

慢性子宫内膜炎的诊断标准:来自病理医生的调查

*Samantha L. Margulies, M.D., Isha Dhingra, M.D., Valerie Flores, M.D.,
Jonathan L. Hecht, M.D., Ph.D., Oluwole Fadare, M.D., Lubna Pal, M.B.B.S. F.R.C.O.G., M.S.,
and Vinita Parkash, M.B.B.S., M.P.H.*

关键词: 慢性子宫内膜炎; NOS-CE; 浆细胞; 妇科病理; 子宫

(*IJGP.2021 Nov.;40(6):556-562*)

摘要: 急性子宫内膜炎被明确定义为上行感染引起的伴随活动性的炎症,但慢性子宫内膜炎的定义还不明确。为了明确定义、完善诊断标准和疾病管理,我们对病理医生进行了一项调查,以了解非特异性、非产科慢性子宫内膜炎诊断标准的差异性及诊断的意义。我们采用匿名电子调查的方法对国家和国际专业病理学会的成员进行了调查,旨在调查非特异性、非产科慢性子宫内膜炎病理诊断的诊断标准、对病因学的理解以及治疗的意义。病理医生对非特异性、非产科慢性子宫内膜炎的诊断标准存在很大的差异,28.5%的病理医生使用单个浆细胞进行诊断。特殊染色的使用也存在差异,这一技术用于报告共存病变和子宫内膜激素阶段。除了专科病理医生在妊娠期子宫内膜中做出该诊断存在较大差异外,全科病理医生和专科病理医生所使用的诊断标准没有差异。病理医生(包括妇科病理医生)对非特异性、非产科慢性子宫内膜炎诊断标准的显著差异性,有可能混淆对患者的管理。因此慢性子宫内膜炎诊断标准的标准化对于理解诊断的意义至关重要。

背景

非特异性、非产科慢性子宫内膜炎(NOS-CE)是一种持续性的子宫内膜慢性炎症。它是一种特征不明确疾病,被许多人认为是盆腔炎(PID)的一部分^[1-5]。在这种情况下,NOS-CE通常与PID的其它疾病共存,包括输卵管-卵巢脓肿、输卵管积水和全身临床症状。PID相关NOS-CE的病理特征是子宫内膜中出现浆细胞,通常伴有炎症和损伤的其他特征。目前尚不清楚在无症状患者的子宫内膜中偶然发现的浆细胞与其它器质性子宫内膜病变相关的浆细胞是否代表PID相关NOS-CE的变异。这导致了病理医生使用NOS-CE做诊断的显著差异性^[6],伴随而来的是妇科医生对患者管理的差异。现代研究表明偶发性NOS-CE与年轻女性不孕症、着床失败和流产之间的相关性,这提高了人们对该疾病的兴趣,并引发了人们对偶发性NOS-CE可能代表亚临床感染性NOS-CE的关注^[7-9]。

因此,为了更好的理解并最终定义NOS-CE,同时完善和规范诊断标准及管理,我们对妇科医生和病理医生进行了调查,以了解NOS-CE诊断和管理实践的现状。本文总结了对病理医生的调查结果。对妇科医生的平行调查结果另文发表^[10]。

材料和方法

这是一项横断面观察性调查研究,我们采用了14个问题,旨在阐明病理医生用于诊断慢性子宫内膜炎的诊断标准。只有一个问题与产科有关——病理医生是否在妊娠期子宫内膜诊断慢性子宫内膜炎。调查还询问了病理医生对该诊断的临床和管理意义的理解。在调查结束时,有额外的7个问题收集了受访者的人群统计数据,包括地点、经验和实践的专业化。表

From the Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Urogynecology and Reconstructive Pelvic Surgery, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC (S.L.M.); Departments of Obstetrics, Gynecology & Reproductive Sciences (S.L.M., V.P.); Psychiatry (I.D.); Obstetrics, Gynecology & Reproductive Sciences, Section of Reproductive Endocrinology and Infertility (V.F., L.P.), Yale School of Medicine; Department of Pathology, Yale Medicine (V.P.), New Haven, Connecticut; Division of Anatomic Pathology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts (J.L.H.); and Department of Pathology, UC San Diego Health, San Diego, California (O.F.).

