een zichtbare afwijking  
Ontstaat vaak in pre-existente lichen sclerosus

#### Lokalisatie

Vulva, meestal unifocaal

#### Klinisch beeld

Rode, maar soms ook witgrijze laesies



#### Ziektebeeld

Lichen planus mucosalis: inflammatoire niet-infectieuze dermatose van mucosa en huid

#### Symptomen

Dyspareunie, branderige pijn bij mictie

#### Lokalisatie

Intritus vaginae  
Elders [mondslimvlies, buigzijde polsen, onderarmen, handruggen, onderbenen]

#### Klinisch beeld

Vaak annulair, een tot enkele laesies, miliair tot scherp begrensde paarse of paarsrode papels en plaques met aan het oppervlak witte streepjes [wickhamstriae]



#### Ziektebeeld

Vulvacarcinoom: niet-genezende ulcera of erosies, zwellingen [verruceuze of hyperkeratotische papels of plaques, erythemateuze noduli]

#### Symptomen

Persisterende pijn of jeuk, niet-genezende wonden

#### Lokalisatie

Vulva, unilaterale afwijkingen en/of vergrote liesklieren

#### Klinisch beeld

Unifocale erythemateuze glanzende, soms wat verheven laesie in een achtergrond van witte lichenoïde plaque



#### Ziektebeeld

Lichen simplex chronicus: chronische niet-infectieuze dermatose

#### Symptomen

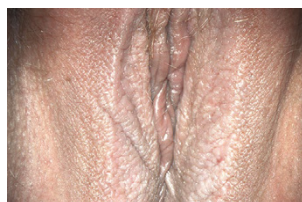
Gelokaliseerde vorm van prurigo met als gevolg chronisch krabgedrag dat de jeuk in stand houdt

#### Lokalisatie

Vulva  
Elders [hele lichaam, voorkeurslokalisatie nek, strekzijde onderarmen, onderbenen, enkels, dijen, anogenitale regio]

#### Klinisch beeld

Lichenificatie van de labia, littekenvorming, postinflammatoire hyper- of hypopigmentatie



Bronnen: **Genitale psoriasis:** Van der Meijden WI, Ter Harmsel WA. Vulvopathologie. Assen: Van Gorcum, 2007, p. 137. **Lichen sclerosus:** Lagro-Janssen T, Teunissen, D. Praktische huisarts geneeskunde – Urogynaecologie. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2020, p. 427. **Lichen planus mucosalis:** MousHV, Helmerhorst TJ, Den Hollander JC, Van der Meijden WI. Vulvovaginale klachten, dyspareunie en orale mucosa-afwijkingen: erosieve lichen planus. Ned Tijdschr Geneesk 2002;146:881-5. **Lichen simplex chronicus:** Van der Meijden WI, Ter Harmsel WA. Vulvopathologie. Assen: Van Gorcum, 2007, p. 74. **SIL & dVIN:** Lebreton M, Carton I, Brausse S, Lavoué V, Body G, Levêque J, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: Classification, epidemiology, diagnosis, and management. J Gynecol Obstet Hum Reprod 2020;49:101801. **Vulvacarcinoom:** De Hullu JA, Van der Zee AG. Chirurgische behandeling van vulvacarcinoom in een vroeg stadium en de complicaties van de ingreep. Ned Tijdschr Geneesk 2005;149:336-42. De redactie heeft haar uiterste best gedaan om bronnen en rechthebbenden van het beeldmateriaal te achterhalen. Wanneer desondanks beeldmateriaal wordt getoond waarvan u [mede]rechthebbende bent en voor het gebruik waarvan u geen toestemming hebt verleend, kunt u zich in verbinding stellen met beeldredactie@nhg.org.

dieper liggend adenocarcinoom, waardoor erythematosquamuze, papillomateuze huidafwijkingen ontstaan.<sup>2-4</sup> Deze ziekte kan zich ook buiten de borst voordoen; men spreekt dan van EMPD (Extramammary Paget's Disease). Van alle patiënten met morbus Paget heeft 10% EMPD en bij 65-83% van deze patiënten is de vulva aangedaan.<sup>2-4</sup> Jaarlijks krijgen in Nederland 10-15 vrouwen de diagnose 'vulvaire EMPD'; de meeste zijn ouder dan 50 jaar.<sup>5</sup> Over de pathogenese lopen de meningen uiteen. Sommigen nemen aan dat de pagetcellen vanuit een onderliggend adenocarcinoom de huid bereiken via de epitheelbekleding van zweetklieren, urethra of rectum. Anderen veronderstellen dat ongedifferentieerde cellen in de epidermis reageren op een onbekende carcinogene prikkel en zich zo tot pagetcellen ontwikkelen.<sup>6</sup>

Volgens de indeling van Wilkinson zijn er 3 typen EMPD: type 1 is het primaire cutane type, type 2 is secundair aan een intestinaal adenocarcinoom en type 3 is secundair aan een urogenitaal carcinoom.