The authors declare no conflict of interest.

Address correspondence to Samantha L. Margulies, MD, 3032 Old Clinic Building, CB#7570, Chapel Hill, NC 27599. E-mail: smargulies.md@gmail.com.

表1. 病理医生数据统计 (N=287)

位置	n (%) [*]
北美	214 (74.5)
国际	70 (24.3)
经验 (年)	
<10年实践	92 (32.0)
>10年实践	192 (66.8)
机构类型	
学术机构	109 (37.9)
具有学术隶属关系的基层团体	85 (29.6)
基层团体	83 (28.9)
性别	
男性	134 (46.6)
女性	135 (47.0)
专业	
妇科病理医生 (专科病理医生)	46 (16.0)
亚专科病理医生(妇科病理+1-3个其它专科)	68 (23.6)
全科病理医生	73 (25.4)
全科病理医生	97 (33.7)

^{*}部分受访者没有回答所有问题，因此所有问题的总数可能不等于 287 (或 100%)

1 和表 2 列出了调查和人群统计的问题列表。问卷项目是在查阅文献以及参与研究的专家讨论后产生的。我们向耶鲁大学医学院妇产科和生殖科学系的专家初步介绍了项目目的和调查问卷。该问卷在 10 名病理医生中进行了试点。他们的评论帮助我们进一步完善了调查问卷中所使用的措辞。该项目在 2019 年美国加拿大病理学学会第 108 届全国年会上作为平台报告进行了展示。

此项调查使用在线调查工具 (Qualtrics; www.qualtrics.com)。我们请专业病理学协会分发这项调查。响应这一号召的包括国际妇科病理学会、英国妇科病理学会和美国临床病理学会。这些学会将调查分发给他们的成员，但学会没有参与或赞助此项调查，也没有向我们提供被调查的病理医生总数的信息。接受调查的病理医生被要求通过各种社交媒体平台将调查传播给他们的联系人，以扩大调查的覆盖面。虽然这种方法潜在地增加了受访者的总体基数，但限制了我们准确评估调查框架是否充分代表被调查者的能力。也限制了我们计算反应率和评估无反应偏差的能力。由于此次调查以滚动方式分发给专业学会，调查持续了约八个月。我们没有为完成问卷的参与者提供奖励。这项研究被耶鲁大学人类调查委员会视为免受机构审查委员会的审查。

我们对结果进行了分析，以评估诊断标准的可变性以及与其他一些主要变量的相关性，包括实践的洲、临床经验和实践类型。我们将只回答了 <50% 问题的应答从结果分析中排除。对数据我们采用两种不同的方法进行分析。第一种方法只分析妇科病理医生，即只做妇科亚专科的病理医生。第二种方法分析妇科病理医生和包含妇科的亚专科病理医生。包含妇科的亚专科病理医生被定义为从事 1 至 3 个病理亚专业的医生。两种不同的分析结果没有显著性差异。我们按照专科病理医生 (妇科病理医生 + 包含妇科的亚专科病理医生) 与非专科医生 (全科病理医生) 进行分析和报告，是因为我们尊重受访者的自我界定，而且妇科病理培训和实践既没有委员会认证，也没有相关的标准化。我们采用 Fisher 精确检验和卡方检验进行统计分析，P 值 <0.05 表示差异有统计学意义。

结果

我们共收到 336 份答复。因各学会未提供参与调查人员的统计细节，所以无法确定答复率。我们分析了符合纳入标准的 287 份回复。其中，有 114 人自称是专科病理医生；46 人只从事妇科病理工作；3 人完成了调查，但没有回答这个问题。受访者的详细统计和分布情况列于表1。

表 2 详细列出了专科病理医生和全科病理医生之间差异的调查结果。总之，72% (214/287) 的应答病理医生认为 NOS-CE 是一种特定的组织病理学疾病实体。而 13.2% (38/287) 的病理医生并不认为 NOS-CE 是特定的疾病实体；其中，5 位是妇科病理医生 (占妇科病理医生的10.8%)。大多数病理医生 (86%；244/287) 同期报告中做出该诊断的比例 <5%。通常 50% (144/287) 的病理医生在工作实践中通过子宫内膜活检做出慢性子宫内膜炎的诊断占比 1%-5%。仅 1.7% (5/287) 的病理医生诊断占比 >10%。这 5 名病理医生均未报告常规使用免疫组化 (CD138) 来识别浆细胞。然而，他们均报告使用单一浆细胞标准诊断慢性子宫内膜炎。相反，使用更严格的诊断标准的病理医生均未报告慢性子宫内膜炎的诊断 >10% (P=0.002)。有 2 名病理医生报告从未做出慢性子宫内膜炎的诊断。

病理医生不同意 NOS-CE 的病因学基础，63% (184/287) 的病理医生认为慢性子宫内膜炎的病因是感染性的，最有可能的病原体是衣原体和支原体 (91/287；32%)，其次是细菌感染 (大肠杆菌和链球菌) (41/287，14%)。非感染性病因包括异物反应 (24%) 和自身免疫性疾病 (11%)。

对于诊断 NOS-CE 的充分和/或必要标准, 病理医生之间存在很大的差异。总的来说, 28.5% (79/287) 的病理医生认为在子宫内膜样本中发现单个浆细胞时, 可以诊断慢性子宫内膜炎。另外 35% (101/287) 的病理医生表示, 他们需要在整个样本中至少有 2-5 个浆细胞才能诊断为慢性子宫内膜炎; 18% 的病理医生提出每个样本中出现 >5 个分散的浆细胞, 而 16% 的病理医生要求存在含有至少 3 个浆细胞的浆细胞簇作为其诊断慢性子宫内膜炎的最低诊断标准。9% (27/287) 的受访者报告需要存在嗜酸性粒细胞来诊断 NOS-CE。我们没有探讨是否使用嗜酸性粒细胞作为诊断 NOS-CE 的主要标准或提示 NOS-CE 的标准或触发其他研究来识别浆细胞。病理医生使用了其它不同的辅助特征来支持 NOS-CE 的诊断, 包括间质的改变 (针轮样、水肿、纤维化)、炎性细胞 (上皮内或腔内中性粒细胞或淋巴细胞和间质淋巴滤泡)、子宫内膜和腺体结构紊乱以及间质色素。几位病理医生在备注中写道: 提示辅助特征作为寻找浆细胞的触发因素 (它使我们“更努力”去寻找浆细胞)。

对于使用特殊染色来鉴别子宫内膜样本中的浆细胞也存在差异。83% (238/287) 的病理医生报告称, 他们从未或几乎从未使用免疫组化染色来识别浆细胞; 而 4% (12/287) 病理医生报告他们总是或几乎总是使用免疫组化来识别或确认浆细胞的存在, 有些病例是应临床同事的要求进行的。CD138 是大多数受访者 (92% 的应答者) 用于识别子宫内膜中浆细胞的首选试剂。少数使用其它试剂作为检测浆细胞的主要试剂, 包括

CD38、MUM1 和 CD68。

对于是否在其它子宫病理 (如子宫内膜息肉、平滑肌瘤、增生等), 或在具有孕激素作用的子宫内膜 (分泌期或妊娠子宫内膜) 中做出 NOS-CE 的诊断, 病理医生之间存在很大的差异。46% (132/287) 的受访者在分泌期子宫内膜中诊断 NOS-CE, 而 30% (87/287) 报告称如果子宫内膜为妊娠期的也使用慢性子宫内膜炎的诊断。值得注意的是, 在妊娠期子宫内膜诊断慢性子宫内膜炎是专科病理医生与全科病理医生的唯一区别。42% 的专科病理医生 (48/114) 诊断妊娠子宫内膜 NOS-CE, 而全科病理医生仅为 28% (38/170; $P<0.001$)。我们的调查没有进一步探讨这类问题, (例如, 受访者是否在妊娠子宫内膜中使用了“慢性蜕膜炎”等替代性术语)。

23% (67/287) 的病理医生报告存在明确特征的共存病理的情况下不诊断慢性子宫内膜炎, 而 9% (26/287) 报告出现浆细胞即诊断 NOS-CE。其它良性疾病有诊断可能性的 (16%; 43/287), 依靠浆细胞计数的 (19%; 55/287), 有时诊断的 (31%; 89/287), 仅有增生/癌症 (1%; 2/287)。