Type 1, primaire cutane EMPD, is bij 74% van de patiënten niet-invasief. Een Nederlands retrospectief cohortonderzoek bij patiënten met vulvaire EMPD vond een vijfjaarsoverleving van 98,9% voor de niet-invasieve vorm en 50% voor de

## Figuur

Een patiënte met aanhoudende vulvaire jeuk



Bron: Van der Linden 2016<sup>7</sup>

## DE KERN

- Verricht bij vulvaire jeuk altijd een lichamelijk onderzoek en inspecteer het anogenitale gebied.
- Denk bij recidiverende vulvaire jeukklachten die niet reageren op lokale behandeling met corticosteroiden of antimycotica altijd aan een maligniteit, inclusief extramammaire ziekte van Paget [EMPD].
- Belangrijke signalen zijn persisterende jeuk en een niet-genezend plekje of wondje; neem bij twijfel een stansbiopt af voor histologisch onderzoek of verwijst naar een vulvapati.
- Probeer *patient's* en *doctor's delay* te voorkomen door de patiënt accuraat te volgen en heb ook na de behandeling aandacht voor de psychische impact.

invasieve vorm, die vergelijkbaar is met het squameus vulvacarcinoom. Bij 8% ontwikkelde niet-invasieve EMPD zich na mediaan 5 jaar (31-165 maanden) tot een vulvaire adenocarcinoom.<sup>8</sup>

De types 2 en 3, cutane EMPD secundair aan een andere maligniteit, zijn zeldzamer. Van alle patiënten met vulvaire EMPD heeft 0,8% type 2 (intestinale maligniteit) en 1,3% type 3 (urogenitale maligniteit). Gezien de lage incidentie zou standaard screenen op deze maligniteiten in geval van cutane EMPD leiden tot overdiagnostiek.<sup>9</sup>

## Diagnostiek

Het is belangrijk om bij vrouwen met vulvaire klachten altijd de vulva te inspecteren op een mogelijke maligniteit. De meeste patiënten met vulvaire EMPD komen bij de huisarts met klachten van branderigheid, irritatie, jeuk, pijn en bloed- of vochtverlies van de vulva. Bij 5-15% verloopt de ziekte asymptomatisch. Belangrijke signalen zijn persisterende jeuk en een niet-genezend plekje of wondje, zoals bij mevrouw Aarts. Bij het lichamelijk onderzoek ziet men matig scherp begrensd erythemateuze, soms schilferende, soms nattende erosieve plaques met een kenmerkend wit craquelé glazuurbeslag (*cake-icing scaling*) [figuur].

De diagnose 'vulvaire EMPD' zal uiteindelijk gesteld worden wanneer de patholoog in een stansbiopt de kenmerkende pagetcellen aantreft, cellen die zich door hun grote hoeveelheid helder cytoplasma onderscheiden van de omgevende keratinocyten. Een ervaren huisarts kan het stansbiopt zelf afnemen, maar men kan ook verwijzen naar een dermatoloog, gynaecoloog of vulvapati.

## Behandeling

Bij vulvaire EMPD is levenslange follow-up door de gynaecoloog noodzakelijk. Bij cutane, niet-invasieve vulvaire EMPD volstaat afwachtend beleid. Alternatieven zijn topicale behandeling met 5% imiquimodcrème (off-label) of chirurgische excisie. Imiquimod is een agonist van de *toll-like receptor* die het immuunsysteem stimuleert tot de aanmaak van cytokines. Ge-

zien de lage incidentiecijfers van EMPD zijn onderzoeksdata beperkt. Dagelijks of 2-3 × per week aanbrengen van 5% imiquimodcrème gedurende minimaal 8-16 weken zou bij 87,5% van de behandelde vrouwen effectief zijn.<sup>10-14</sup> Meer groot-schalig onderzoek is nodig om de effectiviteit van de topicale behandeling vast te stellen. Chirurgische excisie wordt in de richtlijnen geadviseerd bij (micro-)invasieve vulvaire EMPD, op dezelfde wijze als bij vulvacarcinoom.<sup>15</sup> Daarbij streeft men naar tumorvrije snijranden, maar de recidiefcijfers na chirurgie zijn hoog (34-56%).<sup>9</sup> Uitgebreide chirurgie kan leiden tot veel complicaties op lange termijn zoals dyspareunie, mictieproblemen en chronische pijn, en tot psychische problemen zoals een laag zelfbeeld, gevoel van verminking, onzekerheid en schaamte. Het is belangrijk om daar als huisarts aandacht voor te hebben en patiënten erin te begeleiden. Andere behandelopties zoals fotodynamische therapie, radiotherapie, laserablatie en systemische therapie zijn onvoldoende onderzocht om gedegen uitspraken te kunnen doen over de effectiviteit.