关于 NOS-CE 的病因病理学基础或诊断标准, 全科病理医生和专科病理医生之间没有统计学的显著差异 (表 2)。在实践地点或临床经验方面也没有统计学的显著差异。

讨论

NOS-CE 通常被认为是 PID 相关的一部分, 这是一种上行性的性传播感染, 最常见的原因是沙眼衣原体感染^[1-5, 11]。然而,

表2. 专科病理医生和全科病理医生对诊断慢性子宫内膜炎的理解、含义和使用的差异

特征	n (%)		P
	专科病理医生 (N=114)	全科病理医生 (N=170)	
认为NOS-CE是特定疾病的人数	83 (72.8)	129 (75.9)	0.56
认为NOS-CE是细菌/病毒/真菌或混合感染病因的人数	77 (67.5)	102 (60)	0.19
使用单个浆细胞诊断NOS-CE的人数	35 (30.7)	44 (25.9)	0.37
以嗜酸性粒细胞作为NOS-CE辅助诊断标准的人数	10 (8.7)	16 (9.4)	0.85
不使用免疫组化诊断NOS-CE的病理医生人数	90 (78.9)	144 (84.7)	0.21
在分泌期子宫内膜诊断NOS-CE的病理医生人数	57 (50)	75 (44.1)	0.33
在妊娠期子宫内膜诊断NOS-CE的病理医生人数	48 (42.1)	38 (22.4)	<0.001
在其它良性病理学表现下诊断NOS-CE的病理医生人数	14 (12.3)	30 (17.6)	0.22
在其它恶性病理学表现下诊断NOS-CE的病理医生人数	2 (1.8)	0	NA
在共存病理情况下从未诊断NOS-CE的病理医生人数	32 (28)	35 (20.6)	0.15

可分析的案例太少

NA表示不适用; NOS-CE, 指非特异性非产科慢性子宫内膜炎

这个术语也用于无明显特征的 PID 患者在子宫内膜中偶然发现浆细胞的病例^[6-9]，这种类型的 NOS-CE 的临床意义尚不清楚。在组织学评估中，多达 8% 的常规子宫内膜活检/刮除标本中有偶然的、孤立性的 NOS-CE^[12]，一些作者认为这代表静止或亚临床 PID^[9, 13]。这一推论主要是基于无症状 NOS-CE 的相关性。诊断为 NOS-CE 的女性通常有生殖道感染史^[14]，抗菌治疗可减少症状并降低在后续样本中组织学诊断为 NOS-CE 的可能性^[15]。一些作者报告，与对照组相比，慢性子宫内膜炎患者中发现感染性微生物的比例更高^[15]。然而，其他研究者未能复制这些发现，表明这种关联不足以将 NOS-CE 归因于感染性病因^[16, 18]。

诊断 NOS-CE 的金标准是浆细胞^[1, 6-8, 12, 17-19]。尽管其他组织学特征，如反应性纤维化或所谓的“针轮样”间质、间质坏死和崩解、子宫内膜功能层中出现淋巴滤泡、子宫内膜间质中的炎性细胞和中性粒细胞，以及反应性上皮变化均引起了人们对慢性子宫内膜炎的关注。诊断慢性子宫内膜炎的主要标准仍然是在子宫内膜间质中出现浆细胞^[11]。1951 年 Dumoulin 和 Hughesdon 综述了浆细胞如何成为慢性子宫内膜炎的必要诊断标准^[20]。1907 年 Hitschmann 和 Adler^[21]对产科（产后/流产后）严重慢性子宫内膜炎的 40 个病例进行了回顾，得出浆细胞“出现在子宫内膜不正常”的结论，并宣布浆细胞作为子宫内膜炎的诊断标准。这立刻引起了专家们对诊断 NOS-CE 所必需的浆细胞的作用和数量的激烈争论。

这种争论在当代并没有减弱。我们的调查显示，病理医生对 NOS-CE 诊断的充分和必要标准仍然存在分歧。在我们的研究中，28% 的病理医生报告在临床实践中根据子宫内膜样本中识别出单个浆细胞即诊断 NOS-CE，而其他人则使用更严格的标准。因此，使用单个浆细胞截断值诊断慢性子宫内膜炎的病理医生在其实践中明显更有可能报告 NOS-CE 率超过 10%。然而，单个细胞的标准是不可能复制的，特别是当前的病理实践并没有控制样本大小（活检 vs 刮除），所检查组织的体积（细胞块，层面）以及用于识别浆细胞的方法学。在第二次复查苏木素和伊红染色（H&E）切片时发现，有 16% 没有慢性子宫内膜炎的病例被发现存在浆细胞^[22]。通过特殊染色发现在 H&E 上未能识别出浆细胞的病例数量更多。免疫球蛋白染色可发现另外 30% 的病例^[23]，而 CD138 可在多达 69% 至 90% 的子宫内膜样本中发现浆细胞^[24, 25]。这些“漏诊”的 NOS-CE 病例显然对患者没有什么负面影响^[22]。在没有 PID 临床证据患者的子宫内膜中偶尔也会发现浆细胞，这导致一些作者认为子宫内膜存在少量浆细胞并不代表 NOS-CE^[19, 26]。

在我们的调查中，9% 的病理医生使用了嗜酸性粒细胞作为 NOS-CE 的诊断标准^[27]，但它对子宫内膜炎也不是特异性的，据报道，有多达 38% 的无 NOS-CE 患者的活检中发现有嗜酸性粒细胞出现^[28]。

对 NOS-CE 诊断的充分和必要标准的分歧可能反映了病理医生对慢性子宫内膜炎含义理解上的差异。一方面，该术语可用于描述子宫内膜中存在“慢性炎症”（炎症）。在这个定义下，慢性子宫内膜炎的名称表示在子宫内膜有“独特的”炎症发现。这种炎症可能有多种原因，包括感染、器质性腔内病变/装置（粘膜下平滑肌瘤、子宫内膜息肉、宫内节育器）或非感染性病变（增生或癌，通常伴有鳞状上皮化生）或单纯性子宫异常出血。对于这一学派来说，慢性子宫内膜炎的部分病例（甚至可能是大多数病例）是反应性的和非感染性的^[3, 14, 19]。这种情况下，病理医生倾向让临床医生将子宫内膜的“炎症”放在临床背景之下，并将其与其它发现（如 PID 症状）相关联，以确定患者是否有感染相关的 CE。只有当病理学发现证实了临床表现时，妇科医生才会使用抗生素治疗，我们的调查中 9% 的受访者似乎符合这一学派，他们总是报告存在慢性子宫内膜炎。

第二种观点认为，慢性子宫内膜炎是继发于上行性阴道感染，是复杂的 PID 的一部分、是一种相对特异性的与感染相关的临床病理疾病。因此，只有在子宫没有明显的器质性病变（如息肉、平滑肌瘤等）时，以及只有在出现与其它已被证明的感染性病因 NOS-CE 相关的特征相关时，不仅出现少量浆细胞，还出现包括中性粒细胞，以及间质改变时才诊断 NOS-CE^[1]。基于这一观点，NOS-CE 的诊断旨在传达对 PID 的高度关注，并预期可能会采取抗生素干预措施。总的来说，24.6% 的病理医生似乎同意这个观点，并且只有在没有其它特征明确的病变的情况下才诊断慢性子宫内膜炎。然而，大多数病理医生对此并不确定，他们通常根据炎症的程度，有时会做出慢性子宫内膜炎的诊断。

NOS-CE 病理诊断缺乏一个共同的和标准化的诊断标准这是有问题的，也会带来广泛的影响。它阻碍了对诊断为 NOS-CE 的患者进行一致的和标准化管理，也解释了妇科医生用于管理该诊断患者的治疗方案出现的差异和不同^[10]。它混淆了比较来自不同环境的数据和准确评估 NOS-CE 的发生率、患病率和相关性的分析。迄今为止，病理医生尚未将 NOS-CE 的诊断视为要引起妇科医生严重关注的问题，其对诊断的影响很小。