#### CASUS (VERVOLG)

De diagnose bij mevrouw Aarts is 'niet-invasieve vulvaire EMPD'. Nadat ze uitleg heeft gekregen over de topicale behandelopties en de hoge kans op recidief en complicaties na chirurgie, kiest ze voor een afwachtend beleid. Ze smeert een indifferente koelzalf om de jeuk te verminderen.

#### CONCLUSIE

Denk bij vulvaire jeuk ook aan EMPD, vooral als lokale behandeling met corticosteroiden of antimycotica faalt. Onderzoek altijd de vulva bij persisterende vulvaire jeuk of een niet-genezend plekje of wondje. Neem bij twijfel een biopt af of verwijs hiervoor naar een vulvapati, dermatoloog of gynaecoloog (bekijk hoe deze zorg in uw regio georganiseerd is). Probeer *patient's* en *doctor's delay* te voorkomen door de patiënt accuraat te volgen. Heb als huisarts aandacht voor de lichamelijke, psychische, seksuele en relationele impact van deze ziekte. Er is meer grootschalig onderzoek nodig om de behandelopties en hiermee de kwaliteit van leven te verbeteren. ■

#### LITERATUUR

1. Nunns D, Mandal D. The chronically symptomatic vulva: prevalence in primary health care. *Genitourin Med* 1996;72:343-4.
2. Nabavizadeh R, Vashi KB, Nabavizadeh B, Narayan VM, Master VA. Extramammary Paget's disease: Updates in the workup and management. *Asian J Urol* 2022;9:451-9.

3. Van der Zwan JM, Siesling S, Blokk WA, Pierie JP, Capocaccia R. Invasive extramammary Paget's disease and the risk for secondary tumours in Europe. *Eur J Surg Oncol* 2012;38:214-21.
4. McDaniel B, Brown F, Crane JS. Extramammary Paget disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
5. Van der Linden M, Schuurman MS, Bulten J, Massuger LF, Int'Hout J, Van der Aa MA, et al. Stop routine screening for associated malignancies in cutaneous noninvasive vulvar Paget disease? *Br J Dermatol* 2018;179: 1315-21.
6. Go IH, Huisman PM, Sillevs Smitt JH. Extramammaire vorm van de ziekte van Paget. *Ned Tijdschr Geneesk* 1986;130:1992-5.
7. Van der Linden M, Meeuwis KA, Bulten J, Bosse T, Van Poelgeest MI, De Hullu JA. Paget disease of the vulva. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;101:60-74.
8. Van der Linden, Oonk MH, Van Doorn HC, Bulten J, Van Dorst EBL, Fons G, et al. Vulvar Paget disease: A national retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2019;81:956-62.
9. Meeuwis KA, Van der Linden M, Hendriks IM, Bulten J, Bosse T, Van Poelgeest MI, et al. Vulvaire morbus Paget: behandeling met imiquimod. *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* 2018;28(3):54-5.
10. Hanna E, Abadi R, Abbas O. Imiquimod in dermatology: an overview. *Int J Dermatol* 2016;55:831-44.
11. Iavazzo C, Ntziora F, Karachalios C, Evangelia Iavazzo P, Gkegkes ID. The clinical evidence and the role of imiquimod in the extramammary Paget disease. *Acta Dermatovenerol Croat* 2014;22:103-9.
12. Zampogna JC, Flowers FP, Roth WI, Hassenein AM. Treatment of primary limited cutaneous extramammary Paget's disease with topical imiquimod monotherapy: two case reports. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:S229-35.
13. Feldmeyer L, Kerl K, Kamarashev J, de Viragh P, French LE. Treatment of vulvar Paget disease with topical imiquimod: a case report and review of the literature. *J Dermatol Case Rep* 2011;5:42-6.
14. Baiocchi G, Begnami MD, Fukazawa EM, Surima WS, Badiglian-Filho L, Costa FD, et al. Conservative management of extramammary Paget disease with imiquimod. *J Low Genit Tract Dis* 2012;16:59-63.
15. Richtlijn Vulvacarcinoom. Utrecht: NVOG, 2021. <https://richtlijnen-database.nl/richtlijn/vulvacarcinoom>, geraadpleegd april 2023.

Vincken AM, Lagro-Janssen AL. Denk bij vulvaire jeuk ook aan extramammaire Paget. *Huisarts Wet* 2023;66:DOI:10.1007/s12445-023-2374-9.  
 Margraten: A.M.G. Vincken, huisarts: huisartsvincken@gmail.com.  
 Radboudumc, Afdeling Eerstelijngeneeskunde, Nijmegen: prof. dr. A.L.M. Lagro-Janssen, emeritus hoogleraar Vrouwenstudies Medische wetenschappen. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.