然而，在生殖内分泌学领域人们对 NOS-CE 重新产生了兴趣。最近的研究表明，NOS-CE 与不孕症和不良生殖结果有

关。据报道, 在42%的发生复发性植入失败的患者和 57.8% 发生 3 次或 3 次以上妊娠失败的患者有报告 NOS-CE^[13, 29]。其它的研究表明浆细胞可能在子宫内膜异位症的子宫内膜间质中发挥作用^[30]。诊断标准的不一致可能会阻碍这些研究的重复。因此, 妇科医生和病理医生应该达成共识, 以便更好地描述 NOS-CE 临床病理的相关性, 规范并完善其管理。

我们建议病理医生在诊断 NOS-CE 时使用描述性注释。应该标注提示出现感染性病因附加特征的病例, 并与临床沟通提示可能的感染性原因, 因为其中一些患者可能无症状或有无法描述的症状。如果没有与感染相关的组织学特征, 也必要与临床医生讨论, 以确定患者的最佳治疗方案。

特殊染色检测浆细胞在 NOS-CE 诊断中的作用值得进一步研究, 但我们不推荐将其应用于诊断。CD138 作为浆细胞特异和敏感的标记物被广泛报道, 通常应用于造血系统标记浆细胞, 尽管它也可以标记良性淋巴结中淋巴细胞^[31]。CD138 也可以在上皮细胞 (通常用作内部对照)、滋养层细胞 (可能在间质中发现), 甚至在特定环境下的间质细胞都可以有表达^[31-34]。

即使 CD138 被确定对子宫内膜浆细胞具有相对特异性, 这个更敏感的检测方法也存在重复性差的问题。即使这种方法能检测到偶尔漏诊的病例, 但日益敏感的检测方法仍需重新调整标准, 因为它会降低特异性, 从而导致假阳性率提高。

我们的研究存在一定的局限性。我们无法评估样本量是否足够, 以反映整个病理医生人群的意见。将调查导向妇科病理学会可能会使结果偏向于对 NOS-CE 特别感兴趣的病理医生, 可能不能准确地反映真正的全科病理医生实践的范围和多样性。然而, 即使调查不具有代表性, 调查结果也让我们确信, NOS-CE 的诊断标准存在很大的差异, 我们需要对 NOS-CE 的诊断标准达成共识。

在达成这种共识之前, Donald 和 Shaw 在 1911 年^[35]做出的陈述是真实的: “在整个妇科领域, 没有比 ‘慢性子宫内膜炎’ 更常见的病例了”; “这个疾病仍处于一种混乱的状态”; “目前, 我们需向病理医生寻求光明”。

致谢: 作者感谢耶鲁大学医学院妇产科和生殖科学系对本研究工作的支持。此外, 作者感谢 Dana M. Margulies 在数据归档和组织工作方面提供的帮助。

参考文献

1. Crum C, Lee K, Nucci M, et al. Evaluation of cyclic

endometrium and benign endometrial disorders. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*, 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2018:493–503.

2. Center for Disease Control and Prevention. Pelvic inflammatory disease (PID). 2015. Available at: <https://www.cdc.gov/std/tg2015/pid.htm>. Accessed November 1, 2019.

3. Ross JD. What is endometritis and does it require treatment? *Sex Transm Infect* 2004;80:252–3.

4. Wasserheit JN, Bell TA, Kiviat NB, et al. Microbial causes of proven pelvic inflammatory disease and efficacy of clindamycin and tobramycin. *Ann Intern Med* 1986;104:187–93.

5. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015;64 (RR-03):1–137.

6. Liu Y, Chen X, Huang J, et al. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertil Steril* 2018;109:832–9.

7. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, et al. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil Steril* 2008;89:677–84.

8. Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, et al. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications. *Am J Reprod Immunol* 2016;75:13–22.

9. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Meyn LA, et al. Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility. *Obstet Gynecol* 2012;120: 37–43.

10. Margulies SL, Flores VA, Parkash V, et al. Chronic endometritis: a prevalent yet poorly understood entity [23H]. *Obstet Gynecol* 2019;133:90S.

11. Kiviat NB, Wolner-Hanssen P, Eschenbach DA, et al. Endometrial histopathology in patients with culture-proved upper genital tract infection and laparoscopically diagnosed acute salpingitis. *Am J Surg Pathol* 1990;14:167–75.

12. Greenwood SM, Moran JJ. Chronic endometritis:

- morphologic and clinical observations. *Obstet Gynecol* 1981;58:176–84.
13. Park HJ, Kim YS, Yoon TK, et al. Chronic endometritis and infertility. *Clin Exp Reprod Med* 2016;43:185–92.
 14. Pitsos M, Skurnick J, Heller D. Association of pathologic diagnoses with clinical findings in chronic endometritis. *J Reprod Med* 2009;54:373–7.
 15. Eckert LO, Thwin SS, Hillier SL, et al. The antimicrobial treatment of subacute endometritis: a proof of concept study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:305–13.
 16. Korn AP, Hessol N, Padian N, et al. Commonly used diagnostic criteria for pelvic inflammatory disease have poor sensitivity for plasma cell endometritis. *Sex Transm Dis* 1995;22: 335–41.
 17. Heatley MK. The association between clinical and pathological features in histologically identified chronic endometritis. *J Obstet Gynaecol* 2004;24:801–3.
 18. Achilles SL, Amortegui AJ, Wiesenfeld HC. Endometrial plasma cells: do they indicate subclinical pelvic inflammatory disease? *Sex Transm Dis* 2005;32:185–8.
 19. Kasius JC, Fatemi HM, Bourgain C, et al. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil Steril* 2011;96:1451–6.
 20. Dumoulin JG, Hughesdon PE. Chronic endometritis. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1951;58:222–35.
 21. Hitschmann F, Adler L. Die Lehre von der endometritis. *Ztschr f Geburtsh u Gynäk* 1907;60:63–86.
 22. Smith M, Hagerty KA, Skipper B, et al. Chronic endometritis: a combined histopathologic and clinical review of cases from 2002 to 2007. *Int J Gynecol Pathol* 2010;29:44–50.
 23. Crum CP, Egawa K, Fenoglio CM, et al. Chronic endometritis: the role of immunohistochemistry in the detection of plasma cells. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:812–5.
 24. Hartman S, Symons W, Yeh I. Chronic endometritis: how many plasma cells does it take to make the diagnosis? *FASEB J* 2011;25(suppl):1002.1013–1002.1013.
 25. Kannar V, Lingaiah HKM, Sunita V. Evaluation of endometrium for chronic endometritis by using syndecan-1 in abnormal uterine bleeding. *J Lab Physicians* 2012;4:69–73.
 26. Gilmore H, Fleischhacker D, Hecht JL. Diagnosis of chronic endometritis in biopsies with stromal breakdown. *Hum Pathol* 2007;38:581–4.
 27. Adegboyega PA, Pei Y, McLarty J. Relationship between eosinophils and chronic endometritis. *Hum Pathol* 2010;41: 33–37.
 28. Perlman B, Goldsmith L, Wang Q, et al. Are eosinophils a specific marker of chronic endometritis? *J Gynecol Surg* 2016; 32:345–7.
 29. Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, et al. Detection of chronic endometritis at fluid hysteroscopy. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12:514–8.
 30. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, et al. Review: chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res* 2019;45:951–60.
 31. O'Connell FP, Pinkus JL, Pinkus GS. CD138 (syndecan-1), a plasma cell marker immunohistochemical profile in hematopoietic and nonhematopoietic neoplasms. *Am J Clin Pathol* 2004; 121:254–63.
 32. Groth JV. Chronic endometritis and the plasma cell, fact versus fiction. *Fertil Steril* 2018;109:788.
 33. Jokimaa V, Inki P, Kujari H, et al. Expression of syndecan-1 in human placenta and decidua. *Placenta* 1998;19:157–63.
 34. Kind S, Merenkow C, Buscheck F, et al. Prevalence of syndecan-1 (CD138) expression in different kinds of human tumors and normal tissues. *Dis Markers* 2019;2019: 4928315.
 35. Donald A, Shaw WF. The symptoms and treatment of chronic endometritis, with special reference to the results of curetting. *Proc R Soc Med* 1911;4:37–52.